

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C12N 15/41 (2006.01)

C12N 15/86 (2006.01)

C07K 14/085 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0103890

(43) 공개일자 2006년10월04일

(21) 출원번호 10-2006-7008081

(22) 출원일자 2006년04월26일

번역문 제출일자 2006년04월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/031504

국제출원일자 2004년09월23일

(87) 국제공개번호 WO 2005/030139

국제공개일자 2005년04월07일

(30) 우선권주장 60/506,182 2003년09월26일 미국(US)

(71) 출원인 노바르티스아게
스위스 바젤 씨에이치-4056 리크트스트라췌 35

(72) 발명자
할렌백 폴 엘
미국 매릴랜드주 20882 게이터스버그 로즈우드 메너 레인 7461
헤이 칼 엠
미국 매릴랜드주 20872 다마스쿠스 허니서클 드라이브 28301
게인쉬 산티
미국 캘리포니아주 94107 샌 프란시스코 아파트먼트 20209타운젠드 스트리트 2
폴리스 세쉬다 레디
미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 알바코어 레인 157
슈 링
미국 매릴랜드주 20841 보이즈 다크 스타 웨이 18104
양 정평
미국 매릴랜드주 20878 노스 포토막 레딩 릿지 드라이브 28
췌 췌
미국 매릴랜드주 20852 록빌 몬트로스 빌리지 테라스 12004

(74) 대리인 강승옥
김성기

심사청구 : 없음

(54) 세네카 밸리 바이러스에 기초한 조성물 및 질병의 치료방법

요약

본 발명은 세네카 밸리 바이러스("SVV")로 불리는 신규의 RNA 피코나바이러스에 관한 것이다. 본 발명은 분리된 SVV 핵산 및 상기 핵산에 의해 코딩되는 단백질을 제공한다. 또한, 본 발명은 SVV 단백질에 대하여 생성된 항체를 제공한다. SVV는 몇몇 유형의 종양을 선택적으로 사멸시키는 능력을 보유하기 때문에, 본 발명은 암을 치료하기 위해 SVV 및 SVV 폴리펩티드를 사용하는 방법을 제공한다. SVV는 특정 종양을 특이적으로 표적으로 하기 때문에, 본 발명은 암을 검출하기 위해 SVV 핵산 및 단백질을 사용하는 방법을 제공한다. 또한, SVV의 종양 특이적 기전에 의해 제공되는 정보에 기인하여, 본 발명은 새로운 암용해성 바이러스 유도체를 제조하는 방법 및 종양 특이적 항성을 갖도록 바이러스를 변경시키는 방법을 제공한다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 명세서는 저작권으로 보호되는 소재를 포함한다. 이 저작권의 저작권자는 미국·특허 상표청의 특허 파일 또는 기록에 개시된 바와 같은 특허 문헌 또는 특허 명세서를 타인이 팩스밀리로 복사하는 것에는 이의가 없지만, 그 밖의 다른 모든 저작권은 보유한다.

본 명세서에 인용된 모든 특허 출원, 공개 특허 출원, 등록 특허, 텍스트 및 참고 문헌은 본 발명이 속하는 기술 분야를 더욱 충분히 설명하기 위해 본원에 그 전체가 참고 문헌으로 포함된다.

이 출원은 2003년 9월 26일에 출원된 미국 출원 번호 제60/506,182호에 대해 우선권을 주장하며, 상기 출원은 그 전문이 본원에 포함된다.

배경기술

바이러스 치료법은 암 치료를 위한 전도 유망한 방법이다. 천연 형태이건 조작된 형태이건 간에 암 세포에 특이적으로 결합하여 이를 사멸시키는 암용해성 바이러스는 화학요법 및 방사선과 같은 대체 치료법보다 효능이 더 뛰어나며 독성은 적을 수 있다. 게다가, 암용해성 바이러스 치료법은 약리학적으로 원하는 부위에서 치료제를 증폭시킬 수 있는 것으로 알려진 유일한 치료법이기도 하다.

암 치료법의 중요한 측면은 정상 세포에 대한 암 세포의 사멸률을 높이는 것이다. 이 목적을 달성하는 것은 연루된 광범위한 세포 유형, 전이에 기인한 암 세포의 전신 전파 및 정상 세포와 암 세포 간의 작은 생물학적 차이를 비롯하여 수 많은 이유로 인하여 어려운 문제였다. 진보하고 있긴 하지만 현행 암 치료법에는 개선해야 할 문제점이 여전히 많이 남아있다.

과거에는, 외과 의사들이 환자를 사실상 손상시키지 않고 종양을 외과 수술에 의해 제거하고자 하였다. 1차 종양을 완전히 제거하여도 생존을 보장하지는 못하는데, 그 이유는 체내의 미지 부위로의 조기 전이가 검출되지 않은 상태로 남아있기 때문이다. 또한, 몇몇 연구는 외과적 개입이 혈관형성 억제제를 생산하는 종양 세포의 제거로 인하여 원거리 전이의 성장을 강화시킬 수 있음을 제시하고 있다. 마지막으로, 많은 경우에 있어 종양은 수술적 제거 후에 원래의 위치에서 다시 성장하게 된다. 방사선은 다른 것을 희생시켜 가장 빨리 증식하는 세포를 선택적으로 파괴한다. 그러나 종양 세포는 치료 중에 내성이 되거나 비분열 상태로 있음으로써 방사선 치료를 회피할 수 있다. 게다가, 다수의 정상 세포는 활발히 분열하며 치료에 의해 사멸된다(위장관 세포, 모낭 등)는 점에서 방사선이 늘 선택적인 방법은 아니다.

방사선과 마찬가지로 화학요법은 완벽하게 선택적인 방법은 아니며, 따라서 다수의 정상 세포를 파괴하게 되며, 세포의 약물 내성 및/또는 분열 상태로 인하여 모든 종양 세포를 사멸시키지는 못한다. 따라서, 화학요법 및 방사선 요법은 정상 세포와 암 세포 사이에 존재하는 작은 감수성 차이만을 이용하여, 좁은 치료 지수를 제공하게 된다. 작은 치료 지수는 암을 치료하기 위한 어떠한 양상에서도 바람직하지 않은 특성임이 분명하다. 따라서, 이러한 한계점을 극복하기 위한 신규의 암 치료 방법이 요구된다.

이러한 신규 치료법 중 하나가 암용해성 바이러스 치료법이다. 처음에는, 세포독성 이중 유전자를 보유하는 복제 결함성 바이러스의 사용을 암 치료에 시도하였다. 그러나 이 방법은 종양의 형질도입에 있어 비효율적이고 암에 대한 선택성이 부

적절한 것으로 확인되었다. 이러한 한계점을 극복하기 위해, 바이러스를 종양 세포에서 선택적으로 복제하도록 변형시키거나 또는 본래의 종양 선택성을 가지는 바이러스를 발견하였다. 따라서 이러한 암용해성 바이러스는 바이러스를 국소 주입하거나 또는 바이러스를 전신에 송달함으로써 종양 덩어리를 통해 복제하고 확산하여 종양 세포를 선택적으로 사멸시키는 특성을 보유하였다(도 1).

이러한 새로이 정의된 부류의 항암 치료법의 조기 전망에도 불구하고, 암 치료법으로서의 그 사용을 제한할 수 있는 몇 가지 제약점이 여전히 존재한다. 그러므로, 암 치료법에 사용될 수 있는 신규한 암용해성 바이러스에 대한 요구가 여전히 존재한다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본래 특성이 몇몇 유형의 종양을 선택적으로 사멸시키는 능력을 포함하는 신규 RNA 피코나바이러스가 발견되었다[이하에서는 세네카 밸리 바이러스(Seneca Valley virus; "SVV")라 칭함]. 하기 실시예에서 입증된 바와 같이, SVV는 대부분의 경우에 정상 세포에 비하여 종양 세포를 50% 사멸시키는 데 필요한 바이러스의 양(즉, EC_{50})에 있어서 10,000배가 넘는 차이로 항신경성 특성을 갖는 종양 계통을 선택적으로 사멸시킨다. 이 결과는 또한 생체내에서도 이어지는데, 여기에서는 마우스 체내의 종양 외식편이 선택적으로 제거된다. 또한, 생체내 결과는, 전신에 투여된 최대 1×10^{14} vp/kg(킬로그램당 백터 또는 바이러스 입자)이 면역 결핍성 또는 면역 적격성 마우스에서 사멸 및 시각적으로 확인되는 임상적 증상을 전혀 유발하지 않는다는 점에서 SVV가 정상 세포에 독성이 없음을 나타낸다.

SVV는 1×10^8 vp/kg만큼 낮은 용량에서도 효능을 발휘한다. 따라서, > 100,000의 매우 높은 치료 지수가 달성된다. 마우스 체내에 미리 확립된 대형 종양의 100%가 완전히 근절될 수 있다는 점에서 효능은 매우 우수하다(실시예 11 참조). 이러한 효능은 어떠한 보조 요법도 사용하지 않고 SVV의 단독 전신 주사에 의해 성립될 수 있다. 또한, SVV를 주사한 마우스는 주사한 후 적어도 200일 동안 임상적 증상이나 종양의 재발을 나타내지 않는다. 또한 SVV는 고역가로 정제될 수 있으며 허용성 세포주에서 세포당 > 200,000 바이러스 입자로 생성될 수 있다. 따라서 SVV 기초 바이러스 치료법은 특정 유형의 암 치료를 위한 안전하고 효율적이며 새로운 라인의 치료법으로서 매우 유망하다. 또한, SVV는 작고 조작성 용이한 계통, 단순하고 빠른 생활주기 및 충분히 규명된 캡시드를 가지며, 따라서 변형이 용이하다. 이러한 특성들은, 적어도 부분적으로, 새로운 세포 또는 조직 특이적 항성을 가지는 변형된 SVV를 생성하는 방법을 가능케 하여, SVV 기초 치료법이 원래의 SVV 분리물에 의한 감염에 대해 내성이 있는 새로운 종양 유형에 적용될 수 있도록 한다.

따라서, 본 발명은 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 또는 뉴클레오타이드 길이가 50개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 핵산 서열, 또는 뉴클레오타이드 길이가 10개, 15개 또는 20개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분과 95% 동일한 핵산 서열을 포함하는 분리된 핵산을 제공한다. 본 발명의 분리된 핵산은 RNA 또는 DNA일 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 또는 뉴클레오타이드 길이가 50개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분에 대해 고 엄중도, 중간 엄중도 또는 저 엄중도 조건 하에 하이브리드화하는 분리된 핵산을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21에 대해, 또는 뉴클레오타이드 길이가 50개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 핵산 서열을 포함하는 백터를 제공한다.

본 발명은 또한 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21을 포함하는 핵산 서열에 대해, 또는 뉴클레오타이드 길이가 50개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 핵산에 의해 코딩되는 분리된 폴리펩티드를 제공한다.

한 측면에서, 본 발명은 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22에 대해, 또는 아미노산 길이가 10개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드를 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22에 대해, 또는 아미노산 길이가 10개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 분리된 항체를 제공한다. 분리된 항체는 서열 번호 2의 임의의 단백질 에피토프 또는 항원에 결합하도록 생성될 수 있다. 또한, 이 항체는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.

한 측면에서, 본 발명은 서열 번호 1에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 게놈 서열을 가지는 분리된 SVV 또는 이의 유도체 또는 이의 관련체를 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 미국 표준 균주 보존 기관(ATCC) 특허 기탁 번호 PTA-5343의 식별 특성 및 핵산 서열을 모두 가지는 분리된 바이러스를 제공한다. 본 발명의 바이러스 중 일부는 PTA-5343 분리물, 이 PTA-5343의 변이체, 동족체, 관련체, 유도체 및 돌연변이체와, 암호해 특성에 관여하는 것으로 확인된 SVV(야생형 및 돌연변이형 둘 다)의 서열에 대하여 변형된 기타 바이러스의 변이체, 동족체, 유도체 및 돌연변이체에 관한 것이다.

본 발명은 또한 하기의 특성들을 포함하는 분리된 SVV를 제공한다: ~7.5 킬로염기(kb)의 단일 가닥 RNA 게놈(양성(+) 센스 가닥); ~27 나노미터(nm)의 직경; 약 31 kDa, 36 kDa 및 27 kDa의 근사 분자량을 가지는 3종 이상의 단백질을 포함하는 캡시드; 염화세슘(CsCl) 구배 상에서의 약 1.34 g/mL의 부력 밀도; 및 종양 세포 내에서의 복제 적격성. 이러한 측면에서, 31 kDa의 캡시드 단백질(VP1)은 서열 번호 8에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 36 kDa 캡시드 단백질(VP2)은 서열 번호 4에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 27 kDa 캡시드 단백질(VP3)은 서열 번호 6에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 하기의 특성들을 포함하는 분리된 SVV 유도체 또는 관련체를 제공한다: 종양 세포 내에서의 복제 적격성, 종양 세포 항성 및 정상 세포 내에서의 세포 용해능의 결여. 또 다른 측면에서, 이 바이러스는 신경내분비 특성을 보유하는 종양 세포 유형에서 복제 적격성이다.

다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명 바이러스 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물; 본 발명 바이러스를 포함하는 세포; 본 발명 바이러스의 항원을 포함하는 바이러스 용해물; 및 본 발명 바이러스로부터 얻어진 분리 및 정제된 바이러스 항원을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 바이러스로 감염시키는 단계; 세포 용해물을 회수하는 단계; 세포 용해물로 1 순환 이상의 구배 원심분리를 실시하는 단계; 및 상기 구배로부터 바이러스를 분리하는 단계를 포함하는, 본 발명 바이러스를 정제하는 방법을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 암을 치료하기 위해 유효량의 바이러스 또는 이의 유도체를 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공하는데, 이 때 상기 바이러스는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21에 대해 또는 서열 번호 1의 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 게놈 서열을 갖는다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 번호 3, 5, 7 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 캡시드 코딩 영역을 포함하는 바이러스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다. 또한 본 발명은 서열 번호 4, 6, 8 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 캡시드를 포함하는 바이러스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.

한 측면에서, 본 발명은 암 세포를 바이러스 또는 이의 유도체와 접촉시키는 것을 포함하는, 암 진행을 억제하는 방법을 제공하며, 이 때 상기 바이러스 또는 이의 유도체는 암 세포에 특이적으로 결합하며 상기 바이러스는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 또는 21에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 게놈 서열을 갖는다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 암 세포를 유효량의 바이러스 또는 이의 유도체와 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포의 사멸 방법을 제공하며, 이 때 상기 바이러스는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 또는 21에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 게놈 서열을 갖는다.

암에 적용되는 상기 치료 방법들에서, 바이러스는 피코나바이러스일 수 있다. 피코나바이러스는 카디오바이러스, 에르보 바이러스, 아프토바이러스, 코부바이러스, 헤파토바이러스, 파레코바이러스, 테스코바이러스, 엔테로바이러스 또는 리노 바이러스일 수 있다. 카디오바이러스는 빌유이스크(vilyuisk) 인간 뇌척수염 바이러스, 테일러(Theiler) 쥐 뇌척수염 바이러스, 뇌심근염 바이러스 및 SVV로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 뇌심근염 바이러스는 CA-131395, LA-97-1278, IL-92-48963, IA-89-47752, NJ-90-10324, MN-88-36695, 및 NC-88-23626으로 구성된 분리물의 군으로부터 선택될 수 있다. SVV는 ATCC 기탁 번호가 PTA-5343인 바이러스 또는 서열 번호 1 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 핵산 서열을 포함하는 바이러스일 수 있다.

본 발명은 또한 세포를 본 발명 바이러스와 접촉시키는 것을 포함하는 비정상적으로 증식하는 세포를 사멸시키는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 비정상적으로 증식하는 세포는 종양 세포이다. 이 방법의 다양한 측면에서, 종양 세포는 인간 소세포 폐암, 인간 망막아세포종, 인간 신경아세포종, 인간 수아세포종, 마우스 신경아세포종, 윌름 종양 및 인간 비-소세포 폐암으로 구성된 군에서 선택된다.

본 발명은 또한 유효량의 본 발명 바이러스를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 피험체의 신생물성 질환의 치료 방법을 제공한다. 한 측면에서, 신생물성 질환은 신경내분비암이다. 또 다른 측면에서, 피험체는 포유동물이다. 또 다른 측면에서 포유동물은 인간이다.

본 발명은 또한 바이러스에 감염된 세포를 바이러스의 복제를 가능하게 하는 조건 하에 배양하는 단계 및 세포 또는 상층 액으로부터 바이러스를 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명 바이러스의 생성 방법을 제공한다. 이러한 방법의 한 측면에서, 세포는 PER.C6 세포이다. 이 방법의 또 다른 측면에서, 세포는 H446 세포이다. 이 방법의 다양한 측면에서, 세포는 세포당 200,000개 이상의 바이러스 입자를 생성할 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명 바이러스를 포함하는 것으로 추측되는 테스트 물질로부터 RNA를 분리하는 단계; 서열 번호 1의 15개 이상의 연속 뉴클레오타이드에 해당하는 RNA를 표지하는 단계; 테스트 물질을 표지된 RNA로 프로빙(probing)하는 단계; 및 테스트 물질로부터 분리된 RNA와 표지된 RNA의 결합을 검출하는 단계로서, 상기 결합은 바이러스의 존재를 나타내는 것인 단계를 포함하는, 본 발명 바이러스를 검출하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 번호 1의 15개 이상의 연속 뉴클레오타이드에 해당하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 프로브 또는 이의 상보서열을 제공한다.

본 발명은 또한 (a) SVV 게놈 서열과 테스트 바이러스 게놈 서열을 비교하는 단계; (b) SVV 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드와 테스트 바이러스 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드 간의 적어도 첫 번째 아미노산 차이를 확인하는 단계; (c) 테스트 바이러스 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드가 SVV 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드에 대해 적어도 하나 적은 아미노산 차이를 갖도록 테스트 바이러스 게놈 서열을 돌연변이시키는 단계; (d) 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열을 종양 세포에 형질감염(transfection)시키는 단계; 및 (e) 종양 세포가 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열에 의해 용해되어 감염되는지를 확인하는 단계를 포함하는, 암용해성 카디오바이러스를 제조하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 테스트 바이러스에서 돌연변이된 아미노산(들)은 구조 영역의 아미노산, 예컨대 캡시드 코딩 영역의 아미노산이다. 또 다른 측면에서, 테스트 바이러스에서 돌연변이된 아미노산은 비구조 영역의 아미노산이다.

암용해성 바이러스의 제조 방법의 한 측면에서, SVV 게놈 서열은 ATCC 기탁 번호가 PTA-5343인 분리된 SVV로부터 얻어지거나, 또는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 바이러스로부터 얻어진다. 이 방법의 또 다른 측면에서, 테스트 바이러스 게놈 서열을 돌연변이시키는 단계는 테스트 바이러스 게놈 서열을 가지는 cDNA를 돌연변이시키는 것을 포함한다. 이 방법의 또 다른 측면에서, 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열을 형질감염시키는 단계는 RNA를 형질감염시키는 것을 포함하는데, 이 때 상기 RNA는 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열을 가지는 cDNA로부터 생성된 것이다.

암용해성 카디오바이러스의 제조 방법의 또 다른 측면에서, 테스트 바이러스는 피코나바이러스이다. 테스트 피코나바이러스는 테스코바이러스, 엔테로바이러스, 리노바이러스, 카디오바이러스, 에르보바이러스, 아프토바이러스, 코부바이러스, 헤파토바이러스, 파레코바이러스 또는 테스코바이러스일 수 있다. 또 다른 측면에서, 테스트 바이러스는 카디오바이러스이다. 또 다른 측면에서, 암용해성 바이러스의 제조 방법에서 확인된 아미노산 차이는 SVV 캡시드 단백질과 테스트 바이러스 캡시드 단백질 서열 간의 차이이다. 암용해성 바이러스의 제조를 위한 또 다른 측면에서, 테스트 바이러스 게놈 서열은 빌유이스크 인간 뇌척수염 바이러스, 테일러 쥐 뇌척수염 바이러스 및 뇌심근염 바이러스로 구성된 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 테스트 바이러스 게놈 서열은 뇌심근염 바이러스로부터 선택된다. 뇌심근염 바이러스는 CA-131395, LA-97-1278, IL-92-48963, IA-89-47752, NJ-90-10324, MN-88-36695, 및 NC-88-23626으로 구성된 분리물의

균으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 측면에서, 뇌심근염 바이러스 또는 임의의 기타 테스트 바이러스는 ATCC 기탁 번호 PTA-5343의 SVV 또는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 핵산 서열을 가지는 분리물로부터 선택될 수 있다.

암용해성 카디오바이러스의 제조 방법의 또 다른 측면에서, 테스트 바이러스와 SVV 간의 아미노산 차이는 SVV의 캡시드 단백질 영역에 있으며, 이 때 아미노산 차이는 SVV 서열 번호 4, 6 또는 8 내에서 정렬된다.

본 발명은 또한 (a) 다수의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계; (b) 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 허용성 세포에 형질감염시켜, 다수의 돌연변이 바이러스가 생성되도록 하는 단계; (c) 다수의 돌연변이 바이러스를 분리하는 단계; (d) 비허용성 세포를 분리된 다수의 돌연변이 바이러스와 함께 항온처리하는 단계; 및 (e) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수함으로써, 향성이 변경된 돌연변이 바이러스를 제조하는 단계를 포함하는, 세포형 향성이 변경된 돌연변이 바이러스의 제조 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이 방법은 (f) 회수된 돌연변이 바이러스를 비허용성 세포 내에서 항온처리하는 단계; 및 (g) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수하는 단계를 더 포함한다. 또 다른 측면에서, 이 방법은 단계 (f) 및 (g)를 반복하는 단계를 더 포함한다. 또 다른 측면에서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 또는 이의 연속된 일부분을 포함하는 모 서열로부터 생성된다.

세포형 향성이 변경된 돌연변이체 바이러스의 제조 방법의 한 측면에서, 항온처리는 멀티-웰 고처리량 플랫폼(multi-well throughput platform)으로 수행하는데, 이 때 상기 플랫폼은 각 웰에 서로 다른 비허용성 세포 유형을 포함한다. 이러한 측면에서, 이 방법은 어느 웰이 세포를 사멸시키는 돌연변이 바이러스를 포함하는지를 확인하기 위해 플랫폼을 스크리닝하는 단계를 더 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 스크리닝은 각 웰의 흡광도를 분석함으로써 수행한다.

세포형 향성이 변경된 돌연변이 바이러스의 제조 방법의 또 다른 측면에서, 비허용성 세포는 종양 세포이다.

세포형 향성이 변경된 돌연변이 바이러스의 제조 방법의 또 다른 측면에서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계는 (i) 바이러스의 게놈 서열의 일부분에 대해 동일한 서열을 가지는 폴리뉴클레오타이드를 제공하는 단계; (ii) 폴리뉴클레오타이드를 돌연변이시켜 다수의 상이한 돌연변이 폴리뉴클레오타이드 서열을 생성하는 단계; (iii) 단계 (i)에서 폴리뉴클레오타이드가 포함하는 바이러스의 게놈 서열의 일부분을 제외한 바이러스의 게놈 서열을 가지는 벡터로 다수의 돌연변이된 폴리뉴클레오타이드를 결합시킴으로써, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 바이러스의 게놈 서열은 피코나바이러스이다. 또 다른 측면에서, 바이러스의 게놈 서열은 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계에서, 단계 (ii)의 돌연변이 유발은 뉴클레오타이드를 폴리뉴클레오타이드에 무작위 삽입하여 수행한다. 한 측면에서, 뉴클레오타이드의 무작위 삽입은 트리뉴클레오타이드-돌연변이 유발(trinucleotide-mutagenesis; TRIM)에 의해 수행한다. 또 다른 측면에서, 폴리뉴클레오타이드에 삽입된 뉴클레오타이드의 적어도 일부분은 에피토프 태그를 코딩한다. 또 다른 측면에서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계에서, 단계 (ii)의 돌연변이 유발은 폴리뉴클레오타이드의 캡시드 코딩 영역에서 수행한다.

본 발명은 또한, 세포형 향성이 변경된 돌연변이 카디오바이러스를 제조하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 (a) 카디오바이러스의 돌연변이 폴리뉴클레오타이드 서열의 라이브러리를 생성하는 단계로서, 상기 생성은 카디오바이러스의 캡시드 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 제공하는 단계; 폴리뉴클레오타이드를 돌연변이시켜서 폴리뉴클레오타이드 서열을 코딩하는 다수의 상이한 돌연변이 캡시드를 생성하는 단계; 및 돌연변이된 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드를 캡시드 코딩 영역을 제외한 카디오바이러스의 게놈 서열을 가지는 벡터로 결합시킴으로써, 카디오바이러스의 돌연변이 폴리뉴클레오타이드 서열의 라이브러리를 생성하는 단계를 포함하는 것인 단계; (b) 돌연변이 폴리뉴클레오타이드 서열의 라이브러리를 허용성 세포에 형질감염시켜, 다수의 돌연변이 바이러스가 생성되도록 하는 단계; (c) 다수의 돌연변이 바이러스를 분리하는 단계; (d) 비허용성 세포와 다수의 분리된 돌연변이 바이러스를 함께 항온처리하는 단계; 및 (e) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수함으로써, 향성이 변경된 돌연변이 카디오바이러스를 제조하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 이 방법은 (f) 회수된 돌연변이 바이러스를 비허용성 세포에서 항온처리하는 단계; 및 (g) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수하는 단계를 더 포함한다. 또 다른 측면에서, 이 방법은 단계 (f) 및 (g)를 반복하는 단계를 더 포함한다. 또 다른 측면에서, 돌연변이 유발은 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드에 뉴클레오타이드를 무작위 삽입하여 수행한다. 또 다른 측면에서, 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드에 무작위 삽입된 뉴클레오타이드의 적어도 일부분은 에피토프 태그를 코딩한다. 또 다른 측면에서, 뉴클레오타이드의 무작위 삽입은 TRIM에 의해 수행한다. 또 다른 측면에서, 다수의 상이한 돌연변이 캡시드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열은 10^8 또는 10^9 개를 초과하는 상이한 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

한 측면에서, 세포형 향성이 변경된 돌연변이 SVV를 제조하는 방법은 (a) SVV 돌연변이체의 cDNA 라이브러리를 생성하는 단계; (b) SVV 돌연변이체의 cDNA 라이브러리로부터 SVV RNA를 생성하는 단계; (c) SVV RNA를 허용성 세포에 형질감염시켜, 다수의 돌연변이 SVV가 생성되도록 하는 단계; (d) 다수의 돌연변이 SVV를 분리하는 단계; (e) 비허용성 종양 세포를 다수의 분리된 돌연변이 SVV와 함께 항온처리하는 단계; 및 (f) 비허용성 종양 세포를 용해하여(lytically) 감염시키는 돌연변이 SVV를 회수함으로써, 향성이 변경된 돌연변이 SVV를 제조하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 이 방법은 (g) 회수된 돌연변이 SVV를 비허용성 세포 내에서 항온처리하는 단계; 및 (h) 비허용성 종양 세포를 용해하여 감염시키는 돌연변이 SVV를 회수하는 단계를 더 포함한다. 또 다른 측면에서, 이 방법은 단계 (g) 및 (h)를 반복하는 단계를 더 포함한다. 한 측면에서, 항온처리는 멀티-웰 고처리량 플랫폼으로 수행하는데, 이 때 상기 플랫폼은 각 웰에 서로 다른 비허용성 세포 유형을 포함한다. 또 다른 측면에서 이 방법은 어느 웰이 세포를 용해하여 감염시키는 돌연변이 SVV를 포함하는지를 확인하기 위해 플랫폼을 스크리닝하는 단계를 더 포함한다. 또 다른 측면에서, 스크리닝은 각 웰의 흡광도를 분석함으로써 수행한다. 한 측면에서, SVV 돌연변이의 cDNA 라이브러리는 다수의 돌연변이 SVV 캡시드 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 다수의 돌연변이 SVV 캡시드 폴리뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드의 무작위 삽입에 의해 생성된다. 또 다른 측면에서, 무작위 삽입된 뉴클레오타이드 서열의 적어도 일부분은 에피토프 태그를 코딩한다. 또 다른 측면에서, 뉴클레오타이드의 무작위 삽입은 TRIM에 의해 수행한다. 또 다른 측면에서, SVV 돌연변이체의 cDNA 라이브러리는 ATCC 기탁 번호가 PTA-5343인 SVV로부터 생성된다. 또 다른 측면에서, SVV 돌연변이체의 cDNA 라이브러리는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 또는 21에 대해 적어도 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 또는 65%의 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하는 SVV로부터 생성된다. 또 다른 측면에서, 비허용성 종양 세포는 종양 세포주 또는 환자로부터 분리된 종양 세포 유형이다.

본 발명은 또한 생체내에서 종양 세포형 향성을 가지는 돌연변이 바이러스를 제조하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 (a) 다수의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계; (b) 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 허용성 세포에 형질감염시켜 다수의 돌연변이 바이러스가 생성되도록 하는 단계; (c) 다수의 돌연변이 바이러스를 분리하는 단계; (d) 분리된 다수의 돌연변이 바이러스를 종양을 가진 포유동물에게 투여하는 단계로서, 상기 포유동물은 돌연변이 바이러스의 비돌연변이형의 천연 숙주가 아닌 것인 단계; 및 (e) 종양 내에서 복제한 바이러스를 회수함으로써, 생체내에서 종양 세포형 향성을 가지는 돌연변이 바이러스를 제조하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계는 바이러스의 캡시드 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 제공하는 단계; 폴리뉴클레오타이드를 돌연변이시켜 다수의 상이한 돌연변이 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드 서열을 생성하는 단계; 및 다수의 돌연변이된 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드를 캡시드 코딩 영역을 제외한 바이러스의 게놈 서열을 가지는 벡터로 결합시킴으로써 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 단계 (e)에서 회수된 바이러스는 종양의 세포를 용해하여 감염시킨다. 생체내에서 종양 세포형 향성을 가지는 돌연변이 바이러스를 제조하는 방법의 또 다른 측면에서, 종양은 이종 이식편, 동계 종양, 동소성 종양 또는 이종유전자 종양이다. 또 다른 측면에서, 포유동물은 마우스이다.

본 발명의 모든 방법에 있어서, 바이러스는 피코나바이러스일 수 있다. 피코나바이러스는 카디오바이러스, 에르보바이러스, 아프토바이러스, 코부바이러스, 헤파토바이러스, 파레코바이러스, 테스코바이러스, 엔트로바이러스 또는 리노바이러스일 수 있다. 카디오바이러스는 SVV일 수 있다. SVV는 ATCC 특허 기탁 번호가 PTA-5343인 SVV 또는 서열 번호 1, 3, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 SVV일 수 있다. 또한, 카디오바이러스는 빌유이스크 인간 뇌척수염 바이러스, 테일러 쥐 뇌척수염 바이러스 및 뇌심근염 바이러스로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 한 측면에서, 뇌심근염 바이러스는 CA-131395, LA-97-1278, IL-92-48963, IA-89-47752, NJ-90-10324, MN-88-36695 및 NC-88-23626으로 구성된 분리물의 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 ATCC 기탁 번호 PTA-5343인 SVV 또는 서열 번호 1, 3, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 또는 이의 연속된 일부분에 대해 적어도 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 또는 65%의 서열 동일성을 갖는 분리물로부터 선택되거나 또는 서열 상동성에 의해 SVV와 관련이 있는 것으로 간주되는 임의의 바이러스를 포함한다.

본 발명은 또한 본원에 개시된 돌연변이 바이러스를 제조하는 방법 중 어느 한 방법에 의해 제조된 암용해성 바이러스를 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 암용해성 바이러스로 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 (a) 본원에 개시된 돌연변이 바이러스 제조 방법 중 어느 한 방법에 의해 제조된 암용해성 바이러스를, 암용해성 바이러스가 비감염성이 되도록 하고 암용해성 바이러스의 향성은 영향을 받지 않도록 불활성화시키는 단계; 및 (b) 방사선 조사된 암용해성 바이러스를 종양 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 환자의 치료 방법은 불활성화된 암용해성 바이러스에 독소를 부착시키는 단계를 더 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 종양을 가진 환자를 SVV로 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 (a) 바이러스가 비감염성이 되도록 하고 항성은 영향을 받지 않도록 SVV를 불활성화시키는 단계; 및 (b) 불활성화된 SVV를 종양 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 종양을 가진 환자를 SVV로 치료하는 방법은 독소를 불활성화된 SVV에 부착시키는 단계를 더 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 불활성화된 SVV를 포함하는 SVV 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 캡시드 영역에 통합된 에피토프 태그를 포함하는 SVV를 제공한다.

본 발명은 또한 종양을 가진 환자를 SVV로 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 (a) 캡시드 내에서 코딩된 에피토프 태그를 포함하는 돌연변이 SVV를 생성하는 단계; (b) 독소를 에피토프 태그에 부착시키는 단계; 및 (c) 독소가 부착되어 있는 돌연변이 SVV를 종양 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 생성 단계는 에피토프 태그를 코딩하는 올리고뉴클레오타이드를 SVV의 캡시드 코딩 영역 폴리뉴클레오타이드에 삽입하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 돌연변이 SVV는 세포형 항성이 변경되지 않는다. 또 다른 측면에서, 이 방법은 돌연변이 SVV가 비감염성이 되도록 돌연변이 SVV를 불활성화시키는 단계를 더 포함한다.

본 발명은 또한 (a) 환자로부터 종양 샘플을 분리하는 단계; (b) 종양 샘플을 에피토프 태그가 달린 SVV와 항온처리하는 단계; 및 (c) 에피토프 태그를 검출함으로써 결합된 SVV에 대하여 종양 샘플을 스크리닝하는 단계를 포함하는, 샘플 중의 종양 세포를 검출하는 방법을 제공한다.

한 측면에서, 본 발명은 (a) 에피토프 태그가 달린 불활성화된 SVV를 환자에게 투여하는 단계로서, 상기 에피토프 태그에 표지가 접합되는 것인 단계; 및 (b) 환자 체내의 표지를 검출하는 단계를 포함하는, 생체내 종양 세포를 검출하는 방법을 제공한다. 본 발명의 종양 세포의 검출 방법에서, SVV는 본원에 개시된 방법에 의해 생성된 돌연변이 SVV일 수 있다.

또한, 신생물 질환을 치료하고, 신생물 질환을 검출하고, SVV를 생성하는 본 발명 방법은 야생형 SVV, 돌연변이체(변형된 것 또는 변이체를 포함함) SVV, SVV의 관련체 및 본 발명의 기타 종양 특이적 바이러스에 적용된다.

본 발명의 바이러스 및 이의 조성물은 본원에 기재된 질병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 바이러스 또는 이의 조성물은 본원에서 언급된 질병의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, 본 발명은 암 치료 방법에 있어서 또는 암 치료용 의약의 제조에 있어서의 SVV(또는 이의 돌연변이체, 유도체, 관련체 및 조성물)의 용도를 제공한다.

기탁 정보

하기 물질들은 특허 절차상의 미생물 기탁에 관한 국제적 승인에 대한 부다페스트 조약 하에, 미국 20110-2209 버지니아 주 매너사스 유니버시티 볼바드 10801에 소재하는 미국 표준 균주 보존 기관(ATCC)에 기탁되었다. 기탁된 물질의 입수성에 대한 모든 제약은 특허 등록 시에 사라지며 이는 변경 불가능하다. 물질: 세네카 벨리 바이러스(SVV). ATCC 특허 기탁 번호: PTA-5343. 기탁일: 2003년 7월 25일.

도면의 간단한 설명

도 1은 암용해성 바이러스를 사용하는 바이러스 치료법의 개략도를 보여준다. 암용해성 바이러스는 바이러스를 국소 주사하거나 바이러스를 전신에 투여함으로써 종양 덩어리를 통해 복제하고 확산하여 종양 세포를 선택적으로 사멸시키는 특성을 보유한다.

도 2는 우라닐 아세테이트로 염색하여 투과 전자 현미경에 의해 관찰한 정제된 SVV를 보여준다. 구형 바이러스 입자는 직경이 약 27 nm이다.

도 3은 대형 결정질 봉입체 및 대형 소낭체를 보유하는 SVV에 감염된 PER.C6 세포의 전자 현미경 사진이다.

도 4A는 SVV RNA의 분석 결과를 보여준다. SVV 게놈 RNA는 Trizol(인비트로젠 코포레이션, 캘리포니아주 칼스배드)을 사용하는 구아니듐 티오시아네이트 및 페놀 추출법을 이용하여 추출한다. RNA는 1.25% 변성성 아가로스 겔을 통해 분해한다. 밴드는 에티듐 브로마이드(EtBr) 염색에 의해 가시화하여 사진을 찍었다. 레인 2에서, SVV 게놈 RNA의 주 밴드가 관찰되었으며, 이는 전체 길이 SVV 게놈의 크기가 약 7.5 kb임을 나타낸다[확인].

도 4B는 SVV를 포함하여 피코나바이러스의 폴리단백질 프로세싱으로부터 생성된 단백질 생성물 및 계층 구조를 보여주는 개략도이다.

도 5A-5E는 SVV의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 1) 및 코딩된 아미노산 서열(서열 번호 2)을 나타낸다. 종결 코돈은 5671-3 위치에 "*"로 표시하였다. 일반적으로, 정확한 뉴클레오타이드가 확인되는 지점을 포함하는 서열 목록에서, 이들 위치는 "n"으로 나타내어진다. 그러므로, "n"을 보유하는 코돈에서, 해당 아미노산은 "x"로 표시된다.

도 6A-6D는 SVV의 전체 길이 계층의 대부분의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 1)을 제시한다. 이 뉴클레오타이드 서열은 ATCC 특허 기탁 번호: PTA-5343의 SVV 분리물로부터 유래되었다. 기탁일은 2003년 7월 25일이다.

도 7A-7B는 서열 번호 1에 의해 코딩되는 아미노산 서열(서열 번호 2)을 나타낸다.

도 8은 SVV의 부분적 1B 또는 VP2 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 3)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 4-429와 동일하다.

도 9는 서열 번호 3에 의해 코딩되는 부분적 SVV VP2 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 4)을 나타낸다. 서열 번호 4에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 2-143과 동일하다.

도 10은 SVV의 1C 또는 VP3 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 5)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 430-1146과 동일하다.

도 11은 서열 번호 5에 의해 코딩되는 SVV VP3 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 6)을 나타낸다. 서열 번호 6에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 144-382와 동일하다.

도 12는 SVV의 1D 또는 VP1 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 7)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 1147-1923과 동일하다.

도 13은 서열 번호 7에 의해 코딩되는 SVV의 VP1 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 8)을 나타낸다. 서열 번호 8에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 383-641과 동일하다.

도 14는 SVV의 2A 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 9)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 1924-1965와 동일하다.

도 15는 서열 번호 9에 의해 코딩되는 SVV 2A 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 10)을 나타낸다. 서열 번호 10에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 642-655와 동일하다.

도 16은 SVV의 2B 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 11)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 1966-2349와 동일하다.

도 17은 서열 번호 11에 의해 코딩되는 SVV 2B 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 12)을 나타낸다. 서열 번호 12에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 656-783과 동일하다.

도 18은 SVV의 2C 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 13)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 2350-3315와 동일하다.

도 19는 서열 번호 13에 의해 코딩되는 SVV 2C 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 14)을 나타낸다. 서열 번호 14에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 784-1105와 동일하다.

도 20은 SVV의 3A 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 15)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 3316-3585와 동일하다.

도 21은 서열 번호 15에 의해 코딩되는 SVV 3A 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 16)을 나타낸다. 서열 번호 16에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 1106-1195와 동일하다.

도 22는 SVV의 3B 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 17)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 3586-3651과 동일하다.

도 23은 서열 번호 17에 의해 코딩되는 SVV 3B 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 18)을 나타낸다. 서열 번호 18에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 1196-1217과 동일하다.

도 24는 SVV의 3C 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 19)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 3652-4284와 동일하다.

도 25는 서열 번호 19에 의해 코딩되는 SVV 3C 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 20)을 나타낸다. 서열 번호 20에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 1218-1428과 동일하다.

도 26은 SVV의 3D 코딩 영역의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 21)을 나타낸다. 이 서열은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 4285-5673과 동일하다.

도 27은 서열 번호 21에 의해 코딩되는 SVV 3D 단백질의 아미노산 서열(서열 번호 22)을 나타낸다. 서열 번호 22에 제시된 서열은 서열 번호 2의 아미노산 1429-1890과 동일하다.

도 28A-28H는 서열 번호 2의 SVV와, 뇌심근염 바이러스[EMCV; 뇌심근염 바이러스(*Encephalomyocarditis virus*) 종], 테일러 쥐 뇌심근염 바이러스[TMEV; 테일로바이러스(*Theilovirus*) 종], 래트 TMEV-유사 물질(TLV; 테일로바이러스 종), 및 빌유이스크 인간 뇌척수염 바이러스(VHEV; 테일로바이러스 종)와 같은 카디오바이러스(*Cardiovirus*) 속의 다양한 구성원 간의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 다양한 카디오바이러스의 구체적인 서열은 서열 번호 23(EMCV-R), 서열 번호 24(EMCV-PV21), 서열 번호 25(EMCV-B), 서열 번호 26(EMCV-Da), 서열 번호 27(EMCV-Db), 서열 번호 28(EMCV-PV2), 서열 번호 29(EMCV-Mengo), 서열 번호 30(TMEV/DA), 서열 번호 31(TMEV/GDVII), 서열 번호 32(TMEV/BeAn8386), 서열 번호 33(TLV-NGS910) 및 서열 번호 34(VHEV/Siberia-55)에 제시되어 있다.

도 28에서 번호 위치는 서열 목록의 번호매김에 대응하지 않는다. "/" 기호는 폴리단백질이 최종 기능성 생성물로 절단되는 절단 위치를 나타낸다. 예를 들어, 1번 위치와 157번 위치 사이의 정렬은 1A(VP4) 영역에 있다. 159번 위치와 428번 위치 사이의 정렬은 1B(VP2) 영역에 있으며; 430번 위치와 668번 위치 사이의 정렬은 1C(VP3) 영역에 있으며, 670번 위치와 967번 위치 사이의 정렬은 1D(VP1) 영역에 있으며; 969번 위치와 1111번 위치 사이의 정렬은 2A 영역에 있으며; 1112번 위치와 1276번 위치 사이의 정렬은 2B 영역에 있으며; 1278번 위치와 1609번 위치 사이의 정렬은 2C 영역에 있으며; 1611번 위치와 1700번 위치 사이의 정렬은 3A 영역에 있으며; 1702번 위치와 1723번 위치 사이의 정렬은 3B 영역에 있으며; 1725번 위치와 1946번 위치 사이의 정렬은 3C 영역에 있으며; 1948번 위치와 2410번 위치 사이의 정렬은 3D 영역에 있다. 이 정렬은 또한 표준 서열 분석 프로그램에 의해 확인할 수 있는 바와 같이, 바이러스 서열 간의 잠재적 보존성 또는 유사성의 영역을 보여준다. 이 정렬은 BioEdit 5.0.9 및 Clustal W 1.81을 사용하여 생성하였다.

도 29는 SVV의 최종 폴리펩티드 생성물을 제시한다. 몇 개의 보존된 모티프는 진하게 표시하고 밑줄을 그었다: 2A/2B "절단" (NPGP); 2C ATP-결합(GxxGxGKS/T 및 hyhyhyxxD); 3B(VPg)/RNA 결합 잔기(Y); 3C(pro) 활성 부위 잔기(H, C, H); 3D (pol) 모티프(KDEL/IR, PSG, YGDD, FLKR).

도 30은 SVV와 이들 피코나바이러스 간의 계통발생학적 관계를 확인하기 위해 서열 분석에 사용된 피코나바이러스 종을 제시한다(실시예 4 참고).

도 31은 VP2 서열 분석의 관점에서 SVV(서열 번호 4)와 다른 피코나바이러스 간의 계통발생학적 관계를 보여준다. 이 도면은 부트스트랩 이웃 연결 트리를 보여준다(실시예 4 참고).

도 32는 SVV(서열 번호 6)와 다른 피코나바이러스 간의 VP3에 대한 부트스트랩 이웃 연결 트리를 보여준다(실시예 4 참고).

도 33은 SVV(서열 번호 8)와 다른 피코나바이러스 간의 VP1에 대한 부트스트랩 이웃 연결 트리를 보여준다(실시예 4 참고).

도 34는 SVV(즉, 부분적 P1 - 서열 번호 2의 아미노산 2-641)와 다른 피코나바이러스 간의 P1(즉, 1A, 1B, 1C 및 1D)에 대한 부트스트랩 이웃 연결 트리를 보여준다(실시예 4 참고).

도 35는 SVV(서열 번호 14)와 다른 피코나바이러스 간의 2C에 대한 부트스트랩 이웃 연결 트리를 보여준다(실시예 4 참고).

도 36은 SVV(서열 번호 20)와 다른 피코나바이러스 간의 3C(pro)에 대한 부트스트랩 이웃 연결 트리를 보여준다(실시예 4 참고).

도 37은 SVV(서열 번호 22)와 다른 피코나바이러스 간의 3D(pro)에 대한 부트스트랩 이웃 연결 트리를 보여준다(실시예 4 참고).

도 38은 SVV(서열 번호 4)와 다른 피코나바이러스 간의 VP2의 실제 아미노산 동일성 백분율(% 동일성)을 제시한다(실시예 4 참고).

도 39는 SVV(서열 번호 6)와 다른 피코나바이러스 간의 VP3의 실제 아미노산 동일성 백분율을 제시한다(실시예 4 참고).

도 40은 SVV(서열 번호 8)와 다른 피코나바이러스 간의 VP1의 실제 아미노산 동일성 백분율을 제시한다(실시예 4 참고).

도 41은 SVV(즉, 부분적 P1 - 서열 번호 2의 아미노산 2-641)와 다른 피코나바이러스 간의 P1의 실제 아미노산 서열 동일성을 제시한다(실시예 4 참고).

도 42는 SVV(서열 번호 14)와 다른 피코나바이러스 간의 2C의 실제 아미노산 동일성 백분율을 제시한다(실시예 4 참고).

도 43은 SVV(서열 번호 20)와 다른 피코나바이러스 간의 3C(pro)의 실제 아미노산 동일성 백분율을 제시한다(실시예 4 참고).

도 44는 SVV(서열 번호 22)와 다른 피코나바이러스 간의 3D(pol)의 실제 아미노산 동일성 백분율을 제시한다(실시예 4 참고).

도 45는 SDS-PAGE에 의해 분석되는 바와 같은 SVV의 VP2(~36 kDa), VP1(~31 kDa) 및 VP3(~27 kDa) 단백질을 보여준다. 정제된 SVV로 SDS-PAGE를 실시하였고, 은 염색에 의해 가시화하였다. 레인 "MWt"는 분자량 마커이고; 레인 "SVV"는 SVV의 구조 단백질을 포함한다. 3종의 분자량 마커의 크기 및 바이러스 단백질의 명칭 역시 기재하였다.

도 46A-46B는 전신 투여 후의 혈액 및 종양 내의 SVV의 양을 나타낸다(실시예 7). H446 종양을 보유하는 누드 마우스를 꼬리 정맥 주사에 의해 1×10^{12} vp/kg의 양의 SVV로 처리하였다. 마우스는 주사한 지 0 시간, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간 및 7일 후에 채혈하고, 채혈 직후 혈액으로부터 혈장을 분리하여 감염 배지에 희석하고, PER.C6 세포를 감염시키는 데 사용하였다. 주사한 지 6 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간 및 7일 후에 종양을 적출하였다. 이 종양을 작은 절편으로 절개하여 1 ml의 배지에 현탁시키고 CVL을 제조하였다.

도 46C-46D는 생체내 SVV 소거율과 관련된 데이터를 제시한다. 이 도면은 SVV가 유사한 용량의 i.v. 아데노바이러스와 비교하여 혈액 중에서 현저히 더 긴 체류 시간을 나타내며(실시예 7), 따라서 SVV는 생체내 아데노바이러스보다 더 느린 소거 속도를 나타낸다는 것을 보여준다. 1회 정맥(i.v.) 투여 후에, SVV는 최대 6 시간 동안 혈액 중에 잔존하는 반면(도 46C; 도 46C는 도 46D와의 비교를 위해 포함시킨 도 46A의 사본이다), 아데노바이러스는 약 1 시간 이내에 혈액으로부터 소거 또는 고갈된다(도 46D).

도 47은 H446 이종 이식편의 면역조직화학 분석 및 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색을 보여준다(실시예 7). H446 종양을 보유하는 누드 마우스의 꼬리 정맥에 1×10^{12} vp/kg의 용량의 Hank(Hank) 평형 염 용액(HBSS) 또는 SVV를 주사하여 처리하였다. 이 마우스는 주사한 후 3일째 희생시키고 종양을 적출하였다. 종양 세포 내의 바이러스 단백질은 SVV-특이적 마우스 항체를 사용하여 면역조직화학 분석에 의해 가시화하였다(왼쪽 패널). HBSS 또는 SVV로 처리된 마우스로부터 적출된 H446 종양 세포의 대체적 형태는 H&E 염색에 의해 염색하였다(아랫쪽 패널).

도 48은 1차 인간 간세포에서의 SVV 매개 세포독성을 나타낸다(실시예 9). 콜라겐 코팅된 12웰 플레이트에 분주한 1차 인간 간세포를 세포당 1, 10 및 100, 1000개 입자(ppc)의 SVV로 감염시켰다. 감염 3일 후에, 세포에 회합된 락테이트 데히드로게나제(LDH)와 배양 상청액 중의 LDH를 별도로 측정하였다. 최대 세포내 LDH와 상청액 LDH를 합한 것에 대한 상청액 중의 LDH 단위의 비율로서 세포독성 백분율을 결정하였다.

도 49는 선택된 세포주에서 SVV에 의한 바이러스 생산율을 보여준다. SVV의 복제능을 평가하기 위해, 선택된 정상 세포 및 종양 세포를 세포 1개당 바이러스 입자 1개(ppc)의 양의 SVV로 감염시켰다(실시예 9). 72 시간 후, 세포를 회수하고 PER.C6 세포에 대한 역가에 대하여 CVL를 분석하였다. 각 세포주에 대하여, SVV 복제의 효율은 밀리리터당 플라크 형성 단위(pfu/ml)로서 표현하였다.

도 50은 누드 마우스 및 CD1 마우스에 있어서의 체중에 따른 독성을 보여준다(실시예 10). 각 처리군에 있어서의 마우스의 평균 체중은 바이러스 투여 후 며칠 동안 측정하였다. 마우스에게 1일째 단일 용량의 SVV 또는 PBS를 꼬리 정맥으로 주사하였다.

도 51은 H446 이종 이식편 모델에 있어서의 효능을 보여준다. H446 종양이 누드 마우스에서 확립되었으며, 이 마우스는 그룹별로 나누어(n = 10), HBSS 또는 6 가지의 상이한 용량의 SVV를 꼬리 정맥에 주사하여 처리하였다(실시예 11). 연구 20일째, 대형 종양(평균 종양 용적 = 2000 mm³)을 보유하는 HBSS 그룹으로부터의 5 마리의 마우스에게 1 x 10¹¹ vp/kg의 양으로 주사하였다(화살표로 표시함). 데이터는 평균 종양 용적 + 표준 편차(SD)로서 표현하였다.

도 52는 미처리 또는 SVV로 처리한 H446 이종 이식편 누드 마우스의 사진을 보여준다(실시예 11). SVV의 효능은 미리 확립된 대형 종양의 100%가 완전히 근절된다는 점에서 효능이 매우 강하다. SVV로 처리된 마우스는 주사 후 적어도 200 일 동안 임상적 증상이나 종양의 재발을 전혀 나타내지 않았다.

도 53은 시험관내 SVV 종양 특이성 및 효능에 관한 데이터를 제시한다(실시예 11). 이 그래프는 H446 인간 소세포 폐암(SCLC) 종양 세포(왼쪽 그래프) 또는 정상 H460 세포(아랫쪽 그래프)의 항온처리 후의 세포 생존율을 보여준다. SVV는 세포당 약 10⁻³개 입자의 EC₅₀으로 종양 세포를 특이적으로 사멸시켰다. 이와는 달리, 정상 인간 세포는 어떠한 농도의 SVV에서도 사멸되지 않았다.

도 54는 SVV의 전체 게놈을 포함하는 대표적인 플라스미드를 도시한다(실시예 15). 벡터 상에 SVV 서열의 상류에 T7 프로모터가 존재함으로 인해 SVV 서열의 시험관내 전사가 가능해지며, 이로써 SVV RNA 분자가 생성될 수 있다.

도 55는 전체 길이 및 기능성 게놈 SVV 플라스미드의 구축 및 이어지는 SVV 바이러스 생산에 대한 개략도를 도시한다(실시예 16). 기능성 게놈 SVV 클론을 얻기 위해, SVV의 완전한 게놈을 T7 프로모터를 갖는 벡터로 클로닝할 수 있다. 이는 바이러스의 cDNA 클론을 제조하고, 이들의 서열을 결정하고, 연속된 단편들을 하나의 플라스미드에 클로닝하여, "pSVV"로 명명되는 플라스미드를 형성함으로써 수행할 수 있다. 그 후 SVV의 전체 게놈을 갖는 플라스미드를 역전사하여 SVV RNA를 생성할 수 있다. 그 후 SVV RNA를 허용성 포유동물 세포에 형질감염시키고, 그 후 SVV 바이러스 입자를 회수하고 정제할 수 있다.

도 56은 코딩 서열(즉, 1A-1D에 대한 코딩 영역)을 포함하는 벡터("pSVV 캡시드")의 구축에 대한 개략도를 도시한다. 그 후 pSVV 캡시드는 SVV 캡시드 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 데 이용될 수 있다.

도 57은 SVV 캡시드 돌연변이체의 라이브러리의 생성을 위해 SVV 캡시드를 돌연변이시키는 방법의 한 예를 보여준다(실시예 16). 이 도면은 플라스미드의 임의의 위치에 올리고뉴클레오타이드 서열이 삽입된 것을 예시한다. 이 올리고뉴클레오타이드는 무작위 올리고뉴클레오타이드, 알고 있는 서열을 가지는 올리고뉴클레오타이드, 또는 에피토프 태그를 코딩하는 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 이 도면에서, 제한 효소 CviJI는 pSVV 캡시드 DNA를 무작위로 절단한다. 단일 부위에서 절단된 선형화된 pSVV 캡시드 DNA를 분리하고 겔로부터 정제하여 올리고뉴클레오타이드와 결합시킨다.

도 58은 캡시드 코딩 영역 내에 서열 돌연변이를 포함하는 전체 길이 SVV 돌연변이체의 라이브러리를 생성하기 위한 개략도를 제시한다(실시예 16). 예를 들어, pSVV 캡시드 돌연변이체 라이브러리(예를 들어 도 57에 도시된 개략도에 따라 생성함)로부터의 캡시드 코딩 영역은 제한 효소 분해 및 겔 정제에 의해 분리한다. 또한 전체 길이 SVV 서열을 포함하는

백터를 분해하여 캡시드 코딩 영역을 절단해 낸다. 그 후 pSVV 캡시드 돌연변이 라이브러리로부터의 캡시드 코딩 영역을 야생형 캡시드 서열이 결여된 pSVV 백터에 결찰시켜, 캡시드 코딩 영역에 다수의 돌연변이를 가지는 전체 길이 SVV 돌연변이체("pSVVFL" 백터)의 라이브러리를 생성한다.

도 59는 캡시드 돌연변이의 라이브러리르 포함하는 SVV 바이러스 입자를 생산하는 일반적 방법을 제시한다(실시예 16). pSVVFL 백터를 역전사하여 SVV RNA를 생성한다. SVV RNA를 허용성 세포에 형질감염시키는데, 이 때 SVV 돌연변이 바이러스 입자가 생성된다. 이 바이러스 입자는 세포를 용해시키며, 다수의 캡시드 변이체를 포함하는 SVV 바이러스 입자의 집합체, "SVV 캡시드 라이브러리"를 분리한다.

도 60은 종양 세포를 특이적으로 감염시킬 수 있는 반면, 비종양 세포는 감염시킬 수 없는 SVV 캡시드 돌연변이체를 스크리닝하는 일반적 방법을 제시한다. SVV 캡시드 라이브러리를 관심있는 종양 세포주 또는 조직과 항온처리한다. 초기 항온처리 기간 후에, 세포를 세척하여 세포 내로 진입할 수 없는 SVV 바이러스 입자를 제거한다. 그 후, 바이러스 용해가 관찰될 때까지 세포를 배양액 중에 유지한다. 그 후 배양 상청액을 수집하여, 종양 세포를 용해하여 감염시킬 수 있는 SVV 캡시드 돌연변이체를 분리한다. 그 후 이러한 바이러스는 공지의 허용성 세포주를 감염시킴으로써 생육시킨 뒤에, 역 스크린(counter-screen)을 실시한다. 역 스크린은 종양 세포를 감염시킬 수 있는 SVV 캡시드 돌연변이 바이러스를 정상 세포와 함께 항온처리함으로써 수행한다. 상청액 중에 비결합 상태로 남아있는 바이러스만을 수집함으로써, 종양 특이성을 가지는 돌연변이 SVV 바이러스를 분리한다. 이러한 과정은 SVV 종양 특이적 바이러스의 분리물을 추가 정제하기 위해 반복할 수 있다.

도 61은 바이러스 돌연변이체가 세포주에 결합하고/하거나 세포주를 감염시킬 수 있는지를 테스트하기 위한 전통적인 방법을 보여준다. 전통적 방법은 종종 세포주를 배양하기에 비효율적인 방법인 것, 즉 플라스크를 필요로 하여, 다수의 상이한 세포주와 관련한 바이러스 돌연변이체 라이브러리의 대량 스크린은 부담이 되게 된다.

도 62는 여러 세포주를 특이적으로 감염시키는 능력을 보유하는 바이러스 돌연변이체를 스크리닝하기 위한 본 발명의 고처리량 방법을 보여준다(실시예 16). 이 도면에서는, 다수의 상이한 종양 세포주를 384웰 플레이트에서 배양한다. 각 웰에, 바이러스 샘플을 첨가한다(예를 들어, SVV 캡시드 라이브러리의 샘플). 세포 변성 효과를 나타내는 웰로부터 배지를 수집하여, 플라스크 또는 대형 조직 배양 플레이트에서 배지 중의 모든 바이러스가 허용성 세포주(예를 들어 SVV의 경우 H446 또는 PER.C6)를 감염시킴에 의해 증폭될 수 있도록 한다. 바이러스를 성장시켜, RNA를 분리하고 그 서열을 분석하여 캡시드의 올리고뉴클레오타이드 삽입 돌연변이 유발에 의해 삽입된 코딩된 펩티드 서열을 결정할 수 있다. 그 후 펩티드 자체가 종양 세포 유형에 특이적으로 결합할 수 있는지를 확인하기 위해 테스트할 수 있다.

도 63은 또 다른 고처리량 스크리닝 개략도를 보여준다(실시예 16). 종양 및 정상 세포주를 멀티-웰 플레이트에서 배양한다. 세포가 바이러스 매개 용해에 의해 사멸되는지를 테스트하기 위해 각 웰에 바이러스를 첨가한다. 각 웰의 흡광도를 판독하여 세포 변성 효과를 신속히 분석할 수 있다. 세포 변성 효과를 나타내는 웰로부터의 바이러스를 성장시켜 시험관내(종양 및 정상 세포주를 재테스트함)와 시험관내 모델에서(바이러스가 마우스 체내의 이식된 종양을 사멸시킬 수 있는지를 테스트함) 추가로 테스트한다.

도 64는 새로운 종양 특이적 항성을 가지는 SVV 캡시드 돌연변이체를 분석하여 종양 선택적 펩티드를 생성할 수 있음을 보여준다. 종양 세포주의 특이적 감염을 가능하게 하는 SVV 캡시드 돌연변이체를 서열 결정하여 올리고뉴클레오타이드 삽입에 의해 코딩되는 펩티드를 확인한다. 이로써 성공적인 캡시드 돌연변이체로부터 아미노산 공통 서열을 결정할 수 있다. 그 후 공통 서열을 가지는 펩티드가 해당 종양 세포 유형에 특이적으로 결합할 수 있는지를 확인하기 위해 테스트할 수 있다. 그 후 종양 선택적 펩티드를 독소 또는 약물에 부착시켜 종양 특이적 표적화 수송체로서 사용할 수 있다.

도 65는 SVV 캡시드 라이브러리를 생체내에서 먼저 테스트할 수 있음을 예시한다. 마우스(정상, 무흉선, 누드, CD-1 형질전환 마우스 등을 포함함)에 특정 종양을 외식할 수 있다. 그 후 이들 마우스에 SVV 유도체 라이브러리, 예컨대 SVV 캡시드 라이브러리를 주사한다. 특정 시점에, 마우스로부터 종양 세포를 적출하여, 종양의 제거를 나타내는 마우스에서, 초기 종양 샘플로부터 바이러스를 분리하고 허용성 세포주에서 성장시킨다.

도 66은 본 발명의 SVV 유도체에 대한 임상적 테스트 프로그램을 보여준다.

도 67은 그 캡시드에서 에피토프 태그를 코딩하는 SVV 유도체(새로운 종양 항성을 가짐)가 다양한 목적에 사용될 수 있음을 예시한다. 이것들은 에피토프의 존재를 분석함으로써 특정 종양 세포가 조직 샘플에 존재하는지를 검출하기 위한 스크리닝 시약으로서 사용될 수 있다. 대안으로, 독소 또는 기타 치료제를 에피토프 태그에 부착시키고, 그 후 이 바이러스를 환자에게 투여할 수 있다. 또한, 야생형 또는 유도체 SVV에 방사선을 조사하거나 불활성화시켜, 바이러스 입자 자체를 치

료 디바이스로서 사용할 수 있다. 둘 중 어느 바이러스 입자도 아포토시스 유도성 펩티드의 존재로 인하여 세포의 아포토시스를 유도하며 또는 입자는 독소 또는 부착된 다른 치료제를 보유함으로써 바이러스가 특이적 표적화 송달 디바이스로서 사용될 수 있다.

도 68은 피코나바이러스의 기본적인 생활 주기를 보여준다.

도 69는 다른 피코나바이러스와 SVV의 폴리펩티드 길이를 비교한 것을 보여준다.

도 70은 피코나바이러스 2A-유사 NPG/P 단백질의 아미노산을 비교한 것을 보여준다. SVV에 대한 서열은 서열 번호 2의 잔기 635-656에 제시된다.

도 71은 EMCV-R에 대한 아미노산 서열(서열 번호 23)을 제시한다.

도 72는 EMCV-PV21(수탁 번호 CAA52361)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 24)을 제시한다.

도 73은 EMCV-B(수탁 번호 P17593)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 25)을 제시한다.

도 74는 EMCV-Da(수탁 번호 P17594)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 26)을 제시한다.

도 75는 EMCV-Db에 대한 아미노산 서열(서열 번호 27)을 제시한다.

도 76는 EMCV-PV2(수탁 번호 CAA60776)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 28)을 제시한다.

도 77은 EMCV-mengo(수탁 번호 AAA46547)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 29)을 제시한다.

도 78은 TMEV/DA(수탁 번호 AAA47928)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 30)을 제시한다.

도 79는 TMEV/GDVII(수탁 번호 AAA47929)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 31)을 제시한다.

도 80은 TMEV/BeAn8386(수탁 번호 AAA47930)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 32)을 제시한다.

도 81은 TLV-NGS910(수탁 번호 BAC58035)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 33)을 제시한다.

도 82는 VHEV/Siberia-55(수탁 번호 AAA47931)에 대한 아미노산 서열(서열 번호 34)을 제시한다.

발명의 상세한 설명

용어 "바이러스", "바이러스의 입자", "바이러스 입자", "벡터 입자", "바이러스 벡터 입자" 및 "비리온"은 상호 교환하여 사용되며, 예를 들어 본 발명의 바이러스 벡터가 감염성 입자의 생성을 위해 적절한 세포 또는 세포주에 형질도입 또는 형질 감염될 경우 형성되는 감염성 바이러스 입자를 의미하는 것으로서 광범위하게 이해되어야 한다.

용어 "유도체", "돌연변이체", "변이체" 및 "변형체"는 일반적으로 유도체, 돌연변이체, 변이체 또는 변형체된 바이러스가 주형 바이러스 핵산 또는 아미노산 서열에 대하여 핵산 또는 아미노산 서열 차이를 가질 수 있음을 나타내는 것으로 상호 교환적으로 사용된다. 예를 들어, SVV 유도체, 돌연변이체, 변이체 또는 변형된 SVV는 ATCC 특허 기탁 번호 PTA-5343의 야생형 SVV 핵산 또는 아미노산 서열에 대하여 핵산 또는 아미노산 서열 차이를 가지는 SVV를 의미할 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "암", "암 세포", "신생물 세포", "신생물", "종양" 및 "종양 세포"는 상호 교환적으로 사용되며, 비교적 자발적 성장을 나타내는 세포를 의미하며, 따라서 이들은 세포 증식 조절능을 크게 상실한 것이 특징인 비정상적 성장 표현형을 나타낸다. 신생물 세포는 악성 또는 양성일 수 있다. 본 발명에 따르면, 바람직한 종양 세포의 한 가지 유형은 항 신경성 특성을 가지는 것들이다.

2 이상의 핵산 또는 단백질 서열과 관련하여 사용되는 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율이란 단백질-단백질 BLAST (Protein-Protein BLAST of GenBank databases (Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E.W. & Lipman, D.J. (1990) "Basic local alignment search tool. "J. Mol. Biol. 215: 403-410))와 같은 서열 비교 알고리즘을 이용하거나 시

각적 조사에 의해 측정된 바와 같이, 최대 상응성에 대하여 비교 및 정렬하였을 때 동일하거나 또는 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드를 특정 백분율로 가지는 2 이상의 서열 또는 부분 서열을 의미한다. BLAST 알고리즘에 대해서는 문헌 [Altschul et al., J. Mol. Biol., 215: 403-410(1990)]에 기재되어 있으며, 공개 활용 BLAST 소프트웨어는 국립 생물공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information; NCBI)(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 통해 제공된다.

예를 들어, 본원에서 사용되는 용어 "∼에 대해 적어도 90% 동일한"이란 기준 폴리펩티드(또는 폴리뉴클레오타이드)에 대한 90∼100의 동일성 백분율을 의미한다. 90% 이상의 수준의 동일성은 예시를 목적으로 아미노산 길이가 100개인 테스트 폴리펩티드와 기준 폴리펩티드를 비교한다고 가정할 경우, 테스트 폴리펩티드의 아미노산 중 10%(즉, 100개 중 10개) 이하가 기준 폴리펩티드의 것과 차이가 있다는 사실을 나타낸다. 유사한 비교가 테스트 폴리뉴클레오타이드와 기준 폴리뉴클레오타이드 간에도 적용될 수 있다. 그러한 차이는 아미노산 서열의 전체 길이에 대하여 무작위로 분포된 점 돌연변이로서 나타날 수 있거나 또는 그러한 차이는 최대 허용치, 즉 100개 아미노산 중 10개 아미노산의 차이(90% 동일성)까지의 다양한 길이의 하나 이상의 위치에 밀집할 수 있다. 차이는 핵산 또는 아미노산 치환, 삽입 또는 결실로서 정의된다. 약 85∼90% 이상의 동일성 수준에서, 그 결과는 프로그램 및 갭 파라미터 설정에 무관하여야 하며, 그러한 높은 수준의 동일성은 종종 소프트웨어에 의존하지 않고 용이하게 평가할 수 있다.

본 발명의 내용에서, 용어 "분리된"이란 사람의 손에 의해 그 천연 환경으로부터 분리되어 존재하는 핵산 분자, 폴리펩티드, 바이러스 또는 세포를 의미한다. 분리된 핵산 분자 또는 폴리펩티드는 정제된 형태로 존재할 수 있거나 또는 비-천연 환경에, 예를 들어 재조합 숙주 세포 내에 존재할 수 있다. 분리된 바이러스 또는 세포는 세포 배양액에서와 같이 정제된 형태로 존재할 수 있거나 또는 예를 들어 재조합 또는 이중성 유기체와 같이 비-천연 환경에 존재할 수 있다.

용어 "자연 발생" 또는 "야생형"은 사람에 의해 인공적으로 생성되는 것과는 다른, 자연에서 발견될 수 있는 실체를 나타내는 데 사용된다. 예를 들어, 자연의 공급원으로부터 분리할 수 있고 실험실에서 사람에 의해 의도적으로 변형되지 않은 유기체(바이러스를 포함함) 내에 존재하는 단백질 또는 뉴클레오타이드 서열은 자연 발생 서열이다.

"고 엄중도", "중간 엄중도" 또는 "저 엄중도"의 개념은 핵산 하이브리드화 조건을 의미한다. 고 엄중도 조건은 어닐링 또는 하이브리드화가 표적과 프로브 간에 발생하도록 하기 위해 표적의 핵산 서열과 프로브의 핵산 서열 간에 더 큰 동일성을 요구하는 조건을 의미한다. 저 엄중도 조건은 어닐링 또는 하이브리드화가 표적과 프로브 간에 발생하도록 하기 위해 표적의 핵산 서열과 프로브의 핵산 서열 간에 더 적은 동일성을 요구하는 조건을 의미한다. 엄중도 조건은 하이브리드화가 수행되는 완충액의 염 농도에 의해 또는 온도에 의해 조절할 수 있으며, 이 때 더 높은 염 농도는 엄중도가 더 낮은 조건을 형성하며, 더 높은 온도는 엄중도가 더 높은 조건을 형성한다. 엄중도 조건은 하이브리드화가 일어나는 서열의 길이 및 핵산 구성에 따라 달라질 것이지만, 고 엄중도, 중간 엄중도 및 저 엄중도의 대표적인 조건을 하기의 예시적인 조건에 기재한다. 일반적으로 사용되는 하이브리드화 완충액은 0.3 M 시트르산삼나트륨 및 3 M NaCl에 해당하는 20X 스타크 농도를 갖는 SSC(염화나트륨/시트르산나트륨)이다. 고 엄중도 조건의 경우, SSC의 유효 농도는 65℃로 설정된 하이브리드화 온도에서 0.1X∼0.5X(1.5∼7.5 mM 시트르산삼나트륨, 15∼75 mM NaCl)일 수 있다. 중간 조건은 일반적으로 55∼62℃의 온도에서의 0.5X∼2X SSC 농도(7.5∼30 mM 시트르산삼나트륨, 75∼300 mM NaCl)일 수 있다. 저 엄중도 조건에서 수행되는 하이브리드화는 50∼55℃의 온도에서 2X∼5X SSC 농도(30∼75 mM 시트르산삼나트륨, 300∼750 mM NaCl)를 이용할 수 있다. 이러한 조건들은 단지 예로서 제시된 것이며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다.

세네카 밸리 바이러스(SVV):

SVV는 이전에는 발견되지 않았던 새로운 RNA 바이러스이며, 피코나바이러스과의 카디오바이러스속의 구성원과 가장 밀접한 관계에 있다. 따라서, 본 발명에서는, SVV를 카디오바이러스속 및 피코나바이러스과의 구성원으로 간주한다. 카디오바이러스는 이들의 계놈 조직, 공통적인 병리학적 특성 및 0.1 M NaCl, pH 5∼7에서의 이들의 비리온의 해리성이라는 특수한 특징들에 의해 다른 피코나바이러스와는 구별된다(Scraba, D. et al., "Cardioviruses(Picornaviridae)," in Encyclopedia of Virology, 2nd Edition, R.G. Webster and A. Granoff, Editors, 1999). SVV와 다른 카디오바이러스 간의 서열 분석의 결과는 이하에서 논의한다.

SVV의 계놈은 예상 크기가 약 7.5 kb인 하나의 단일 가닥 양성(+) 센스 가닥 RNA 분자로 구성된다(도 4A 참조). SVV는 피코나바이러스이기 때문에, 이것은 모든 피코나바이러스에서 보존되어 있는 다수의 특징들을 보유한다: (i) 계놈 RNA는 감염성이고, 따라서 세포에 형질감염되어 바이러스-수용체 결합 및 바이러스 생활 주기의 진입 단계를 우회할 수 있다; (ii) 계놈의 5' 말단에 긴(약 600∼1200 bp) 비번역 영역(UTR)이 존재하고 3' 말단에 짧은(약 50∼100 bp) 비번역 영역이 존재한다; (iii) 5' UTR은 내부 리보솜 진입 부위(internal ribosome entry site; IRES)로서 알려진 클로버잎 모양의 2차 구조를 포함한다; (iv) 계놈의 나머지 부분은 단일 폴리단백질을 코딩한다; (v) 계놈의 양 말단이 변형되는데, 5' 말단은 공유 결합된 작은 염기성 단백질 "Vpg"에 의해 변형되고 3' 말단은 폴리아데닐화에 의해 변형된다.

본 발명은 분리된 SVV 바이러스(ATCC 특허 기탁 번호 PTA-5343) 및 그로부터의 SVV의 완전한 게놈 구성을 제공한다. 현재, 서열이 결정된 최대 SVV 게놈 단편은 PTA-5343 분리물로부터 유래된 분리된 SVV 핵산이며, 이것은 SVV 게놈 서열의 대부분을 포함하며, 본원에서 도 5A~5E와 도 6A~6D에 제시되어 있고, 서열 번호 1로서 표시된다. 이 뉴클레오타이드 서열의 번역은 SVV의 단일 폴리단백질의 대부분이 서열 번호 1에 의해 코딩된다는 것을 보여준다. 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 1~5673에 의해 코딩되는 아미노산 서열은 본원에서 도 5A~E와 도 7A~7B에 제시되어 있고, 서열 번호 2로서 표시된다. 그러므로 본 발명은 서열 번호 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 및 21을 포함하여, 서열 번호 1의 분리된 부분을 제공하는데, 이것은 서열 번호 1의 상기 부분들에 의해 코딩되는 폴리펩티드가 분리될 수 있도록 발현 벡터에 서브클로닝할 수 있다. 또한, 고 엄중도, 중간 엄중도 또는 저 엄중도 조건 하에 서열 번호 1에 하이브리드화할 수 있는 분리된 핵산, 또는 이의 일부분도 본 발명에 포함된다.

본 발명은 또한 도 9에 제시된 서열 번호 4의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 2-143에 해당함)을 가지는 분리된 부분적인 SVV VP2(1B) 단백질을 제공한다. 부분적 SVV VP2 단백질의 아미노산 서열은 도 8에 제시된 서열 번호 3의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 4-429에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 11에 제시된 서열 번호 6의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 144-382에 해당함)을 가지는 분리된 SVV VP3(1C) 단백질을 제공한다. SVV VP3 단백질의 아미노산 서열은 도 10에 제시된 서열 번호 5의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 430-1146에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 13에 제시된 서열 번호 8의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 383-641에 해당함)을 가지는 분리된 SVV VP1(1D) 단백질을 제공한다. SVV VP1 단백질의 아미노산 서열은 도 12에 제시된 서열 번호 7의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 1147-1923에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 15에 제시된 서열 번호 10의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 642-655에 해당함)을 가지는 분리된 SVV 2A 단백질을 제공한다. SVV 2A 단백질의 아미노산 서열은 도 14에 제시된 서열 번호 9의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 1924-1965에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 17에 제시된 서열 번호 12의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 656-783에 해당함)을 가지는 분리된 SVV 2B 단백질을 제공한다. SVV 2B 단백질의 아미노산 서열은 도 16에 제시된 서열 번호 11의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 1966-2349에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 19에 제시된 서열 번호 14의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 784-1105에 해당함)을 가지는 분리된 SVV 2C 단백질을 제공한다. SVV 2B 단백질의 아미노산 서열은 도 18에 제시된 서열 번호 13의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 2350-3315에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 21에 제시된 서열 번호 16의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 1106-1195에 해당함)을 가지는 분리된 SVV 3A 단백질을 제공한다. SVV 3A 단백질의 아미노산 서열은 도 20에 제시된 서열 번호 15의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 3316-3585에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 23에 제시된 서열 번호 18의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 1196-1217에 해당함)을 가지는 분리된 SVV 3B(VPg) 단백질을 제공한다. SVV 3B 단백질의 아미노산 서열은 도 22에 제시된 서열 번호 17의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 3586-3651에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 25에 제시된 서열 번호 20의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 1218-1428에 해당함)을 가지는 분리된 SVV 3C("pro" 또는 "프로테아제") 단백질을 제공한다. SVV 3C 단백질의 아미노산 서열은 도 24에 제시된 서열 번호 19의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 3652-4284에 해당함)에 의해 코딩된다.

본 발명은 또한 도 27에 제시된 서열 번호 22의 아미노산 서열(이것은 서열 번호 2의 아미노산 1429-1890에 해당함)을 가지는 분리된 SVV 3D("pol" 또는 "폴리머라제") 단백질을 제공한다. SVV 3C 단백질의 아미노산 서열은 도 24에 제시된 서열 번호 19의 핵산 서열(이것은 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 4285-5673에 해당함; 뉴클레오타이드 5671-5673, "tga"는 아미노산 서열 목록에서 별표 "*"로서 표시된 종결 코돈을 코드함)에 의해 코딩된다.

본 발명의 핵산은 RNA 형태와 DNA 형태 둘 다를 포함하며, 제시된 목록의 상보성 서열도 함축적으로 포함한다.

따라서, 서열 번호 1로 표시되는 분리된 SVV 핵산은 서열 번호 2로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 폴리펩티드를 코딩하는 5,752개 길이의 뉴클레오티드를 갖는다. SVV 게놈 서열은 다양한 하류 "번역 생성물"로 절단되는 단일 폴리단백질로서 번역된다. 본 발명은 서열 번호 1의 모든 핵산 단편과 그러한 단편에 의해 코딩되는 모든 폴리펩티드를 포함한다.

전체 길이 SVV 폴리단백질 아미노산 서열의 대부분은 서열 번호 1의 뉴클레오티드 1-5673에 의해 코딩된다. 이 폴리단백질은 3개의 전구체 단백질, P1, P2 및 P3으로 절단된다(도 4B 참조). P1, P2 및 P3은 더 작은 생성물로 추가 절단된다. 구조 영역 P1(1ABCD; 또는 캡시드 영역)의 절단 생성물은 1ABC, VPO, VP4, VP2, VP3 및 VP1이다. 비구조 단백질 P2(2ABC)의 절단 생성물은 2A, 2BC, 2B 및 2C이다. 비구조 영역 P3 폴리단백질(3ABCD)의 절단 생성물은 3AB, 3CD, 3A, 3C, 3D, 3C', 및 3D'이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 하기를 포함하는 분리된 핵산을 제공한다: (i) 2ABC의 서열(서열 번호 1의 뉴클레오티드 1924-3315) 및 이로부터 코딩된 단백질; (ii) 2BC의 서열(서열 번호 1의 뉴클레오티드 1966-3315) 및 이로부터 코딩된 단백질; (iii) 3ABCD의 서열(서열 번호 1의 뉴클레오티드 3316-5673) 및 이로부터 코딩된 단백질; (iv) 3AB의 서열(서열 번호 1의 뉴클레오티드 3316-3651) 및 이로부터 코딩된 단백질; 및 (v) 3CD의 서열(서열 번호 1의 뉴클레오티드 3652-5673) 및 이로부터 코딩된 단백질.

피코나바이러스의 기본 캡시드 구조는 각각 4개의 폴리펩티드 VP1, VP2, VP3 및 VP4(이들 모두는 원래의 프로토머 VP0의 절단으로부터 유래됨)로 구성된, 60개의 프로토머의 조밀하게 패킹된 20면체 배열로 구성된다. SVV 바이러스 입자는 직경이 약 27 nm이며(도 2 참조), 이것은 직경이 약 27~30 nm인 다른 피코나바이러스 입자의 크기와 일관성을 보인다.

피코나바이러스의 복제 속도는 빠르며, 그 주기는 약 5~10 시간 내에 완료된다(일반적으로 약 8 시간)(피코나바이러스 복제 주기의 개략도는 도 68 참조). 게놈 RNA는 수용체에 결합한 후, 입자로부터 방출되어 세포질로 유입된다. 그 후 게놈 RNA는 폴리솜에 의해 직접 번역되지만, 감염 후 약 30분 내에, 세포내 단백질 합성은 급격히 감소하여 거의 0 수준이 된다. 이러한 현상은 "차단(shutoff)"이라 부르며, 세포 변성 효과(cytopathic effects; cpe)의 주된 원인이다. 차단은 번역 개시 과정에서 모든 진행 mRNA의 5' 말단에서 m7G 캡 구조에 결합하는 데 관여하는 숙주 세포의 220 kDa 캡-결합 복합체(CBC)의 절단에 의한 것으로 보인다. CBC의 절단은 2A 프로테아제에 의해 유발되는 것으로 보인다.

5' UTR은 IRES를 포함한다. 정상적으로, 진행 세포의 번역은 리보솜이 5' 메틸화 캡에 결합하고 그 후 mRNA를 따라 주사하면서 첫 번째 AUG 개시 코돈을 발견할 때 시작된다. IRES는 이 과정을 극복하여, 피코나바이러스 RNA가 CBC가 분해된 후에도 계속 번역될 수 있게 한다.

바이러스 폴리단백질은 처음에 2A 프로테아제에 의해 폴리단백질 P1, P2 및 P3으로 절단된다(도 4B 참조). 그 후, 피코나바이러스의 주요 프로테아제인 3C에 의해 추가적인 절단 사건이 수행된다. 3C에 의해 만들어진 절단 생성물 중 하나는 바이러스 RNA 의존적 RNA 폴리머라제(3D)이며, 이것은 게놈 RNA를 복사하여 음성(-) 센스 가닥을 생성한다. (-) 센스 가닥은 (+) 가닥 (게놈) RNA 합성을 위한 주형을 형성한다. (+) 가닥 중 일부는 번역되어 추가적인 바이러스 단백질을 생성하고, 일부 (+) 가닥은 캡시드로 패키징되어 새로운 바이러스 입자를 형성하게 된다.

(+) 가닥 RNA 게놈은 미리 형성된 캡시드로 패키징되는 것으로 생각되지만, 게놈과 캡시드 간의 분자적 상호작용은 분명하지 않다. 비어있는 캡시드가 모든 피코나바이러스 감염에 있어 공통적이다. 캡시드는 P1 폴리단백질 전구체의 절단에 의해 VPO, VP3, 및 VP1로 구성된 프로토머로 조립되며, 이들은 서로 결합하여 게놈을 밀봉한다. 바이러스 입자의 성숙 및 감염성은 VP0에서 VP2 및 VP4로의 내부 자가 촉매적 절단에 의존한다. 세포가 용해될 때 새로 형성된 바이러스 입자의 방출이 일어난다.

본 발명은 또한 ATCC 특허 기탁 번호 PTA-5343의 식별 특성 및 핵산 서열 전부를 보유하는 분리된 바이러스를 제공한다. 본 발명의 바이러스는 PTA-5343 분리물, PTA-5343 분리물의 변이체, 동족체, 유도체 및 돌연변이체와, 그 암호해 특성에 관여하는 것으로 확인된 SVV의 서열(본원에 개시된 야생형 및 돌연변이체 둘 다)에 대하여 변형된 다른 피코나바이러스의 변이체, 동족체, 유도체 및 돌연변이체에 관한 것일 수 있다.

본 발명은 또한 ATCC 특허 기탁 번호가 PTA-5343인 분리된 SVV 및 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 및 22의 아미노산 서열을 가지는 분리된 SVV 단백질로부터의 에피토프에 대해 특이적인 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 서열 번호 1의 단편 또는 일부분에 의해 코딩되는 단백질로부터의 에피토프에 대하여 특이적인 항체를 포함한다.

다양한 카디오바이러스 분리물로부터의 RNA 서열의 비교 분석에 의하면, 계놈들 간에 >45%의 뉴클레오타이드 동일성이 있는 것으로 확인되었다. 카디오바이러스는 EMC 유사 바이러스("EMCV"- 예컨대, Mengo, B, R; 및 MM, ME, Columbia-SK), 테일러 유사 바이러스("TMEV"- 예컨대, BeAn, DA 및 GD VII 군주), 및 빌유이스크 바이러스로 세분될 수 있다.

다른 바이러스에 대하여 SVV 서열을 분석할 경우, SVV는 카디오바이러스인 것으로 생각된다(실시예 4 및 본원에 첨부된 도면 참조). EMCV 및 TMEV가 표준 카디오바이러스로서 간주된다면, SVV는 분명히 전형적 카디오바이러스는 아니다. 오히려 이들 두 바이러스는, 특히 5' UTR에서 차이가 있다(Peavey et al., 1987, J. Virol., 61: 1507-1516). 계통발생학적으로 SVV는 그 폴리단백질의 상당 부분에 있어서 EMCV 및 TMEV와 클러스터를 이루며(P1, 2C, 3C^{pro} 및 3D^{POL} 영역; 도 31-37 참조), 이는 SVV가 카디오바이러스일 확률이 가장 크다는 것을 나타낸다.

암 치료 방법:

본 발명은 피코나바이러스, 이의 유도체, 변이체, 돌연변이체 또는 동족체를 비롯하여, SVV의 암용해 특성에 있어서 변형된 바이러스를 사용하는 암 치료법을 제공한다. 본 발명은 야생형 SVV(즉, ATTC 특허 기탁 번호 PTA-5343)가 몇몇 유형의 종양을 선택적으로 사멸시킬 수 있는 능력을 보유한다는 것을 보여준다. 예를 들어, SVV는 소세포 폐암(SCLC) 및 신경아세포종을 비롯하여 향신경성 또는 신경내분비 특성을 보유하는 종양 세포를 선택적으로 사멸시킬 수 있다. 신경내분비 종양의 다른 예들은 부신의 크롬친화성세포종, 가스트리노마(줄링거-엘리슨 증후군을 유발함), 글루카곤종, 인슐린종, 글수 암종(글수 갑상선 암종을 포함함), 다발성 내분비 신생물 증후군, 췌장 내분비 종양, 부신경절종, VIPomas(혈관 작용성 장내 폴리펩티드 종양), 도세포 종양 및 크롬친화성세포종을 포함하며, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 발명은 또한 4 가지 유형의 신경내분비 폐 종양을 포함한다. 가장 중요한 유형인 소세포 폐암(SCLC)은 모든 암 중에서도 성장 및 확산 속도가 가장 빠르다. 대형 세포 신경내분비 암종은, 암을 형성하는 세포의 크기를 제외하고는 예후 판정 및 환자의 치료 방법에 있어서 SCLC와 매우 유사하며 회귀 암이다. 암양종으로도 알려진 암양종 종양은 2 가지 유형의 기타 폐 신경내분비 암을 포함한다. 이러한 두 가지 유형은 전형적 암양종 및 비전형적 암양종이다.

이론에 구속되는 것은 아니지만, SVV가 종양 세포를 특이적으로 사멸시키는 능력은 선택적 복제, 아포토시스, 종양 선택적 세포 진입에 의한 용해, 종양 선택적 번역, 종양 선택적 단백질 분해, 종양 선택적 RNA 복제 및 이들의 조합을 포함할 수 있으나 이에 국한되는 것은 아니다.

SVV는 변형된 아데노바이러스를 비롯하여 다른 암용해성 바이러스에 비하여 많은 유리한 특성을 갖는다, 예를 들어 (i) SVV는 SCLC, 율름 종양, 망막아세포종 및 신경아세포종을 비롯하여 신경계 특성을 가지는 암에 대하여 매우 높은 선택성을 갖는다 - 예를 들어, SVV는 신경내분비 종양 세포를 향한 선택성이 10,000배를 초과한다; (ii) SVV는 화학요법 치료보다 1,000배 더 우수한 세포 사멸 특이성을 갖는 것으로 확인되었다; (iii) SVV는 킬로그램당 10^{14} 개 바이러스 입자만큼 많은 양으로 전신 투여 후에도 마우스에서 과도한 독성을 나타내지 않는다; (iv) SVV의 효능은, 종양 성장을 재발하지 않으면서 미리 확립된 대형 종양의 100%를 마우스로부터 근절할 수 있다는 점에서 효능이 매우 강하다; (v) SVV는 고역가로 정제될 수 있으며, 허용성 세포주에서 세포당 200,000개 입자보다 많은 양으로 생성될 수 있다; (vi) SVV는 크기가 작아서(SVV 바이러스 입자는 직경이 30 nm 미만임) 다른 암용해성 바이러스보다 종양으로의 투과성 및 확산성이 더 우수하다; (vii) SVV는 복제 속도가 빠르다(12 시간 미만); (viii) 특이적 항-종양제로서 사용하기 위해 SVV의 변형이 필요하지 않다.

또한, 초기 연구(실시예 6 참조)는 SVV가 암용해성 바이러스 치료법을 위한 유리한 도구가 되게 하는 몇 가지 추가적인 요인들을 제시한다: (i) 인간 혈청 샘플은 SVV에 대해 유도된 중화 항체를 포함하지 않는다; (ii) SVV는 보체에 의해 억제되지 않는다; (iii) SVV는 적혈구 응집에 의해 억제되지 않는다. 상기한 요인들 전부가, SVV가 다른 암용해성 바이러스보다 생체내 순환 시간이 더 길다는 사실에 기여한다(예로서, 실시예 7 참조).

본 발명은 바이러스가 세포 집단에서 신생물 세포를 형질변환시키고 복제하여 신생물 세포를 사멸시키는 조건 하에 세포 집단을 유효량의 SVV와 접촉시키는 것을 포함하는 세포 집단 내 신생물 세포를 선택적으로 사멸시키는 방법을 제공한다. SVV가 생체내에서 종양 세포를 사멸시키는 방법 이외에도, 본 방법은 (1) SVV로 감염시킨 경우 종양을 시험관내에서 배양할 수 있는 구체예; (2) 비종양 세포 존재 하에 종양을 배양할 수 있는 구체예; (3) 세포가 인간 세포인 경우를 비롯하여 포유동물 세포(종양 세포 및 비종양 세포 둘 다)인 구체예를 포함한다. 세포의 시험관내 배양 및 SVV에 의한 감염은 다양

한 용도에 적용될 수 있다. 예를 들어, 시험관내 감염이 다량의 SVV를 생성하기 위한 방법으로서, 신생물 세포가 세포 집단 내에 존재하는지를 확인 또는 검출하기 위한 방법으로서, 또는 돌연변이 SVV가 다양한 종양 세포 또는 조직 유형을 특이적으로 표적화하여 사멸시킬 수 있는지를 스크리닝하는 방법으로서 이용될 수 있다.

본 발명은 또한 암 치료를 위한 생체의 방법을 제공하는데, 이 방법에서는 인간 암 환자로부터 세포를 분리하고, 시험관내에서 배양하고, 암 세포를 선택적으로 사멸시키는 SVV로 감염시키고, 비종양 세포를 환자에게 다시 도입한다. 대안으로, 환자로부터 분리된 세포를 SVV로 감염시키고, 환자에게 SVV를 투여하기 위한 방법으로서 환자에게 즉시 재도입할 수 있다. 한 구체예에서, 암 세포는 조혈모 세포 유래의 세포이다. 경우에 따라, 환자는 배양된 세포가 환자에게 재도입되기 전에 생체내에서 환자의 종양 세포를 파괴하기 위한 치료(예, 화학요법 또는 방사선 요법)를 받을 수 있다. 한 구체예에서, 치료는 환자의 골수 세포를 파괴하기 위해 이용될 수 있다.

SVV는 신경계 특성을 갖는 종양 세포 유형에 대한 강력한 항종양 활성을 보유한다. SVV는 정상 인간, 래트, 마우스, 소 또는 양 세포주 또는 비신경계 종양 세포주에 대해서는 세포 용해 활성을 나타내지 않는다. 게다가 SVV는 1차 인간 간세포에 대해서는 세포 독성을 나타내지 않는다. 하기 표 1은 특정 종양 세포 유형에 대한 SVV의 시험관내 세포 용해 효능을 측정하기 위해 수행된 연구 결과를 요약한 것이다.

[표 1]

특정 종양 세포 유형에 대한 SVV 세포 용해 효능		
세포주	세포 유형	EC ₅₀ (VP/세포)
H446	인간 SCLC	0.0012
PER.C6	인간 배아 망막아세포종	0.02
H69AR	SCLC-다제 내성	0.035
293	AD5 DNA 형질전환 인간 신장	0.036
Y79	인간 망막아세포종	0.00035
IMR32	인간 뇌 신경아세포종	0.035
D283	Med 인간 소뇌 수아세포종	0.25
SK-N-AS	인간 뇌 신경아세포종	0.474
N1E-115	마우스 신경아세포종	0.0028
BEKPCB3E1	Ad5E1로 형질전환시킨 소 배아 신장 세포	0.99
H1299	인간 비-SCLC	7.66
ST	돼지 고환	5.9
DMS153	인간 SCLC	9.2
BEK	소 배아 신장	17.55
MO59K	인간 뇌 악성 신경교아세포종	1,061
PK15	돼지 신장	1,144
FBRC	태아 소 망막	10,170
HCN-1A	인간 뇌	23,708
H460	인간 LCLC	> 30,000(불활성)
Neuro 2A	마우스 신경아세포종	> 30,000(불활성)
DMS79	인간 SCLC	> 30,000(불활성)
H69	인간 SCLC	> 30,000(불활성)
C8D30	마우스 뇌	> 30,000(불활성)
MRC-5	인간 태아 폐 섬유아세포	> 30,000(불활성)
HMVEC	신생아 혈관 내피 세포	> 30,000(불활성)
HMVEC	성인 혈관 내피 세포	> 30,000(불활성)
A375-S2	인간 흑색종	> 30,000(불활성)
SK-MEL-28	흑색종	> 30,000(불활성)
PC3	인간 전립선 암	> 30,000(불활성)
PC3M2AC6	인간 전립선 암	> 30,000(불활성)
LnCap	인간 전립선 암	> 30,000(불활성)
DU145	인간 전립선 암	> 30,000(불활성)

쥐를 이용한 연구(실시에 참조)는 SVV가 생체내에서 높은 효능 및 특이성으로 종양을 선택적으로 사멸시킬 수 있음을 보여준다. 이러한 생체내 연구는 SVV가 다른 암용해성 바이러스에 비해 많은 장점들을 갖는다는 것을 보여준다. 예를 들어,

확립된 종양을 근절할 수 있는 암용해성 종양 바이러스의 능력에 영향을 주는 중요한 요인 중 하나는 바이러스의 침투성이다. 아데노바이러스 벡터를 사용한 연구에서, Ad5에 기초한 벡터는 무흉선 마우스에서의 SCLC 종양 발달에 영향을 미치지 않는다. 면역조직화학적 결과에 기초하면, 아데노바이러스는 확립된 종양을 관통할 수 없는 것으로 나타났다. 이와는 대조적으로, SVV는 단일 전신 투여 후에 무흉선 누드 마우스에서 H446 SCLC 종양을 제거할 수 있었다. SVV는 크기가 작기 때문에(직경 < 30 nm), 다른 바이러스보다 종양 조직에서 침투성 및 확산성이 더 크며, 따라서, SVV의 작은 크기는 확립된 종양에 성공적으로 침투하여 근절할 수 있는 능력에 기여할 수 있다.

화학요법에 대해 암세포가 나타내는 내성은 암 치료법의 한 방안으로서 화학요법을 받고 있는 모든 환자들이 직면하고 있는 주된 문제점이다. 화학요법에 대해 내성을 나타내게 된 환자들은 늘 그런 것은 아니지만 종종 아주 불량한 예후를 나타내게 되며 대체 요법없이 방치될 수 있다. 화학요법제 내성의 주요 원인 중 하나는 다제 내성 단백질(Multiple Drug Resistant protein; MRP)이라 불리는 단백질 패밀리의 발현, 과발현 또는 증가된 활성이라는 점은 널리 알려져 있다. 본 출원인은 SVV에 대한 특정 종양 세포의 감수성은 암 세포의 화학요법제 내성 상태와 MRP 발현과도 상관성이 있다는 것을 발견하였다. H69는 시험관내에서 SVV에 대해 내성이 있는 화학요법제 감수성(아드리아마이신) 세포주인 반면, H69AR은 MRP를 과발현시키고 SVV에 감수성이 있는 화학요법제 내성 세포주이다(표 1 참조). MDR을 비롯하여 MRP의 과발현은 SVV 사멸에 대한 세포의 감수성과 상관성이 있음을 나타내는 증거들이 있다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 SVV가 MRP를 발현하는 세포를 사멸시키는 암 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 비정상적으로 증식하는 세포와 같은 비정상 세포에 의한 질병의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 비정상 세포의 일부 또는 전부가 파괴되도록 상기 비정상 세포를 SVV와 접촉시키는 것을 포함한다. SVV는 비정상 세포로 인해 발생한 다양한 질병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 질병의 예로는, 종양 세포가 신경내분비 특징 및 신경섬유종증을 나타내는 암을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.

신경내분비 종양은 다양한 방법에 의해 확인할 수 있다. 예를 들어, 신경내분비 종양은 다수의 펩티드 호르몬 및 아민을 생성하고 분비한다. 이러한 물질들 중 일부는 특수한 임상적 증후군: 암양종, 졸링거-엘리슨, 고혈당증, 글루카곤종 및 WDHA 증후군을 유발한다. 이러한 증후군에 대한 특이적 마커는 노중 5-HIAA, 혈청 또는 혈장 가스트린, 인슐린, 글루카곤 및 혈관 작용성 장내 폴리펩티드 각각의 기본 수준 및/또는 자극된 수준이다. 몇몇 암양종 종양과, 내분비 췌장 종양의 약 1/3은 어떠한 임상적 증후군도 나타내지 않으므로 "비기능성" 종양이라 불린다. 그러므로, 크로모그라닌 A, 췌장 폴리펩티드, 혈청 뉴런-특이적 에놀라제 및 당단백질 호르몬의 서브유닛과 같은 일반적인 종양 마커는 호르몬과 관련된 뚜렷한 임상적 증상 없이 환자에게 스크리닝 목적으로 사용되어 왔다. 이러한 일반적 종양 마커 중에서도 크로모그라닌 A는, 그 정확한 기능은 아직 확립되지 않았지만, 다양한 유형의 신경내분비 종양에 대한 감도 및 특이성이 매우 높은 혈청 마커인 것으로 확인되었다. 이는 크로모그라닌 A가 기지 호르몬을 분비하지 않는 신경내분비 기원의 분화가 덜 된 여러 유형의 종양에서 그 양이 상승될 수 있기 때문이다. 한때, 크로모그라닌 A는 진단 및 치료적 평가 둘 다에 있어서 유용한, 일반적인 최적의 내분비 혈청 또는 혈장 마커인 것으로 간주되었으며, 다양한 신경내분비 종양을 가진 환자의 50~100%에서 그 농도가 증가되어 있다. 크로모그라닌 A의 혈청 또는 혈장 수준은 종양 부하량을 반영하며, 이것은 중장 암양종 환자의 독립적 예후 판정 마커가 될 수 있다.

본 발명은 또한 SVV 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학적으로 허용되는 담체 중에 유효량의 SVV를 포함할 수 있는 이러한 조성물은 단위 제형, 멸균 비경구 액체 또는 현탁제, 멸균된 장관용 액체 또는 경구 액체 또는 현탁제, 수중유 또는 유중수 에멀션 등으로 개체에 국소 또는 전신 투여하는 데 적합하다. 비경구 및 장관용 약물 송달을 위한 제제는 당분야에 공지되어 있다. 조성물은 또한 SVV의 동결건조 및/또는 재구성 형태를 포함한다. 적합한 약학적 담체로는 예를 들어 염수 용액, 프로타민 설페이트(Elkins-Sinn, Inc., 뉴저지주 체리 힐), 물, 수성 완충액, 예컨대 인산염 완충액 및 Tris 완충액, 또는 폴리브렌(Polybrene)(Sigma Chemical, 미주리주 세인트 루이스) 및 인산염 완충염수 및 수크로스가 있다. 적합한 약학적 담체의 선택은 본원에 포함된 기재 사항에 의하면 당업자에게는 명백하다. 이러한 용액들은 멸균 용액이며, 일반적으로 SVV 이외에 미립질을 포함하지 않는다. 이 조성물은 생리학적 조건에 근접하도록 하기 위해 필요한 약학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조절제 및 완충제, 독성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨 등을 포함할 수 있다. SVV에 의한 세포의 감염을 증강시키는 부형제도 포함될 수 있다.

SVV는 종양 세포에서의 바이러스의 복제를 통해 종양 세포의 성장을 억제하거나 예방하거나 파괴하는 데 유효한 양으로 숙주 또는 피험체에 투여한다. 암 치료를 위해 SVV를 이용하는 방법은 치료적으로 유용한 종양 세포의 파괴를 유발할 수 있는 안전하고 발달 가능하며 허용 가능한 양의 바이러스를 전신, 국부 또는 국소 투여하는 것을 포함한다. 전신 투여 후에도, SVV에 대한 치료 지수는 10 이상이며, 바람직하게는 100 이상 또는 더욱 바람직하게는 1000 이상이다. 일반적으로, SVV는 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{14}$ vp/kg의 양으로 투여된다. 투여되는 정확한 용량은 환자의 연령, 체중 및 성별과 치료되는 종

양의 크기 및 심각성을 비롯하여 다양한 요인에 따라 달라진다. 바이러스는 1회 이상 투여할 수 있으며, 투여 회수는 숙주의 면역 반응 잠재력에 따라 달라질 수 있다. 조성물의 1회 또는 다회 투여는 치료의가 선택하는 용량 수준 및 패턴에 따라 수행할 수 있다. 필요하다면, 면역 반응은, 바이러스에 대한 면역 반응을 감소시킴으로써 반복 투여를 가능케 하고/하거나 복제를 증강시킬 수 있도록 다양한 면역억제제를 사용하여 감퇴시킬 수 있다. 본 발명의 항신생물 바이러스 요법은 다른 항신생물 프로토콜과 병행될 수 있다. 투여는 리포솜, 직접 주사, 카테터, 국소 적용, 흡입 등을 이용하는 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 또한, SVV 계놈 RNA의 DNA 카피, 또는 이의 일부분 역시 투여 방법이 될 수 있는데, 이 경우 DNA는 후에 세포에 의해 전사되어 SVV 바이러스 입자 또는 특정 SVV 폴리펩티드를 생성하게 된다.

치료적 유효량이란 환자의 증상을 완화시키거나 생존을 연장시킬 수 있는 바이러스의 양을 의미한다. 바이러스의 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서, LD₅₀(동물 또는 세포 집단의 50%에 대한 치사량; 바이러스의 경우 이 용량의 단위는 vp/kg임) 및 ED₅₀(동물 또는 세포 집단의 50%에서 치료 효과를 보이는 양 - vp/kg임) 또는 EC₅₀[동물 또는 세포 집단의 50%에서의 유효 농도 - vp/세포(예를 들어 하기 표 1 참조)]을 측정하기 위한 표준 절차에 의해 측정할 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 간의 용량비가 치료 지수이며, 이것은 LD₅₀과 ED₅₀ 또는 EC₅₀ 간의 비로서 표현할 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 바이러스가 바람직하다. 이러한 세포 배양물 분석 및 동물 실험으로부터 얻어진 데이터는 인간에게 사용하기 위한 투여량 범위를 조율하는 데 이용될 수 있다. 바이러스의 투여량은 독성을 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 ED₅₀ 또는 EC₅₀을 포함하는 일정 순환 농도 내에 속하는 것이 바람직하다. 투여량은 이용되는 제형 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 변화될 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 숙주 유기체에 본 발명의 바이러스 조성물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 신생물 질환을 가진 숙주 유기체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 신생물 조직은 비정상적으로 증식하는 조직이며, 신생물 조직은 악성 종양 조직일 수 있다. 바람직하게는, 바이러스는 종양 조직에서의 선택적 복제능으로 인하여 조직 또는 종양 덩어리 전반에 분포된다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 신생물 질환은 항신경성 특성을 가지는 질환들을 포함한다.

본 발명 바이러스의 제조 방법:

매우 높은 역가 및 수율로 본 발명 바이러스를 제조하는 방법은 본 발명의 추가적인 측면을 이룬다. 전술한 바와 같이, SVV는 고역가로 정제될 수 있으며, 허용성 세포주당 200,000개 입자를 초과하는 양으로 생성될 수 있다. 다량의 바이러스를 생성할 수 있는 세포는 PER.C6(Fallaux et al., Human Gene Therapy, 9: 1909-1917, 1998), H446(ATCC# HTB-171) 및 표 1에 기재된 다른 세포주(여기서 EC₅₀ 값은 0보다 작다)를 포함하며, 이에 국한되는 것은 아니나,

예를 들어, 피코나바이러스의 배양은 하기와 같이 수행할 수 있다. 해당 바이러스는 1회 정제된 플라크이며, 제대로 분리된 플라크를 피킹하여 PER.C6과 같은 허용성 세포주에서 증폭시킨다. 감염된 세포로부터의 미정제 바이러스 용해물(CVL)은 여러 사이클의 동결-해동에 의해 제조하여 다수의 허용성 세포를 감염시키는 데 사용할 수 있다. 허용성 세포는 10% 소 태아 혈청(Biowhitaker, 매릴랜드주 워커스빌) 및 10 mM 염화마그네슘((Sigma, 미주리주 세인트 루이스)을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지(DMEM, Invitrogen, 캘리포니아주 칼스배드)와 같은 다양한 배지를 사용하여, 다양한 조직 배양 플라스크, 예를 들어 50 x 150 cm² 플라스크에서 배양할 수 있다. 감염된 세포는 감염 24~48 시간 후 또는 완전한 세포 변성 효과(CPE)가 확인될 때 회수하여, 4℃, 1500 rpm에서 10분간 원심분리하여 수집한다. 세포 펠릿을 세포 배양물 상청액에 재현탁시키고 여러 사이클의 동결-해동을 실시한다. 생성된 CVL은 4℃, 1500 rpm에서 10분간 원심분리하여 투명하게 만든다. 바이러스는 구배 원심분리에 의해 정제할 수 있다. 예를 들어, 2 순환의 CsCl 구배는 SVV를 정제하는데 충분할 수 있다: 1-단계 구배(CsCl 밀도 1.24 g/ml 및 1.4 g/ml), 이어서 1 순환의 연속 구배 원심분리(CsCl 밀도 1.33 g/ml). 정제된 바이러스 농도는 분광광도계를 사용하여 측정하는데, 1 A₂₆₀ = 9.5 x 10¹² 입자인 것으로 가정한다(Scraba D.G., and Palmenberg, A.C. 1999), Cardioviruses(Picornaviridae). In: Encyclopedia of Virology. Second edition, R.G. Webster and A Granoff Eds). PER.C6 세포를 사용한 표준 플라크 분석에 의해 정제된 바이러스의 역가 역시 측정한다. PER.C6 세포로부터의 SVV의 수율은 세포당 200,000 입자보다 많으며, 입자 대 PFU의 비는 약 100이다. 그 밖의 허용성 세포(H446-ATCC# HTB-171)로부터의 SVV의 수율은 적어도 이보다 같거나 더 높을 수 있다.

또한, SVV의 정제에, 상업적으로 유용한 대규모 굿 매뉴팩처링 프로세스(Good Manufacturing Processes; GMP)에서의 여러 단계를 적용할 수 있다. 본 발명은 또한 아데노바이러스의 정제 방법에 기초한 SVV 정제 방법을 포함한다. 이 방법은 그 밀도를 기준으로 SVV를 분리하는 것을 포함하는데, 그 이유는 SVV는 아데노바이러스와 매우 유사한 밀도를 가지며 아데노바이러스와 동시에 정제될 수 있기 때문이다.

종양의 검출 및 조사 방법:

본 발명은 본 발명 바이러스를 사용하여 환자 체내의 종양 또는 신생물 세포를 검출하는 방법을 제공한다. 세포 샘플은 환자로부터 채취하여 에피토프 태그가 달린 SVV(또는 본 발명에 의해 제공되는 기타 종양 특이적 바이러스, 즉 종양 특이적 돌연변이 카디오바이러스)와 상기 샘플을 함께 항온처리하여 스크리닝한 다음, 에피토프 태그를 검출함으로써 결합된 SVV에 대하여 샘플을 스크리닝할 수 있다. 대안으로, 샘플은 SVV가 어떠한 세포 용해를 유발하는지를 검출함으로써 스크리닝할 수 있다. SVV가 세포 용해를 유발하거나 또는 SVV가 샘플 중의 세포에 특이적으로 결합할 수 있다면, 이는 샘플이 SVV에 결합되고/되거나 SVV에 의해 감염될 수 있는 것으로 알려진 신생물 또는 종양 세포를 함유하고 있을 가능성을 암시한다.

또한, SVV는 생체내 종양 세포를 검출하는 방법에 이용될 수 있다. 이러한 방법에서, 에피토프 태그가 달린 SVV는 먼저 SVV가 여전히 종양 세포에 특이적으로 결합할 수 있으나 복제는 할 수 없도록 불활성화시킬 수 있다. 결합된 SVV를 가지는 종양 세포는 에피토프 태그를 분석함으로써 검출할 수 있다. 에피토프 태그의 검출은 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 수행할 수 있는데, 이 때 항체는 표지된 것이거나(예를 들어 형광 표지) 또는 항체는 후에 표지된 2차 항체에 의해 검출될 수 있는 것이다.

본 발명의 검출 방법은 본 발명의 임의의 바이러스에 의해 특이적으로 표적화된 임의의 유형의 종양 또는 신생물 세포를 검출하는 것을 포함한다. 구체적인 종양 유형으로는, 예를 들어 신경내분비형 종양, 예컨대 망막아세포종, SCLC, 신경아세포종, 신경교아세포종 및 수아세포종을 포함한다.

본 발명은 또한 종양 세포를 연구하기 위한 도구로서의 SVV의 용도를 제공한다. SVV는 일부 종양 세포 유형을 선택적으로 파괴하고, 비종양 세포에 대한 독성 효과는, 있다고 해도, 아주 약간만 있다. 이러한 특성으로 인하여, SVV는 종양을 연구하고 가능하게는 새로운 종양 특이적 유전자 및/또는 경로를 발견하는 데 이용될 수 있다. 즉, 종양 세포의 특성 중에는 SVV의 복제를 허용하는 몇 가지 특성이 존재하는데, 이 때 정상 세포는 상기 특성을 나타내지 않는다. 새로운 종양 특이적 유전자 및/또는 경로를 확인한 후에, 치료적 항체 또는 소분자를 디자인 또는 스크리닝하여 이들 물질들이 항종양제인지를 확인할 수 있다.

본 발명은 또한 SVV에 반응하는 모든 유형의 암을 확인하기 위한 방법을 제공한다. 한 구체예에서, SVV 반응성 세포의 확인 방법은 세포를 입수하는 단계, 상기 세포를 SVV와 접촉시키는 단계 및 세포 사멸을 검출하거나 바이러스 복제를 검출하는 단계를 포함한다. 세포 사멸은 당업자에게 공지되어 있는 다양한 방법들을 이용하여 검출할 수 있다(예, MTS 분석, 본원의 고처리량 선택 참조). 바이러스 복제를 검출하는 방법 역시 당업자에게 공지되어 있다(예, CPE의 관찰, 플라크 분석, DNA 정량법, 종양 세포 내의 바이러스량을 검출하기 위한 FACS, 바이러스 RNA를 검출하기 위한 RT-PCR 분석 등). 한 구체예에서, 세포는 암 세포이다. 암 세포의 예로는 확립된 종양 세포주 및 포유동물로부터 적출한 종양 세포를 들 수 있으나 이에 국한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 또 다른 구체예에서, 암은 인간 암 환자로부터 적출한 암 세포이다.

SVV 반응성 암 세포를 확인하는 방법은 SVV 복제를 허용하는 종양 세포주 또는 종양 조직을 발견하는 데 이용될 수 있다. 또한, 허용성 종양 세포의 특성을 확인함으로써, 세포가 SVV에 의해 선택적으로 사멸될 수 있도록 하는 종양 세포의 특성들을 확인할 수 있다. 이러한 특성들의 발견은 항암 약물에 대한 새로운 표적을 제시하였다. 또한, SVV 반응성 암 세포를 확인하는 방법은 SVV를 이용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 인간 암 환자를 위한 스크린으로서 사용될 수 있다.

SVV의 천연 숙주는 아직 확인되지 않았기 때문에, SVV를 검출하기 위한 분석에 대한 필요성이 여전히 존재한다. 따라서, 본 발명은 SVV를 검출하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 검출 분석은 SVV 폴리펩티드 에피토프에 특이적인 항체에 기초한다. 또 다른 구체예에서, 검출 분석은 핵산의 하이브리드화에 기초한다. 한 구체예에서, RNA는 SVV로부터 분리하고, 표지하여(예를 들어, 방사능 표지, 화학발광 표지, 형광 표지 등) 프로브를 만든다. 그 후 RNA는 테스트 물질로부터 분리하고 니트로셀룰로스(또는 이와 유사하거나 기능적 등가인 기재)에 결합시키고, 표지된 SVV RNA로 프로빙하고, 결합된 프로브의 양을 검출한다. 또한, 바이러스의 RNA는 직접적 또는 간접적으로 서열을 결정하고 그 서열에 기초하여 PCR 분석을 진행한다. 한 구체예에서, PCR 분석은 실시간(real time) PCR 분석이다.

항성이 변경된 바이러스의 제조 방법:

본 발명은 SVV 돌연변이체(또는 변이체 또는 유도체)를 구성하는 방법을 제공하는데, 이 때 상기 돌연변이체는 세포형 향성이 변경된 것이다. 구체적으로, SVV 돌연변이체를 야생형 SVV 결합에 대해 내성이 있는 것으로 알려진 종양 또는 신생물 세포에 특이적으로 결합하고/하거나 사멸시키는 능력에 대해 선택한다.

천연 또는 야생형 SVV는 천연 바이러스의 변형이 다른 암 징후를 표적으로 할 수 있게 하는 단순한 게놈 및 구조를 갖고 있다. 이러한 새로운 유도체는 비-신경계 암에 대한 확장된 향성을 나타내며, 천연 SVV에서 발견되는 높은 치료 지수를 여전히 유지한다. 표적화 방법 중 가능한 한 가지는 바이러스 표면에 조직 특이적 에피토프 또는 리간드를 포함시키는 것이다.

암을 표적으로 하는 후보 바이러스를 선별하기 위해, 본 발명은 천연 SVV의 캡시드 영역에서 무작위 펩티드 서열을 코딩하는 유전자 삽입체를 갖는 암용해성 바이러스 라이브러리를 구성하고 스크리닝하는 방법을 제공한다. 10^8 의 다양성을 갖는 무작위 펩티드 라이브러리면 충분한 것으로 생각되며, 바이러스를 종양 조직에 특이적으로 유도하는 펩티드를 생성하여야 한다.

종양 세포가 정상 세포와는 다른 특성들, 예를 들어 (1) 종양 세포는 투과성이 더 큰 세포막을 갖는다는 특성; (2) 종양은 세포형 특이적 수용체를 발현하는 것으로 이미 확인된 바 있는 혈관형성성 내피 세포와 같은 특수한 기질 세포를 보유한다는 특성; 및 (3) 종양 세포는 특정 수용체, 항원 및 세포의 기질 단백질을 차별적으로 발현한다는 특성을 나타낸다는 것이 다양한 연구에 의해 확인되었다(Arap, W. et al., Nat. Med., 2002, 8 (2): 121-127; Kolonin, M. et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2001, 5 (3): 308-313; St. Croix, B. et al., Science, 2000, 289 (5482): 1997-1202). 이러한 연구들은 종양 및 정상 조직이 분자 수준에서 구별되며 표적화된 약물 송달 및 암 치료가 가능할 수 있음을 입증하였다. 구체적으로, 마우스 모델에서 혈관을 향해 이동하는 것에 의해 선택된 몇몇 펩티드가 세포독성 약물(Arap, W. et al., Science, 1998, 279 (5349): 377-380), 항-아포토시스 펩티드(Ellerby, H. M. et al., Nat. Med., 1999, 17(8): 768-774), 메탈로프로테아제 억제제(Koivunen, E. et al., Nat. Biotechnol., 1999, 17 (8): 768-774), 사이토카인(Curnis, F. et al., Nat. Biotechnol., 2000, 18 (11): 1185-1190), 형광단(Hong, F.D. and Cayman, G.L., CancerRes., 2000, 60 (23): 6551-6556) 및 유전자(Trepel, M. et al., Hum. Gene Ther., 2000, 11 (14): 1971-1981)의 표적 송달에 사용되어 왔다. 종양 표적화 펩티드는 모 약물의 효능은 증가시키되 독성은 낮추는 것으로 입증되었다.

SVV 유도체의 라이브러리는 바이러스의 캡시드 영역에 무작위 펩티드 서열을 삽입하여 생성할 수 있다. 도 57에 도시된 바와 같이, SVV 캡시드 영역, 즉 "pSVV 캡시드"를 포함하는 벡터를 먼저 생성한다. 그 후 이 캡시드 벡터는, 예를 들어 아무 위치에서나 DNA를 절단하는 제한 효소, 즉 CviJI(평활 말단 절단 효소)로 벡터를 절단하여 돌연변이를 유발할 수 있다. 이 벡터는 여러 위치에서 절단되며, CviJI에 의해 단 한 번 절단된 DNA는 겔 정제에 의해 분리할 수 있다(도 57 참조). 이와 같이 분리된 DNA 집합체는 캡시드 영역의 여러 곳에서 절단된 복수의 종을 함유한다. 그 후 이러한 집합체는 올리고뉴클레오타이드 및 리가제와 항온처리하여, 일정 비율의 올리고뉴클레오타이드가 벡터의 캡시드 영역 내 다수의 상이한 위치로 결합되도록 한다. 이와 같은 방식으로, 돌연변이 SVV 캡시드의 라이브러리를 생성할 수 있다.

캡시드 코딩 영역에 삽입된 올리고뉴클레오타이드는 무작위 올리고뉴클레오타이드, 비무작위 올리고뉴클레오타이드(즉, 올리고뉴클레오타이드의 서열이 이미 결정됨), 또는 반무작위 올리고뉴클레오타이드(즉, 올리고뉴클레오타이드의 일부분은 미리 결정되었고 일부분은 무작위 서열을 가짐)일 수 있다. 고려되는 올리고뉴클레오타이드의 비무작위 양태는 에피토프 코딩 영역을 포함할 수 있다. 고려되는 에피토프는 c-myc - 인간 원발암 유전자 myc의 10개 아미노산 분절[EQKLISEEDL (서열 번호 35)]; HA - 인간 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터의 헤마글루티닌 단백질[YPYDVPDYA (서열 번호 36)]; 및 His₆ - 6개의 연속된 히스티딘을 코딩하는 서열을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.

그 후 돌연변이 캡시드 폴리뉴클레오타이드의 라이브러리(예, 도 57의 "pSVV 캡시드 라이브러리")를 단지 돌연변이 캡시드 코딩 영역만이 절단되도록 제한 효소로 분해할 수 있다. 그 후 상기 돌연변이 캡시드 코딩 영역은 캡시드 코딩 영역이 결합된 전체 길이 게놈 서열을 포함하는 벡터로 결합시킨다(예를 들어 도 58 참조). 이러한 결합에 의해 전체 길이 게놈 서열을 가지는 벡터가 생성되는데, 이 때 벡터의 집합체(또는 라이브러리)는 다수의 돌연변이 캡시드를 포함한다. 도 58에는, 여러 캡시드를 포함하는 SVV 돌연변이체의 이와 같은 라이브러리를 "pSVVFL 캡시드"로 표시된다. 그 후 pSVVFL 캡시드 벡터 라이브러리를 선형화하고 역전사하여 돌연변이 SVV RNA를 생성한다(도 59 참조). 그 후 이 돌연변이 SVV RNA는, 그 캡시드 내에 부적합한 돌연변이를 보유하지 않는 SVV 서열이 숙주 세포에 의해 번역되어 다수의 돌연변이 SVV 입자를 생성하도록 허용성 세포주로 형질감염시킨다. 도 59에는, 다수의 돌연변이 SVV 입자가 "SVV 캡시드 라이브러리"로 표시되어 있다.

캡시드 코딩 영역에 삽입된 올리고뉴클레오타이드에 의해 코딩되는 펩티드는 특정 바이러스 감염에 대한 표적화 부분으로서 작용할 수 있다. 특정 유형의 암을 표적으로 하는 바이러스는 그 펩티드에 대한 수용체를 보유하는 암 세포만을 선택적으로 감염시켜서, 그 세포에서 복제하여 그 세포를 사멸시키며 동종의 세포로만 확산한다. 이러한 방법에 의하면, 신규한 중앙 표적화 펩티드 및 리간드, 중앙 선택적 수용체, 치료용 SVV 유도체, 및 피코나바이러스 유도체를 비롯하여 기타 바이러스 유도체의 동정이 가능하다.

SVV 돌연변이체 라이브러리의 시험관내 및 생체내 스크리닝은 펩티드 비드 라이브러리 및 파지 디스플레이와 같은 다른 기법에 비해 몇 가지 장점을 갖는다. 이러한 다른 기법들과는 달리, 본원에서 바람직한 후보물질, 즉 암 세포에 선택적으로 결합하는 SVV 유도체는 계내에서(in situ) 복제할 것이다. 이와 같이 복제에 기초한 라이브러리 접근법은 파지 디스플레이와 같은 새로운 세포 결합 부분을 발견하기 위한 종래의 방법에 비해 수많은 장점을 갖는다. 첫째, SVV 라이브러리의 스크리닝은 복제에 기초한 것이다. 원하는 바이러스 유도체만이 표적 조직에서, 이 경우 특정 암 세포에서 복제할 수 있다. 스크리닝/선별 과정에 의하면 표적화 펩티드 부분을 가질 뿐만 아니라 암 치료제 자체가 될 수 있는 매우 특이적인 바이러스 후보물질이 얻어진다. 이와는 달리, 파지 디스플레이 스크린에 의하면 결합 사건이 초래되어 표적화 펩티드 후보물질만이 얻어진다. 따라서, SVV 라이브러리 스크리닝은 훨씬 더 빠르고 선택적인 방법을 제공한다. 둘째, 시험관내 또는 생체내 파지 스크리닝 과정 중에, 표적 세포로부터 회수된 파지는 박테리아에서 증폭할 수 있는 반면, SVV 유도체는 감염된 세포(또는 용해에 의해 감염된 세포의 배양 상청액)로부터 직접 회수하여 정제할 수 있다. 셋째, SVV는 조작이 더 용이한 더 작은 계놈을 보유하며, 따라서 최적화된 삽입을 확보하기 위해 캡시드 영역으로 유전 정보를 무작위로 상입하는 것이 가능하다. 따라서, SVV 라이브러리의 구성 및 스크리닝은 매우 효과적인 바이러스 유도체를 생성할 수 있는 가능성이 매우 높다. 이러한 유도체들은 비신경계 특성을 갖는 암을 특이적으로 감염시키도록 디자인하고 스크리닝한다.

캡시드 코딩 영역으로의 올리고뉴클레오타이드의 삽입은 몇 가지 결합성 돌연변이체의 생성을 초래한다. 돌연변이체는 올리고뉴클레오타이드 서열의 삽입이 종결 코돈을 생성시켜 바이러스 폴리단백질이 생성되지 못하도록 한다는 점에서 결함이 있는 것일 수 있다. 또한, 돌연변이체는 올리고뉴클레오타이드 서열의 삽입이 캡시드 구조를 변경시켜 캡시드가 더 이상 조립될 수 없도록 한다는 점에서 결함이 있는 것일 수 있다. 올리고뉴클레오타이드 서열의 삽입이 종결 코돈을 생성하거나 유지할 수 없는 캡시드 구조를 생성할 가능성을 줄이기 위해, TRIM과 같은 방법을 이용하여 종결 코돈 또는 특정 아미노산을 코딩하지 않도록 무작위 올리고뉴클레오타이드를 디자인할 수 있다.

캡시드 영역 내에 올리고뉴클레오타이드를 위한 최적 삽입 지점이 있는지를 확인하기 위해, RGD-SVV 라이브러리를 생성할 수 있다(실시예 16 참조). SVV 캡시드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어 CviJI을 사용하여 무작위로 절단한다. 그 후 무작위로 절단된 캡시드 폴리뉴클레오타이드는 적어도 RGD 아미노산 서열(아르기닌-글리신-아스파르트산)을 코딩하는 올리고뉴클레오타이드에 결합시킨다. 그 후 이러한 RGD-캡시드 서열은 캡시드 서열이 결실된 SVV 전체 길이 서열 벡터에 결합시킨다. RGD-SVV 유도체 바이러스를 생성하고 이를 특정 인테그린 발현 세포주를 감염시켜 그 속에서 복제할 수 있는 능력에 대하여 테스트한다(RGD 펩티드는 물질을 인테그린 수용체로 표적화하는 것으로 확인되었기 때문에). 그 후, RGD 올리고뉴클레오타이드에 대한 주요 삽입 부위가 있는지를 확인하기 위해 인테그린 발현 세포주를 감염시키는 데 성공적인 RGD-SVV 유도체를 분석한다. 그 후 이 부위를 무작위, 비무작위 또는 반무작위 올리고뉴클레오타이드의 위치 지정 삽입에 사용할 수 있다.

또한, SVV와 다른 피코나바이러스 간의 캡시드 코딩 영역의 일부분을 비교하였을 때(도 28 참조), 바이러스 간에 서열 유사성이 최저 수준인, 박스를 차지 않은 영역이 여러 곳 존재한다. 이러한 영역들은 바이러스 간의 항성 차이에 중요하게 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 영역들은 SVV 캡시드(및 다른 바이러스 캡시드)의 올리고뉴클레오타이드 삽입 돌연변이 유발을 위한 후보 지점이 될 수 있다.

중앙 특이적 치료제로서의 불활성화된 SVV:

SVV 및 SVV-캡시드 유도체는 특정 중앙 세포 유형 및/또는 조직을 표적으로 할 수 있기 때문에, SVV 입자 자체가 치료제용 송달 수송체로서 사용될 수 있다. 이러한 방법에서는, SVV의 암용해능에 대한 요구가 선택 사항이 되는데, 그 이유는 송달된 치료제가 표적화된 중앙 세포를 사멸시킬 수 있기 때문이다.

예를 들어, 야생형 SVV는 바이러스가 더 이상 감염된 세포를 용해시키지 않지만 바이러스가 표적화된 중앙 세포 유형에 특이적으로 결합하여 세포 내로 진입할 수 있도록 불활성화시킬 수 있다. 바이러스의 복제 기능을 불활성화시킬 수 있는 것으로 당분야에 알려진 표준 방법은 다수가 있다. 예를 들어, 전체 바이러스 핵심은 바이러스가 복제할 수 없도록 포르말린 또는 β -프로피오락톤으로 불활성화시킨다. 야생형 SVV 자체는 세포의 아포토시스를 유발하는 펩티드를 포함할 수 있다. 대안으로, SVV에 방사선을 조사할 수 있다. 그러나, 방사선 조사된 바이러스는 먼저 이들이 중앙 세포를 특이적으로

표적화할 수 있도록 확실히 하기 위해 테스트를 거쳐야 하는데, 왜냐하면 특정 방사선 조사 조건은 단백질 변성, 즉 캡시드 변성을 유발할 수 있기 때문이다. 또한 패키징 신호 서열이 결실된 돌연변이 SVV도 생성할 수 있다. 이러한 SVV 돌연변이체는 표적 세포에 특이적으로 결합하여 세포 내로 진입할 수 있으나 복제된 SVV 게놈 RNA는 패키징되어 캡시드로 조립되지 않는다. 그러나, 이러한 방법은, 이들 돌연변이 SVV의 초기 진입이 숙주 단백질 합성을 중단시켜 종양 세포 사멸이 여전히 일어나도록 하기 때문에 유용한 것으로 판단될 수 있다.

돌연변이 캡시드를 갖는 유도체 SVV 역시 불활성화시켜 암 세포를 사멸시키는 데 이용할 수 있다. 캡시드 영역으로 삽입된 에피토프 태그를 코딩하는 올리고뉴클레오타이드를 갖는 유도체 SVV는 독소를 종양 세포로 송달하기 위한 수송체로서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 유도체 SVV는 무작위로 돌연변이키쳐 종양 특이적 항성에 대하여 스크리닝할 수 있다. 독소는 에피토프 태그에 부착시켜, 바이러스가 독소를 종양 세포에 송달하게 할 수 있다. 대안으로, 바이러스가 치료용 항체를 종양 세포에 송달하도록, 에피토프 태그에 특이적으로 결합하는 치료용 항체를 사용할 수 있다.

고처리량 스크리닝:

본 발명은 다양한 세포주를 특이적으로 감염시킬 수 있는 능력을 보유하는 바이러스를 스크리닝하기 위한 고처리량 방법을 포함한다. 감염 특이성은 세포 변성 효과를 분석하여 검출할 수 있다. 예를 들어, 고처리량 스크리닝에 적합한 멀티-웰 플레이트, 예를 들어 384웰 플레이트의 여러 웰에서 다수의 상이한 종양 세포주를 배양할 수 있다. 각 웰에, 세포가 바이러스 매개 용해에 의해 사멸되는지를 테스트하기 위해 바이러스 샘플을 첨가한다. 세포 변성 효과를 보이는 웰로부터 배지를 수집하여 그 배지 중의 임의의 바이러스가 플라스크 또는 대형 조직 배양 플레이트 중의 허용성 세포주를 감염시킴으로써 증폭할 수 있도록 한다. 바이러스를 성장시켜 RNA를 분리하고 바이러스에 종양 세포 유형 특이적 항성을 제공하는 데 관여할 수 있는 서열 돌연변이를 확인하기 위해 그 서열을 분석한다.

형광 염료계 분석, ATP계 분석, MTS 분석 및 LDH 분석을 비롯하여 다양한 비색 측정 및 형광 측정 방법은 세포 변성 효과를 신속하게 분석할 수 있다. 형광 염료계 분석은 사세포 집단을 검출하기 위한 핵산 염료를 포함할 수 있는데, 왜냐하면 세포 불투과성 핵산 염료는 사세포 집단을 특이적으로 검출할 수 있기 때문이다. 생세포 집단과 사세포 집단 둘 다를 동시에 검출하기를 원한다면, 생세포 집단을 검출하기 위해 핵산 염료를 세포내 에스테라제 기질, 원형질막 투과성 핵산 염료, 원형질막 전위 민감성 프로브, 세포소기관 프로브 또는 다른 세포 투과성 지시제와 함께 사용할 수 있다. 예를 들어, Invitrogen(캘리포니아주 칼스배드)은 손상된 원형질막을 갖는 세포만을 투과하는 다양한 SYTOX™ 핵산 염료를 제공한다. 에티뮴 브로마이드 및 프로피디움 요오다이드도 사세포 또는 죽어가는 세포를 검출하는 데 이용할 수 있다. 이러한 염료는 임의의 흡광도 판독기에 의해 검출될 수 있는 고친화성 핵산 염료이다.

예를 들어, 용해는 손상된 세포의 사이토졸로부터 상청액으로 방출되는 락테이트 데하이드로게나제(lactate dehydrogenase; LDH) 활성의 측정값에 기초할 수 있다. 세포 배양물 상청액 중의 LDH의 존재를 검출하기 위해서는, LDH가 커플링 효소 반응에 의해 테트라졸륨염 INT를 포르마잔으로 환원시키도록 기질 혼합물을 첨가할 수 있다. 그 후 포르마잔 염료는 흡광도 판독기에 의해 검출할 수 있다. 대안으로, 전자 커플링 시약으로서 펜진 메토설페이트(phenazine methosulfate; PMS)를 사용하는 MTS 분석 [3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5(3-카복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부염]을 이용하여 세포독성을 검출할 수도 있다. 프로메가(Promega)(위스콘신주 메디슨)는 CellTiter 96(등록상표) AQueous One Solution Cell Proliferation Assay 키트를 제공하는데, 이 키트에서 용액 시약은 배양 웰에 직접 첨가하여 1~4 시간 동안 항온처리하고 그 후 490 nm에서 흡광도를 판독한다. 490 nm 흡광도 양에 의해 측정된 포르마잔 생성물의 양은 배양물 중의 생세포의 수에 정비례한다.

흡광도를 판독하기 위한 고처리량 장치는 다수가 있다. 예를 들어, SpectraMax Plus 384 Absorbance Platereader (Molecular Devices)는 1 nm의 증분으로 190~1000 nm의 파장을 검출할 수 있다. 이 장치는 초고속 샘플 처리량에 대하여 96웰 마이크로플레이트를 5초 이내에 판독할 수 있으며 384웰 마이크로플레이트를 16초 이내에 판독할 수 있다.

바이러스 복제는 또한 성공적인 감염의 지표로서 분석될 수 있는데, 이러한 검출 방법은 고처리량 방식으로 이용할 수 있다. 예를 들어, 실시간 RT-PCR 방법은 세포 배양물 상청액 중의 바이러스 전사체의 존재를 검출하는 데 이용될 수 있다. 바이러스 RNA에서 cDNA로 역전사가 일어나면, 이 cDNA는 이중 가닥 DNA 결합 염료를 사용하여 PCR에 의해 증폭 및 검출할 수 있다(예를 들어, SYBR(등록상표) Green, Qiagen GmbH, 독일). 그 후, PCR 생성물의 양은 형광광도계를 사용하여 측정할 수 있다.

세포 변성 효과를 보이는 웰로부터의 바이러스는 배양하여 시험관내(종양 및 정상 세포주를 재테스트함) 및 생체내 모델(바이러스가 마우스 체내에 외식된 종양을 사멸시킬 수 있는지를 테스트함)에서 추가로 테스트한다.

항체:

본 발명은 또한 바이러스의 단백질을 비롯하여 본 발명의 바이러스에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다. 본 발명의 항체는 자연 발생 항체뿐 아니라, 비-자연 발생 항체, 예를 들어 단일쇄 항체, 키메라 항체, 이작용성 항체 및 인간화 항체와, 이들의 항원 결합성 단편을 포함한다. 이러한 비-자연 발생 항체는 고체상 펩티드 합성을 이용하여 제조하거나 또는 재조합 기법에 의해 제조하거나, 또는 예를 들어 가변 중쇄 및 가변 경쇄로 구성된 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 얻을 수 있다(Huse et al., Science 246: 1275-1281, 1989). 예를 들어 키메라 항체, 인간화 항체, CDR-이식 항체, 단일쇄 항체 및 이작용성 항체를 제조하기 위한 이와 같은 방법들은 당업자에게 널리 알려져 있다(Winter and Harris, Immunol. Today 14: 243-246, 1993; Ward et al., Nature 341: 544-546, 1989; Harlow and Lane, Antibodies: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988); Hilyard et al., Protein Engineering : A practical approach, IRL Press 1992; Borrabeck, Antibody Engineering, 2d ed., Oxford University Press 1995). 본 발명의 항체는 완전한 분자는 물론이고 본 발명의 폴리펩티드 내에 존재하는 에피토프 결정인자에 결합할 수 있는 이의 단편들, 예를 들어 Fab, F(ab')₂ 및 Fv를 포함한다.

항체 생성을 위한 면역원으로서 사용되는 본 발명의 SVV 폴리펩티드의 펩티드 일부분(즉, 서열 번호 2로부터의 임의의 펩티드 단편) 또는 본 발명의 다른 바이러스 폴리펩티드의 펩티드 일부분이 비면역원성인 경우, 이것은 합텐을 소 혈청 알부민(BSA) 또는 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH)과 같은 캐리어 분자에 커플링시키거나 또는 펩티드 일부분을 융합 단백질로서 발현시킴으로써 면역원성으로 만들 수 있다. 합텐을 캐리어 분자에 커플링시키는 데 사용되는 다양한 기타 캐리어 분자 및 방법은 당분야에 잘 알려져 있다(참고 문헌: Harlow and Lane, supra, 1988). 예를 들어 토끼, 염소, 마우스 또는 기타 포유동물에서 폴리클로날 항체를 생성하는 방법은 당분야에 잘 알려져 있다(참고 문헌: Green et al., "Production of Polyclonal Antisera," in Immunochemical Protocols, Manson, ed., Humana Press 1992, pages 1-5; Coligan et al., "Production of Polyclonal Antisera in Rabbits, Rats, Mice and Hamsters," in Curr. Protocols Immunol. (1992), section 2.4.1).

당분야에 잘 알려져 있고 통상적인 방법을 이용하여 모노클로날 항체도 얻을 수 있다(Kohler and Milstein, Nature 256: 495, 1975; Coligan et al., supra, 1992, sections 2.5.1-2.6.7; Harlow and Lane, supra, 1988). 예를 들어, 바이러스, 바이러스 폴리펩티드 또는 이의 단편으로 면역화시킨 마우스로부터의 비장 세포를 적절한 골수종 세포주와 융합시켜 하이브리도마 세포를 생성할 수 있다. 클로닝된 하이브리도마 세포주는, 적절한 특이성을 갖는 모노클로날 항체를 분비하는 클론을 동정하기 위해, 예를 들어 표지된 SVV 폴리펩티드를 사용하여 스크리닝하고, 바람직한 특이성 및 친화성을 갖는 항체를 발현하는 하이브리도마를 분리하여 항체의 연속 공급원으로서 이용할 수 있다. 마찬가지로, 예를 들어 면역화된 동물로부터 폴리클로날 항체를 분리할 수 있다. 그러한 항체들은, 본 발명의 방법을 수행하는 데 유용한 것 이외에도, 예를 들어 표준화된 키트를 제조하는 데 유용하다. 예를 들어 단일쇄 항체를 발현하는 재조합 파지 역시 표준화된 키트를 제조하는 데 이용될 수 있는 항체를 제공한다. 예를 들어 모노클로날 항체는, 단백질-A 세파로스 겔을 이용한 친화성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피 및 이온 교환 크로마토그래피를 비롯하여 다양한 확립된 기법에 의해 하이브리도마 배양물로부터 분리 및 정제할 수 있다(Barnes et al., in Meth. Mol. Biol. 10: 79-104, Humana Press 1992); Coligan et al., supra, 1992, see sections 2.7. 1-2.7. 12 and sections 2.9.1-2.9.3).

항체의 항원 결합성 단편은 특정 항체의 단백질 분해성 가수분해에 의해, 또는 그 단편을 코딩하는 DNA의 발현에 의해 제조할 수 있다. 항체 단편은 통상적 방법에 의해 전체 항체의 펩신 또는 파파인 분해에 의해 얻을 수 있다. 예를 들어, 항체 단편은 항체를 펩신으로 효소적으로 분해하여 F(ab')₂로 불리는 5S 단편을 얻을 수 있다. 이 단편은 티올 환원제 및 경우에 따라 이황화 결합의 절단으로부터 발생하는 설피히드릴기에 대한 차단기를 사용하여 추가 절단하여 3.5S Fab' 1가 단편을 생성할 수 있다. 대안으로, 펩신을 사용한 효소적 절단은 두 개의 1가 Fab' 단편 및 Fc 단편을 바로 생성한다(참고 문헌: Goldenberg, U.S. Pat. Nos. 4,036,945 and 4,331,647; Nisonhoff et al., Arch. Biochem. Biophys. 89: 230. 1960; Porter, Biochem. J. 73: 119, 1959; Edelman et al., Meth. Enzymol., 1: 422 (Academic Press 1967); Coligan et al., supra, 1992, see sections 2.8. 1-2.8. 10 and 2.10.1-2.10.4).

항체의 항원 결합성 단편의 또 다른 예는 단일 상보성 결정 영역(CDR)을 코딩하는 펩티드이다. CDR 펩티드는 해당 항체의 CDR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 구성하여 얻을 수 있다. 그러한 폴리펩티드는, 예를 들어 항체 생산 세포로부터 얻은 RNA에 의해 코딩되는 가변 영역을 합성하기 위한 폴리머라제 연쇄 반응을 이용하여 제조할 수 있다(참고 문헌: Larrick et al., Methods: A Companion to Methods in Enzymology 2: 106, 1991).

본 발명의 항체는, 예를 들어 면역분석에 사용하기에 적합한데, 이 분석에서 본 발명의 항체는 액체상으로 이용될 수도 있고 고체상 캐리어에 결합될 수 있다. 또한, 이러한 면역분석에서의 항체는 다양한 방식으로 검출 가능하게 표지할 수 있다.

본 발명 항체를 이용할 수 있는 면역분석 유형의 예로는 직접적 또는 간접적 방식의 경쟁적 면역분석 및 비경쟁적 면역분석이 있다. 이러한 면역분석의 예로는 방사능 면역분석(RIA) 및 샌드위치(면역계량; immunometric) 분석이 있다. 본 발명 항체를 사용한 항원의 검출은 생리학적 샘플에 대한 면역조직화학적 분석을 비롯하여 전진, 후진 또는 동시 모드로 수행되는 면역분석을 이용하여 수행할 수 있다. 당업자라면 과도한 실험 없이 다른 면역분석 포맷을 이해하거나 또는 용이하게 구별할 수 있을 것이다.

당업자에게 공지된 항체를 표지하기 위한 다수의 다양한 표지와 표지 방법이 존재한다. 본 발명에 이용될 수 있는 표지 유형의 예로는 효소, 방사능 동위원소, 형광 화합물, 콜로이드성 금속, 화학발광 화합물, 인광 화합물 및 생물발광 화합물을 포함한다. 당업자라면 항체 또는 항원에 결합시키기에 적합한 그 밖의 표지도 알고 있거나 또는 통상의 실험에 의해 그를 확인할 수 있을 것이다.

전술한 바와 같은 본 발명의 범위 및 정신으로부터 벗어남이 없이 상기 방법 및 조성물에 다양한 변화가 이루어질 수 있기 때문에, 상기한 발명의 상세한 설명에 포함되거나 첨부하는 도면에 도시되어 있거나 또는 첨부하는 청구의 범위에 정의된 모든 주제는 제한적 의미로서가 아니라 대표예로서 해석되어야 한다.

실시예

하기에 기재된 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 제한하고자 포함시킨 것은 아니다.

실시예 1

바이러스의 증폭 및 정제

PER.C6 세포에서의 SVV의 배양: SVV는 1회 정제한 플라크이며, 제대로 분리한 플라크를 피킹하여, PER.C6 세포에서 증폭시킨다(Fallaux et al., 1998). SVV로 감염시킨 PER.C6 세포로부터의 미정제 바이러스 용해물(CVL)은 3 사이클의 동결-해동에 의해 준비하여 PER.C6 세포를 감염시키는 데 사용한다. PER.C6 세포는 10% 태아 소 혈청(Biowhitaker, 미국 매릴랜드주 워커스빌) 및 10 mM 염화마그네슘(Sigma, 미국 미주리주 세인트 루이스)을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지(DMEM, Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스배드)를 사용하여 50 x 150 cm² T.C. 플라스크에서 배양한다. 감염된 세포는 완전한 CPE가 확인되었을 때 감염시킨 지 30 시간째 회수하고 4℃, 1500 rpm에서 10분간 원심분리하여 수집한다. 세포 펠렛은 세포 배양물 상청액(30 ml)에 재현탁시키고 3 사이클의 동결-해동을 실시한다. 생성된 CVL은 4℃, 1500 rpm에서 10분간 원심분리하여 투명하게 만든다. 바이러스는 2 순환의 CsCl 구배에 의해 정제한다: 1-단계 구배(CsCl 밀도 1.24 g/ml 및 1.4 g/ml), 이어서 1 순환의 연속 구배 원심분리(CsCl 밀도 1.33 g/ml). 정제된 바이러스 농도는 분광광도계를 사용하여 측정하는데, $1 A_{260} = 9.5 \times 10^{12}$ 입자인 것으로 가정한다(Scraba D.G., and Palmenberg, A.C. 1999. *Cardioviruses*(Picornaviridae). In: *Encyclopedia of Virology*, Second edition, R.G. Webster and A Granoff Eds). 또한 정제된 바이러스의 역가를 PER.C6 세포를 사용한 표준 플라크 분석에 의해 측정한다. PER.C6 세포로부터의 SVV의 수율은 세포당 200,000개 입자보다 많으며, 입자 대 PFU의 비는 약 100이다. 다른 허용성 세포(H446-ATCC#; HTB-171)로부터의 SVV의 수율은 적어도 이와 같거나 더 높을 수 있다.

실시예 2

전자 현미경 관찰

SVV는 직접 도포법을 이용하여 포름바 카본이 코팅된 그리드에 마운팅하고, 우라닐 아세테이트를 사용하여 염색하여, 투과 전자 현미경으로 관찰한다. 바이러스의 대표 현미경 사진은 고배율에서 촬영한다. 투과 전자 현미경 관찰을 위해서는, SVV에 감염된 PER.C6 세포의 초박막 절편을 포매된 블록으로부터 절단하고 형성된 절편을 투과 전자 현미경으로 관찰한다.

정제된 SVV 입자는 구형이며 직경이 약 27 nm로서, 그리드 상에 하나씩 또는 작은 응집체로서 보인다. SVV의 대표 사진은 도 2에 도시되어 있다. 몇 곳에, 파괴된 바이러스 입자와 염료가 침투된 비어있는 캡시드 역시 관찰된다. 감염된 PER.C6 세포의 초미세 구조 분석에 의하면 세포질 내에 결정질 봉입체가 존재하는 것으로 나타났다. SVV에 감염된 PER.C6 세포의 대표 사진은 도 3에 도시되어 있다. 바이러스 감염 세포는 몇 개의 대형 소포체(비어있는 소낭)를 나타내었다.

실시예 3

SVV의 핵산 분리

RNA 분리: SVV 게놈 RNA는 Trizol(Invitrogen)을 사용하는 구아니듐 티오시아네이트 및 페놀 추출법을 이용하여 추출하였다. 분리는 공급업자의 권장사항에 따라 수행하였다. 요약하면, 정제된 SVV 250 μ l를 3배 부피의 TRIZOL 및 240 μ l의 클로로포름과 혼합하였다. RNA를 함유하는 수성상은 600 μ l의 이소프로판올로 침전시켰다. RNA 펠릿은 70% 에탄올로 2회 세척하고 건조시켜서 DEPC 처리수에 용해시켰다. 추출된 RNA의 양은 260 nm에서의 흡광도 측정에 의해 추정하였다. RNA의 분액을 1.25% 변성 아가로스 겔을 통해 분해하고(Cambrex Bio Sciences Rockland Inc., 미국 메인주 록랜드), 밴드를 에티듐 브로마이드 염색에 의해 가시화하여 사진을 촬영하였다(도 4).

cDNA 합성: SVV 게놈의 cDNA는 RT-PCR에 의해 합성하였다. cDNA의 합성은 1 μ g의 RNA, AMV 역전사효소 및 무작위 14량체 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고-dT를 사용하여 표준 조건 하에 수행하였다. cDNA의 단편을 증폭시키고 플라스미드로 클로닝하고 클론의 서열을 결정하였다.

실시예 4

SVV 서열 분석:

다른 바이러스와의 진화론적 관계를 확인하기 위해 SVV의 뉴클레오타이드 서열(서열 번호 1)을 분석하였다. 이 ORF에 대한 번역 생성물(서열 번호 2)은 피코나바이러스와 유사하였으며, VP2의 중간에서부터 3D 폴리머라제의 말단에 있는 종결 코돈에까지 이르렀고, 그 길이는 1890개 아미노산이었다(도 5A~5E 및 7A~7B). 종결 코돈은 포함하되 폴리(A) 꼬리(이중 18개 잔기는 표시됨)는 제외한 3' 비번역 영역(UTR), 즉 뉴클레오타이드 5671~5734는 뉴클레오타이드(nt) 길이가 64개이며 OFR 다음에 위치한다(도 5E).

SVV의 3개의 부분 게놈 분절의 사전 비교(도시하지 않음)에 의해, SVV가 카디오바이러스속(피코나바이러스과)의 구성원과 가장 밀접한 관계에 있음을 확인하였다. SVV, 뇌심근염 바이러스(EMCV; 뇌심근염 바이러스종), 테일러 쥐 뇌척수염 바이러스(TMEV; 테일로바이러스종), 빌유이스크 인간 뇌척수염 바이러스(VHEV; 테일로바이러스종) 및 래트 TMEV-유사 물질(TLV; 테일로바이러스종)의 폴리단백질 서열의 정렬을 구성하였다(도 28). 이러한 정렬로부터 SVV 폴리단백질 프로세싱을, 카디오바이러스속의 가장 밀접한 관계에 있는 구성원의 폴리단백질 프로세싱과 비교하였다. 도 28에서 개개의 폴리펩티드 사이의 절단 부위는 "/" 기호로 분리한다.

피코나바이러스에서, 대부분의 폴리단백질 절단은 바이러스에 의해 코딩된 하나 이상의 프로테아제에 의해 이루어지지만, 카디오바이러스, 아프토바이러스, 에르보바이러스 및 테스코바이러스에서는 P1-2A와 2B 사이의 절단이, 2A 서열 자체와 관련되어 있고 서열 "NPG/P"(여기서, "/"는 2A와 2B 폴리펩티드 사이의 분리선을 나타낸다)를 필연적으로 수반하는, 충분히 규명되지 않은 cis-작용성 기전에 의해 이루어진다(Donnely et al., 1997, J. Gen. Virol. 78: 13-21). 파레코바이러스 중 하나인 룰간 바이러스는 전형적 파레코바이러스 2A의 상류에 존재하는 상기 서열(NPGP)을 보유하며, 추가적인 2A이거나 P1 캡시드 영역의 C-말단부이다. 현재 파악된 9종의 피코나바이러스속 모두에서, 3C^{pro}는 거의 cis-작용성 자체 절단 반응을 수행한다(즉, 2A는 엔테로바이러스 및 리노바이러스의 N-말단에서 절단하며, L은 아프토바이러스 및 에르보바이러스의 C-말단에서 절단한다). 캡시드 폴리펩티드 VP0에서 VP4 및 VP2로의 조립후 절단은 3C^{pro}에 의해서가 아니라, 바이러스 RNA를 필요로 할 수 있는 미지의 기전에 의해 수행된다. VP0 절단은 파레코바이러스 및 코부바이러스에서는 일어나지 않는다. 정상 카디오바이러스 3C^{pro} 절단 부위는 -1번 위치에서 글루타민(Q) 또는 글루탐산(E)을 보유하며, +1번 위치에서 글리신(G), 세린(S), 아데닌(A) 또는 아스파라긴(N)을 보유한다(표 2). SVV 폴리단백질의 절단은, 히스티딘(His)/세린(Ser)인 VP3/VP1 부위를 제외하고는, 이러한 패턴에 부합한다(표 2); 그러나, H/S는 말 리니티스 A 바이러스[ERAV; 아프토바이러스(*Aphthovirus*) 속]의 적어도 한 균주에서 3A와 3B^{VPg} 사이의 절단 부위로서 존재할 가능성이 있다(Wutz et al., 1996, J. Gen. Virol. 77: 1719-1730).

[표 2]

SVV 및 카디오바이러스의 절단 부위

관계		SVV	EMCV	TMEV	레트 T1.V	VHEV
L	VP4	미지	LQ/GN	PQ/GN	PQ/GN	PQ/GN
VP4	VP2	미지	LA/DQ	LL/DQ	LL/DQ	LL/DE
			LM/DQ			
VP2	VP3	EQ/GP	RQ/SP	AQ/SP	PQ/SP	PQ/SP
VP3	VP1	FH/ST	PQ/GV	PQ/GV	PQ/GV	PQ/GV
			PQ/GI			
			PQ/GS			
VP1	2A	KQ/KM	LE/SP	LE/NP	LQ/NP	LE/NP
2A	2B	NPG/P*	NPG/P*	NPG/P*	NPG/P*	Nk
2B	2C	MQ/GP	QQ/SP	PQ/GP	AQ/SP	Nk
2C	3A	LQ/SP	AQ/GP	AQ/SP	AQ/SP	Nk
			AQ/AP			
3A	3B	SE/NA	EQ/GP	EQ/AA	EQ/AA	Nk
3B	3C	MQ/QP	IQ/GP	IQ/GG	IQ/GG	Nk
			VQ/GP			
3C	3D	MQ/GL	PQ/GA	PQ/GA	PQ/GA	Nk

* 2A와 2B간의 분열은 전달 현상이 아니다

SVV의 1차적 절단(P1/P2 및 P2/P3): 서열 NPG/P를 이용하는 신규 기전 및 2BC와 P3 간의 3C^{pro}에 의한 전형적 절단 현상에 의한 2B로부터의 P1-2A의 분리를 포함하는 이러한 1차적 절단 현상은 카디오바이러스, 아프토바이러스, 에르보바이러스 및 테스코바이러스와 유사한 방식으로 일어나는 것으로 예측된다(표 2).

P1 절단: SVV P1 캡시드 코딩 영역 내의 절단은 EMCV 및 TMEV와의 서열 정렬에 의해 예측이 비교적 용이하였다(표 2).

P2 절단: 2C 단백질은 RNA 합성에 관여한다. SVV의 2C 폴리펩티드는 추정 헬리카제 및 모든 피코나바이러스 2C에 존재하는 NTP-결합성 모티프 GxxGxGKS/T(도메인 A) 및 hyhyhyxxD(여기서 hy는 임의의 소수성 잔기임; 도메인 B)를 포함한다(도 29).

P3 절단: P3 절단 부위의 예측 역시 비교적 용이하였다. 3A 폴리펩티드의 기능에 대해서는 거의 알려진 바가 없다. 그러나, 모든 피코나바이러스 3A 단백질은 추정되는 막관통 알파 나선을 포함한다. 이러한 단백질에서 SVV와 카디오바이러스 간의 1차 서열 동일성은 낮다(도 28 참조, 1612~1701번 위치 사이).

게놈 결합형 폴리펩티드, VPg는 3B 영역에 의해 코딩되며, 다른 카디오바이러스와 공통으로 공유하는 아미노산이 거의 없지만, 세 번째 잔기는 티로신으로서 바이러스 게놈의 5' 말단에 대한 그 결합과 일치한다(Rothberg et al., 1978)(도 28 참조, 1703~1724번 사이).

4종의 피코나바이러스 3C 시스템인 프로테아제의 3차원 구조를 해명하여, 활성 부위 잔기를 확인하였다(HAV, Allaire et al., 1994, Nature, 369: 72-76; Bergmann et al., 1997, J. Virol., 71: 2436-2448; PV-1, Mosimann et al., 1997, J. Mol. Biol., 273: 1032-1047; HRV-14, Matthews et al., 1994, Cell, 77: 761-771; and HRV-2, Matthews et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 11000-11007). 도 29에 진하게 표시된 시스템은 친핵체인 반면, 진하게 표시된 첫 번째 히스티딘은 일반적 염기이며 글루타민 잔기에 대한 특이성은 진하게 표시된 두 번째 히스티딘에 의해 주로 정해진다; 3개 잔기 전부가 SVV 서열(도 29) 및 그 밖의 공지된 모든 피코나바이러스(도 28; 3C 서열 비교에 대해서는 1726~1946번 사이를 참조)에서 보존되어 있다.

3D 폴리펩티드는 RNA 의존적 RNA 폴리머라제의 주요 성분이며, SVV는 피코나 유사 바이러스 RNA 의존적 RNA 폴리머라제에서 보존된 모티프, 즉 KDEL/IR, PSG, YGDD 및 FLKR을 포함한다(도 3; 도 28, 1948~2410번 사이).

P1의 N-말단의 미리스토일화: 대부분의 피코나바이러스에서, P1 전구체 폴리펩티드는 그 N-말단 글리신 잔기에 의해(존재할 경우 N-말단 메티오닌은 제거됨) 아마이드 결합을 통해 미리스트산 분자에 공유 결합된다(Chow et al., 1987, Nature, 327: 482-486). 그 결과, P1 N-말단을 포함하는 절단 생성물 VP0 및 VP4 역시 미리스토일화된다. 이러한 미리스토일화는 글리신에서 시작하여 8개의 아미노산 신호를 인식하는 미리스토일 트랜스퍼라제에 의해 수행된다. 피코나바이러스에서는, 5개 잔기의 공통 서열 모티프 G-x-x-x-T/S가 확인되었다(Palmenberg, 1989, In Molecular Aspects of Picornavirus Infection and Detection, pp. 211-241, Ed. Semler & Ehrenfeld, Washington D.C., Amer. Soc. for Micro.). 파레코바이러스(인간 파레코바이러스 및 룬간 바이러스)에서는 VP0의 성숙 절단이 일어나지 않으며, 분명하게 미리스토일화되지 않지만, 이러한 바이러스에 대하여 VP0의 N-말단을 차단하는 몇 가지 유형의 분자가 존재하는 것으로 생각된다.

개개의 SVV 폴리펩티드와 공개 서열 데이터베이스의 비교

SVV 폴리펩티드 각각(서열 번호 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 및 22)을 유럽 생물정보학 연구소[European Bioinformatics Institute(EBI; <http://www.ebi.ac.uk/>)]의 FASTA 온라인 프로그램을 이용하여 공개 단백질 서열 데이터베이스와 비교하였다. 이러한 비교의 결과(최적 일치)를 표 3에 제시하였다. 2C, 3C^{pro} 및 3D^{pol}과 함께, 전체로서 간주된 폴리펩티드(VP2, VP3 및 VP1)는 카디오바이러스속의 구성원과 가장 밀접한 관계에 있었으나, 짧은 예상 2A 서열은 룬간 바이러스(파레코바이러스속)의 것과 더 가까웠다. 유사한 서열을 갖는 SVV 2A 뉴클레오티드 서열의 보다 상세한 비교는 도 28에 도시하였다(2A 유사 NPG/P 단백질 비교에 대해서는 도 70 역시 참조).

[표 3]

세네카 밸리 바이러스의 개개의 예상 폴리펩티드의 데이터베이스 비교

SVV 폴리펩티드	길이 (aa)	% 동일성	% 동일성 무간극	aa 중첩	유기체	일치된 단백질
L (리더)	데이터 없음	-	-	-	-	-
VP4 (1A)	데이터 없음	-	-	-	-	-
VP2 (1B)	>142	42.857 ~ 51	44.037 -	112 ~80	TMEV WW EMCV BEL-2887A/91 EMCV ATCC VR-129B	VP2 VP2
VP3 (1C)	239	44.068	46.637	236	EMCV M100/1/02	VP3
VP1 (1D)	259	31.086	36.404	267	클란 바이러스	VP1
2A	14	71.429	71.429	14	174F	2A1
2B	128	39.286	41.509	56	우레아플라스마 우레아리티킴	다중 밴드 항원
2C	322	38.602	40.190	329	EMCV PV21	2C
3A	90	37.838	41.791	74	클로로븀 테피덤 TLS*	에놀라제 2†
3B ^{VPg}	22	비일치	-	-	-	-
3C ^{pro}	211	37.089	38.537	213	EMCV-R	3C 프로테아제
3D ^{pol}	462	58.009	58.515	462	EMCV-PV21	3D 폴리머라제

*광합성, 비호기성, 녹색 유형 박테리아

†2-포스포글리세레이트 데히드라타제 2)(2-포스포-D-글리세레이트 히드롤라아제 2

SVV 2B와 우레아플라스마 우레아리티킴(*Ureaplasma urealyticum*) 다중 밴드 항원 또는 3A와 클로로븀 테피덤(*Chlorobium tepidum*) 에놀라제 2와의 일치(match)의 중요성은 분명하지 않다. 그러나, 이러한 관계는 더 연구해 볼 만한 가치가 있다.

SVV 폴리펩티드와 다른 피코바이러스의 계통발생학적 비교

카디오바이러스(VP2, VP3, VP1, 2C, 3C 및 3D)와 정렬할 수 있는 SVV 폴리펩티드를 각 피코바이러스종의 대표 구성원의 동일한 단백질과 비교하였다(표 4). 프로그램 BioEdit v5.0.9(Hall, 1999, Nucl. Acids. Symp. Ser., 41: 95-98) 및 Clustal X v1.83(Thompson et al., 1997, Nucl. Acids Res., 25: 4876-4882)을 사용하여 이 정렬을 수행하고 Saitou 및 Nei의 알고리즘에 따라 거리 행렬 및 무루트 이웃 연결 트리(unrooted Neighbor-joining tree)를 구축하였다(Saitou and Nei, 1987, Mol. Biol. Evol., 4: 406-425). 분지도에 대한 신뢰 한계는 부트스트랩 리샘플링(1000 유사-복사체)에 의해 입증하였다. 트리는 TreeView 1.6.6(페이지, 1996)를 이용하여 작도한다(도 31~37). 트리를 구축하는 데 이용된 거리 행렬은 다중 치환에 대해 보정된 값을 이용하였으며, 도 38~44는 실제 아미노산 동일성 백분율을 보여준다. 도 4는 피코나바이러스과의 현재 분류법과 이러한 비교에 사용된 대표적인 바이러스 서열을 제시한다.

[표 4]

SVV와의 비교에 사용된 피코나바이러스의 분류학적 분류

속	종	대표 바이러스	약어	수탁 번호
엔테로바이러스	폴리오바이러스	폴리오바이러스 1	PV-1	V01149
	인간 엔테로바이러스 A	콕사키바이러스 A16	CV-A16	U05876
	인간 엔테로바이러스 B	콕사키바이러스 B5	CV-B5	X67706
	인간 엔테로바이러스 C	콕사키바이러스 A21	CV-A21	D00538
	인간 엔테로바이러스 D	엔테로바이러스 70	EV-70	D00820
	원숭이 엔테로바이러스 A	원숭이 엔테로바이러스 A1	SEV-A	AF201894
	소 엔테로바이러스	소 엔테로바이러스 1	BEV-1	D00214
	돼지 엔테로바이러스 B	돼지 엔테로바이러스 9	PEV-9	AF363453
새로운 속?	아직 지정되지 않음	원숭이 바이러스 2*	SV2	AY064708
	돼지 엔테로바이러스 A	돼지 엔테로바이러스 8*	PEV-8	AF406813
리노바이러스	인간 리노바이러스 A	인간 리노바이러스 2	HRV-2	X02316
	인간 리노바이러스 B	인간 리노바이러스 14	HRV-14	K02121
카디오바이러스	뇌심근염 바이러스	뇌심근염 바이러스	EMCV	M81861
	테일로바이러스	테일러 쥐 뇌척수염 바이러스	TMEV	M20562
아프트바이러스	구제역 바이러스	구제역 바이러스 0	FMDV-0	X00871
	말 리네티스 A 바이러스	말 리네티스 A 바이러스	ERAV	X96870
헤파토바이러스	간염 A 바이러스	간염 A 바이러스	HAV	M14707
	조류 뇌척수염 바이러스	조류 뇌척수염 바이러스	AEV	AJ225173
파레코바이러스	인간 파레코바이러스	인간 파레코바이러스 1	HPeV-1	L02971
	룬간 바이러스	룬간 바이러스	LV	AF327920
코부바이러스	아이키 바이러스	아이키 바이러스	AiV	AB040749
	소 코부바이러스	소 코부바이러스	BKV	AB084788
에르보바이러스	말 리네티스 B 바이러스	말 리네티스 B 바이러스 1	ERBV-1	X96871
테스코바이러스	돼지 테스코바이러스	돼지 테스코바이러스 1	PTV-1	AJ011380

* SV2 및 PEV-8의 현재의 분류학적 상태는 이들을 엔테로바이러스속에 위치시킨다. 하지만, 이들이 새로운 속으로 재분류될 수 있음이 제안된 바 있다(Krumbholz et al., 2002; Oberste et al., 2003).

개개의 캡시드 단백질의 트리(도 31~33)는, 모든 트리 폴리펩티드로부터의 데이터를 조합할 때 생성된 트리의 모든 대표 예는 아니다(도 34). 이것은 아마도, 특히 캡시드 폴리펩티드가 VP2의 경우에서와 같이 전체 길이가 아닌 경우, 캡시드 폴리펩티드를 정렬함에 있어서의 어려움에 의한 것일 수 있다(도 31). 그러나, P1, 2C, 3C^{pro} 및 3D^{pol} 트리는 모두 일치하며, 이것은 SVV가 EMCV 및 TMEV와 클러스터를 형성한다는 것을 보여준다.

카디오바이러스속의 구성원으로서의 세네카 밸리 바이러스

SVV의 3D^{pol}이 카디오바이러스와 관련이 있고, EMCV와 TMEV의 서로에 대한 관계만큼 가까운 관계에 있다는 것은 분명하다(도 37; 도 44). 피코나바이러스에서 상대적으로 보존되어 있다고 일반적으로 간주되는 다른 폴리펩티드 2C 및 3C에서도, SVV는 또한 카디오바이러스와 가장 밀접한 관계에 있으며, 다만 EMCV 및 TMEV가 서로에 대해 그러한 것만큼 EMCV 및 TMEV와 밀접한 관계에 있는 것은 아니다(각각 도 42 및 도 43). 외부 캡시드 단백질(전체적으로 보았을 때)에서는, SVV는 또한 카디오바이러스와 가장 밀접한 관계에 있으며, 2종의 아프트바이러스종, 즉 구제역 바이러스 및 말 리네티스 바이러스 A와 거의 동일한 관계를 갖는다(~33%). SVV는 2B 및 3A 폴리펩티드에서 카디바이러스로부터 크게 분기하며 임의의 공지된 피코나바이러스와는 검출 가능한 관계를 갖지 않는다. 그러나, 이것은 전례가 없지 않은데; 조류 뇌척수염 바이러스는 간염 A 바이러스(HAV)와는 2A, 2B 및 3A에서 상당히 차이를 보이지만(Marvil et al., 1999, J. Gen. Virol., 80: 653-662), HAV와 함께 헤파토바이러스속 내에서 애매하게 분류된다.

EMCV 및 TMEV가 표준으로서 간주된다면, 세네카 밸리 바이러스는 전형적 카디오바이러스는 분명히 아니다. 심지어 이들 두 바이러스는 특히 5' UTR에서 그 차이를 보인다(Peavear et al., 1987, J. Gen. Virol., 61: 1507-1516). 그러나, 계통 발생학적으로 SVV는 그 폴리펩티드(P1, 2C, 3C^{pro} 및 3D^{pol} 영역)에 상당 부분에서 EMCV 및 TMEV와 클러스터를 형성한다. 결국, 피코나바이러스 내에서의 SVV의 분류학적 위치는 바이러스 분류학 국제 위원회(International Committee for the Taxonomy of Viruses; ICTV)의 행정 위원회(Executive Committee; EC)와 피코나바이러스 연구 그룹의 권장

및 지지하는 공개 자료에 의해 결정될 것이다. 여기에는 두 가지의 선택권이 있다: i) SVV를 카디오바이러스속의 새로운 종으로 포함시키는 것; 또는 ii) SVV를 새로운 속에 할당하는 것. 이 단계에서, 본 발명의 목적상 SVV를 카디바이러스속에 포함시킨다.

실시예 4

SVV 캡시드 단백질의 SDS-PAGE 및 N-말단 서열 분석

정제된 SVV로 NuPAGE 프리-캐스트 Bis-Tris 폴리아크릴아미드 미니-겔 전기영동 시스템(Novex, 미국 캘리포니아주 샌 디에고)을 실시한다. 겔의 1/2을 은 염색으로 가시화하고, 나머지 1/2은 캡시드 단백질의 N-말단의 아미노산 서열 결정을 위한 샘플을 제조하는 데 사용한다. 단백질을 멤브레인에 이전하기 전에, 겔을 10 mM CAPS 완충액(pH 11)에 1 시간 동안 침지시키고, PVDF 멤브레인(Amersham)은 메탄올로 적신다. 단백질을 PVDF 멤브레인으로 이전한다. 이전 후, 아미도 블랙으로 약 1분간 염색하여 단백질을 가시화하고, 관심있는 밴드를 메스로 절개하여 공기 건조시킨다. 이 단백질로 펄스 상 서열 분석기를 사용하여 에드만 분해에 의해 자동화 N-말단 서열 결정을 실시한다.

정제된 SVV의 3개의 주요 구조 단백질이 도 45에 도시되어 있다(약 36 kDa, 31 kDa, 및 27 kDa).

실시예 5

인간 혈청 샘플 중의 SVV에 대한 중화 항체에 대한 분석

특정 바이러스 벡터에 대한 기존의 항체는 전이성 암의 치료와 같은 전신 송달 용도를 위한 그러한 벡터의 사용을 제한할 수 있는데, 그 이유는 기존의 항체는 전신에 송달된 벡터에 결합하여 벡터가 표적화 조직 또는 장기를 변환시킬 기회를 갖기도 전에 그들을 중화시킬 수 있기 때문이다. 그러므로, 인간이 전신 송달용으로 선택된 바이러스 벡터에 대한 중화 항체를 보유하지 않도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 인간 혈청 샘플이 SVV 특이적 중화 항체를 포함하고 있는지를 확인하기 위해, 무작위로 수집된 인간 혈청 샘플을 사용하여 중화 분석을 수행한다.

조직 배양물의 감염 용량 50: 실험 하루 전에, 1×10^4 개의 세포를 포함하는 PER.C6 세포 현탁액 180 μ l를 96웰 조직 배양 접시에 분주한다. SVV의 미정제 바이러스 용해물(CVL)을 DMEM 배지(둘베코 변형 이글 배지)에 10^{-0} ~ 10^{-11} 의 log 단계로 희석하고 각 희석액 20 μ l를 PER.C6 세포를 함유하는 펠콘 96웰 조직 배양 플레이트의 3개 웰로 이전한다. 이 플레이트를 5% CO₂ 중 37°C에서 항온처리하고 세포 변성 효과(CPE)의 현미경 검사를 위해 3일 동안 관찰하여, 조직 배양물 감염 농도 50(TCID₅₀)을 계산한다.

중화 분석: 먼저, 배지 40 μ l를 모든 웰에 첨가한 후에 열 불활성화된 혈청 40 μ l를 첫 번째 웰에 첨가하여 피펫팅으로 혼합하여 스크리닝에 사용할 1:4 희석액을 제조한다. 그 후 40 μ l를 그 옆쪽의 웰로 옮겨서 혈청 샘플을 2배 희석시킨다. 100 TCID₅₀을 함유하는 SVV 40 μ l를 희석된 혈청 샘플을 함유하는 웰에 첨가한다. 플레이트는 37°C에서 1 시간 동안 항온처리한다. 혼합액 40 μ l를 취하여 PER.C6 세포를 함유하는 플레이트(1×10^4 세포/160 μ l/웰)로 이전한다. 이 플레이트를 37°C에서 3일 동안 항온처리한다. 이 후, 배양물의 CPE 여부를 현미경으로 관찰한다.

전술한 바와 같이 수행된 대표적인 중화 분석에서는, 미국, 유럽 및 일본으로부터 무작위로 수집한 22개의 인간 혈청 샘플을 SVV 특이적 중화 항체에 대해 조사하였다. 이 혈청 샘플을 연속 희석시켜서 100 TCID₅₀을 함유하는 일정량의 SVV와 혼합한다. 그 후 혈청-바이러스 혼합물을 PER.C6 세포를 감염시키는 데 사용하였으며, 24 시간 동안 항온처리하였다. 중화 항체 역가는 CPE 형성을 차단할 수 있는 혈청의 최고 희석률의 역수로서 결정하였다. 이 실험에서는, 어떠한 혈청 희석액도 CPE 형성을 차단하지 않았는데, 이는 인간 혈청 샘플이 SVV 중화 항체를 포함하고 있지 않았음을 나타낸다.

PER.C6의 추가적인 SVV 감염은 인간 혈액과의 항온처리에 의해 억제되지 않았으며(실시예 6 참조), 이는 SVV 감염이 보체 또는 적혈구 응집에 의해 억제되지 않았음을 나타낸다. 그 결과, SVV는 다른 암용해성 바이러스보다 더 긴 생체내 순환 시간을 나타내는데, 이것은 암용해성 아데노바이러스의 사용과 관련된 중요한 문제이다.

실시예 6

인간 적혈구에 대한 SVV의 결합 및 적혈구 응집

다양한 바이러스 혈청형이 다양한 동물종의 혈액으로부터 분리된 적혈구의 시험관내 적혈구 응집을 유발하는 것으로 확인되었다. 적혈구 응집 또는 적혈구에의 결합은 생체내에서 독성을 유발할 수 있으며 생체내 체내분포 및 바이러스 백터의 효능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 전이성 암 치료를 위해 전신 투여를 목적으로 선택된 바이러스 백터의 적혈구 응집반응 특성을 분석하는 것이 바람직하다.

적혈구 응집 분석: SVV가 인간 적혈구의 응집을 유발하는지를 확인하기 위해, U자형 96웰 플레이트에서 적혈구 응집반응 분석을 수행한다. 정제된 SVV를 25 μ l의 PBS(인산염 완충 염수)에 2벌로 연속 희석하고 동부피의 1% 적혈구 현탁액을 각 웰에 첨가한다. 적혈구의 분리에 사용되는 혈액 샘플은 항응고제로서 헤파린을 사용하여 건강한 개체로부터 입수한다. 적혈구는 차가운 PBS에 혈액을 3회 세척하여 혈장 및 백혈구를 제거하여 준비한다. 마지막 세척 후에, 적혈구는 PBS에 현탁시켜 1%(V/V)의 세포 현탁액을 제조한다. 바이러스 및 적혈구를 살짝 혼합하고, 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 항온처리하여 적혈구 응집반응 패턴을 모니터한다.

전혈 불활성화 분석: 혈액 성분에 의한 SVV의 직접 불활성화를 배제하기 위해, 바이러스의 분액을, A, B, AB, O형에 속하는 헤파린 처리된 인간 혈액 또는 PBS와 함께 실온에서 30분 또는 1 시간 동안 항온처리한 뒤에, 혈장을 분리하고, 그 후 PER.C6 세포를 감염시키고 역가를 계산한다.

전술한 바와 같이 수행된 대표적인 분석에서는, 테스트한 어떤 SVV 희석률에서도 상이한 혈액형(A, B, AB 및 O)의 인간 적혈구의 적혈구 응집반응이 관찰되지 않았다. SVV를 인간 혈액 샘플과 혼합하고 30분 및 1 시간 동안 항온처리하였을 때 바이러스 역가에 약간의 증가가 관찰되었는데, 이는 바이러스가 혈액 성분에 의해 불활성화되는 것이 아니라 테스트한 조건 하에서 감염성이 더 커진다는 것을 나타낸다.

실시예 7

생체내 소거

혈액 순환 시간: 혈액 순환 시간 및 종양 내 바이러스의 양을 측정하기 위해, 1×10^{12} vp/kg 용량의 SVV를 꼬리 정맥에 주사하여 H446 종양을 보유하는 누드 마우스를 처리하였다. 주사한 지 0, 1, 3, 6, 24, 48, 72 시간 및 7일(189 시간) 후에 마우스의 혈액을 채혈하고 채혈 직후 혈액으로부터 혈장을 분리하여 감염 배지에 희석시켜 PER.C6 세포를 감염시키는 데 사용하였다. 주사된 마우스는 주사한 지 6, 24, 48, 72 시간 후와 7일 후에 희생시키고, 종양을 적출하였다. 종양은 작은 절편으로 절개하여 1 ml의 배지에 현탁시키고 3 사이클의 동결-해동을 실시하여, 감염된 세포로부터 바이러스를 방출시켰다. 상청액의 연속 log 희석을 실시하여 PER.C6 세포에 대하여 역가를 분석하였다. SVV 역가는 pfu/ml로서 표현하였다. 또한 종양 내 바이러스 캡시드 단백질을 검출하기 위해, 종양 절편을 H&E 염색으로 염색하고 조직화학적 분석을 실시하였다.

혈액 중의 바이러스 입자의 순환 농도는 마우스 체중의 7.3%가 혈액이라고 가정하여 측정한다. 사실상 전술한 바와 동일하게 수행된 대표적인 분석에서, 바이러스를 투여한 지 6 시간 이내에, SVV의 순환 농도는 0개 입자로 감소하였고, SVV는 더 나중 시점에서는 검출할 수 없었다(도 46A). 이 종양 내에서 SVV는 주사한지 6 시간 후에 검출할 수 있었으며, 그 후 바이러스의 양은 2 log 단위로 꾸준히 증가하였다(도 46B). 주사한 지 7일 후에는 종양 내에서 바이러스를 검출할 수 있었다. 종양 절편으로 면역조직화학적 분석을 실시하였을 때 종양 세포 내에 SVV 단백질이 확인되었다(도 47, 윗쪽 패널). H&E에 의해 염색하였을 때, 종양 절편은 몇 개의 둥근형의 종양 세포를 나타내었다(도 47, 아랫쪽 패널).

SVV는 또한 유사량 용량의 i.v. 아데노바이러스와 비교하여 훨씬 더 긴 혈중 체류 시간을 나타낸다. 1회의 i.v. 투여 후, SVV는 최대 6 시간 동안 혈액 중에 잔류하는 반면(도 46C; 도 46C는 도 46D와의 비교를 목적으로 도 46A를 복사한 것이다), 아데노바이러스는 약 1 시간 이내에 혈액으로부터 소거된다.

실시예 8

종양 세포 선택성

SVV의 시험관내 세포 사멸 활성: 인간, 소, 돼지 및 마우스 세포의 감수성을 측정하기 위해, SVV에 감염된 다양한 공급원 으로부터 정상 및 종양 세포를 입수하였다. 모든 세포 유형은 공급업자가 권장하는 배지와 조건 하에서 배양하였다. 1차 인간 간세포는 In Vitro Technologies(매릴랜드주 발티모어)로부터 구입하여, 간세포 배양 배지(Hepatocyte Culture Media)(HCMTM, BioWhittaker/Clonetics Inc., 캘리포니아주 샌 디에고)에서 배양할 수 있다.

시험관내 세포 변성 분석: 어느 유형의 세포가 SVV 감염에 감수성이 있는지를 확인하기 위해, 증식중인 정상 세포 및 종양 세포의 단층을 정제된 SVV의 연속 희석액으로 감염시켰다. 세포는 CPE에 대해 모니터링하여 비감염 세포와 비교하였다. 감염시킨 지 3일 후, MTS 세포독성 분석을 수행하고, 세포당 입자의 수로서 치사량-50%(LD₅₀) 값을 계산한다. 하기 표 5 및 6 참조.

[표 5]

EC₅₀ 값이 100 미만인 세포주

EC ₅₀ < 1인 세포주	EC ₅₀ 값
H446(인간 sclc)	0.001197
PERC6	0.01996
H69AR(sclc-다제 내성)	0.03477
293(ad5E1로 형질전환시킨 인간 신장)	0.03615
Y79(인간 망막아세포종)	0.0003505
IMR32(인간 뇌; 신경아세포종)	0.03509
D283med(인간 뇌; 소뇌; 수아세포종)	0.2503
SK-N-AS(인간 뇌; 신경아세포종)	0.474
N1E-115(마우스 신경아세포종)	0.002846
SK-NEP-1(신장, 율름 종양, 흉막 삼출, 인간)	0.03434
BEKPCB3E1(ad5E1로 형질전환시킨 소 태아 신장 세포)	0.99
EC ₅₀ < 10(1-10)인 세포주	EC ₅₀ 값
H1299(인간-비 sclc)	7.656
ST(돼지 고환)	5.929
DMS 153(인간 sclc)	9.233
EC ₅₀ < 100(10-100)인 세포주	EC ₅₀ 값
BEK(소 배아 신장)	17.55

[표 6]

EC₅₀ 값이 1000보다 큰 세포주

M059K (인간 뇌; 악성 신경교아세포종)	HUVEC (인간 정맥 내피 세포)	CMT-64(마우스-sclc)
KK(인간 신경교아세포종)	HAEC (인간 대동맥 내피 세포)	LLC-1(마우스-LCLC)
U-118MG(인간 신경교아세포종)	WI38(인간 폐 섬유아세포)	RM-1(마우스-전립선)
DMS 79(인간 sclc)	MRC-5(인간 폐 섬유아세포)	RM-2(마우스-전립선)
H69(인간 sclc)	IMR90(인간 폐 섬유아세포)	RM-9(마우스-전립선)
DMS 114(인간 sclc)	HMVEC(인간 미세혈관 내피 세포 - 성인)	MLTC-1(마우스-고환)
DMS 53(인간 sclc)	HMVEC(인간 미세혈관 내피 세포 - 신생아)	KLN-205(마우스-sqcc)
H460(인간-LCLC)	HCN-1A(인간 뇌)	CMT-93(마우스-직장)
A375-S2(인간 흑색종)	HRCE (인간 신장 피질 외피 세포)	B16F0(마우스 흑색종)

SK-MEL-28(인간 흑색종)		Neuro-2A (마우스 신경아세포종)
PC3(인간 전립선)		C8D30(마우스 뇌)
PC3M2AC6(인간 전립선)		PK 15(돼지-신장)
LNCaP(인간 전립선)		FBRC(태아 소 망막)
DU145(인간 전립선)		MDBK(소 신장)
Hep3B(인간 간 암종)		CSL 503 (ad5E1로 형질전환시킨 양 폐세포)
Hep2G(인간 간 암종)		OFRC(양 태아 망막 세포)
SW620(인간 결장)		
SW839(인간 신장)		
5637(인간 방광)		
HeLa S3		
S8		

MTS 분석은 제조업자의 설명서에 따라 수행하였다(CellTiter96(등록상표) AQ_{ueous} 분석, Promega 공급, 위스콘신주 메디슨). CellTiter96(등록상표) AQ_{ueous} 분석은 바람직하게는 테트라졸륨 화합물 (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부 염; MTS) 및 전자 커플링제, 페나진 메토설페이트(PMS)를 사용한다. 이 연구에서 평가된, 접착이 억제된 정상 인간 세포는 HUVEC(인간 배꼽 정맥 내피 세포), HAEC(인간 대동맥 내피 세포, Clonetics/BioWhittaker # CC-2535), Wi38(정상 인간 태아 폐 섬유아세포, ATCC # CCL-75), IMR90(인간 정상 폐 섬유아세포, ATCC CCL-186), MRC-5(인간 정상 폐 섬유아세포, ATCC, # CCL-171) 및 HRCE(인간 신장 피질 외피 세포, Clonetics/BioWhittaker # CC-2554)를 포함한다.

SVV는 상기 접착 억제 정상 세포 중 어느 것에서도 CPE를 유발하지 않는다. 하기의 인간 종양 세포주, 즉, Hep3B(ATCC # HB-8064), HepG2(인간 간세포 암종, ATCC # HB-8065), LNCaP(인간 전립선 암종, ATCC # CRL-10995), PC3M-2AC6, SW620(인간 결장직장 선암, ATCC # CCL-227), SW 839(인간 신장 선암, ATCC # HTB-49), 5637(인간 방광 암종, ATCC # HTB-9), DMS-114(소세포 폐암, ATCC # CRL-2066), DMS 153(인간 소세포 폐암, ATCC # CRL-2064), A549(인간 폐 암종, ATCC # CCL-185), HeLa S3(인간 자궁경부 선암, ATCC # CCL-2.2), NCI-H460(인간 대세포 폐암, ATCC # HTB-177), KK(신경교아세포종), 및 U-118 MG(인간 신경교아세포종, ATCC # HTB-15)에서는 바이러스에 의해 유도된 CPE가 전혀 관찰되지 않았다. 표 6에서 EC₅₀ 값이 1000보다 큰 세포주는 SVV 복제 및/또는 비리온 생성을 가장 허용하지 않는다는 점에 주목해야 한다. 다만, SVV가 이들 세포에 결합하여 세포 내로 진입할 수 있지만 SVV 복제가 세포 내부에서는 일어날 수 없기 때문에 CPE가 관찰되지 않거나 또는 복제가 발생하여도 몇 가지 다른 진입 후 차단 현상(즉, 복제된 SVV 게놈이 비리온으로 패키징되지 않음)으로 인하여 CPE가 관찰되지 않을 가능성은 남아있다. 그러나, 이들 세포주에서의 CPE의 부재를 고려하면, 이들 세포주와, 가능하게는 이들의 종양 유형은 어느 세포 및 종양 유형이 SVV 복제에 대하여 허용성인지 비허용성인지를 테스트하기 위한 좋은 후보가 된다. 야생형 SVV는 종양 특이적이며 소세포 폐암 및 신경아세포종을 비롯하여 신경내분비 종양을 표적으로 하는 것으로 확인되었지만, SVV가 신경내분비 종양의 형태에서는 허용되지 않도록 하는 병인의 유형을 갖는 개별 환자가 있을 수 있다. 그러므로, 본 발명은 종양이 야생형 SVV에 대해 비허용성인 개별 환자로부터 분리된 종양 세포형을 사멸시킬 수 있는 SVV 유도체를 생성하는 것을 고려하는데, 상기 개별 환자로부터 분리된 종양 유형은, 예를 들어 신경교아세포종, 림프종, 소세포 폐암, 대세포 폐암, 흑색종, 전립선암, 간암종, 결장암, 신장암, 결장암, 방광암, 직장암 및 편평상피세포 폐암을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.

1차 인간 간세포(In Vitro Technologies)에 대한 SVV 매개 세포독성은 LDH 방출 분석(CytoTox(등록상표) 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay, Promega, # G1780)에 의해 측정하였다. 콜라겐 코팅된 12웰 플레이트에 분주한 1차 인간 간세포를 세포당 1, 10, 100 및 1000개 입자(ppc)의 SVV로 감염시켰다. 감염 3 시간 후, 감염 배지를 2 ml의 배양 배지로 교환하고 CO₂ 배양기에서 3일 동안 배양하였다. 세포 회합형 락테이트 데히드로게나제(LDH) 및 배양 상청액 중의 LDH는 독립적으로 측정하였다. 세포독성 백분율은 최대 세포내 LDH + 상청액 LDH에 대한 상청액 중의 LDH 단위의 비로서 결정한다.

$$\text{세포독성 백분율} = \frac{\text{배양 상청액 중의 LDH 단위} \times 100}{\text{상청액 및 세포 용해물 중의 LDH 단위의 합}}$$

도 48에 도시된 데이터는 테스트된 다수의 모든 감염에서 SVV 매개 간독성이 없음을 보여준다.

실시예 10

바이러스 생성 분석

SVV의 복제능을 평가하기 위해, 접촉이 억제된 소정의 종양 세포 몇 종과 활발하게 분열중인 종양 세포를 1 바이러스 입자/세포(ppc)의 SVV로 감염시켰다. 72 시간 후, 세포 및 배지로 3 사이클의 동결-해동을 실시하고 원심분리를 수행하여 상청액을 수집하였다. 상청액의 연속 log 희석을 실시하고, PER.C6 세포에 대하여 역가를 분석하였다. 각 세포주에 대하여, SVV 복제의 효율은 pfu/ml로서 표현하였다(도 49).

실시예 10

독성

최대 허용량(Maximum Tolerated Dose; MTD)은 동물(예, 마우스)이 SVV 처리 후 용량 제한 독성(Dose Limiting Toxicity; DLT)을 나타내는 용량 직전의 용량으로서 정의된다. DLT는 동물이 전체 연구 기간 동안 SVV 투여에 기인한 체중, 증상 및 사망률의 감소를 나타내는 용량으로서 정의된다. SVV에 대한 중화 항체는 기준일, 15일 및 21일째 측정하였다. 중화 분석은 앞서 기재한 바와 같이 수행하였다.

할란 스프래그 돌리(Harlan Sprague Dawley; 인디애나폴리스, 미국 인디애나주)로부터 구입한, 면역 결핍 누드 마우스와 제왕절개 출산-1(caesarean derived-1; CD-1) 이중 교배 면역 적격성 마우스 둘 다에, 용량 수준당 10 마리의 마우스를 사용하여, SVV의 용량을 단계적으로 증가시키면서($1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{14}$ vp/kg) 정맥 투여하여 MTD를 측정하였다. 이 바이러스는 테스트한 모든 용량 수준에서 충분히 허용 가능한 것이었으며, 어떠한 임상적 증상도 나타내지 않았고 체중 손실도 나타내지 않았다(도 50). 마우스는 15일 및 21일째 채혈하고, 중화 분석으로 SVV 특이적 중화 항체의 존재에 대하여 그 혈청을 모니터하였다. SVV를 주사한 CD1 마우스는 중화 항체를 생성하였으며, 그 역가는 $1/1024 \sim 1/4096$ 이다.

면역적격성 마우스 계통(A/J)에 대하여 또 다른 독성 연구를 수행하였다. SVV는 N1E-115 세포에서 세포 사멸 활성화와 복제능을 나타내는 것으로 입증되었다(표 1 참조). 쥐 세포주 N1E-115(신경아세포종 세포주, 즉 신경내분비 암)는 A/J 마우스 계통으로부터 유래된 것이다. 따라서, N1E-115 세포가 A/J 마우스의 피하에 이식되어 종양을 형성하는 동계 마우스 모델을 확립하고, 그 후 이 마우스를 SVV로 처리하여 그 효능 및 독성을 조사하였다.

A/J 연구에서는, 마우스에 SVV를 정맥 주사하여 A/J 마우스가 SVV의 전신 투여에 내성을 보일 수 있는지를 확인하였다. 독성의 징후를 관찰하기 위해 혈액학적 분석 결과를 입수하고 혈청 화학 분석 결과 역시 입수할 수 있다. 연구 계획은 하기 표 7에 제시하였다.

[표 7]

A/J 연구 계획

그룹 #	동물(암컷)	테스트 물질	용량 수준 (입자/kg)	용량 부피(mL/kg)	투여 방법	부검일
1	5	부형제	0	10	1일째 IV	15일째
2	5	SVV	10^8	10	1일째 IV	15일째
3	5	SVV	10^{11}	10	1일째 IV	15일째
4	5	SVV	10^{14}	10	1일째 IV	15일째

A/J 마우스는 잭슨 레보러토리즈(Jackson Laboratory; 메인주 바 하버)로부터 입수한 8~10 주령의 암컷이었다. SVV는 분리된 비리온을 사용시까지 -80°C 에 저장함으로써 준비하였다. SVV는 얼음 위에서 해동시키고 HBSS(헵크 평형 염 용액)으로 희석시켜 새로 제조하였다. SVV를 그룹 2의 경우 10^7 입자/mL, 그룹 3의 경우 10^{10} 입자/mL, 그룹 4의 경우 10^{13} 입자/mL의 농도로 희석시켰다. HBSS는 그룹 1을 위한 부형제 대조군으로서 사용하였다. 모든 투여용 용액은 투여 시까지 얼음 위에서 습윤 상태로 유지하였다.

SVV는 체중 1 kg당 10 mL의 용량 부피로 꼬리 정맥을 통해 동물에게 정맥 주사하여 투여하였다. 투여일에 동물의 체중을 재고, 투여량 부피를 체중을 기준으로 조정하였다(즉, 0.0200 kg의 마우스에게 투여용 용액 0.200 mL를 투여함). 마우스의 유병률 및 사망률을 1일 2회 모니터하였다. 마우스의 체중은 주 2회 측정한다. 빈사 상태의 동물 및 임의의 비정상적 증상(물리적 또는 거동상)을 보이는 동물에 관한 정보는 즉시 기록한다.

사후 관찰 및 측정은 표준 혈액학적 분석 및 혈청 화학분석(AST, ALT, BUN, CK, LDH)을 위해 마지막 희생 시의 모든 생존 동물로부터 혈액을 채혈하는 것을 수반한다. 희생 시 하기의 장기들을 적출하였다: 뇌, 심장, 폐, 신장, 간 및 생식선. 각 장기 샘플의 절반은 드라이아이스로 바로 동결시키고, 나머지 절반은 포르말린에 담근다.

초기 혈액학적 분석 결과(CBC, 자동적)는 SVV를 주사한 지 2주 후에 얻었고, 그 결과는 하기 표 8에 요약하였다. 각 테스트 그룹으로부터 5 마리의 마우스를 테스트하였다(표 7 참조).

[표 8]

A/J 독성 결과 - 혈액학적 분석

	테스트 그룹1	테스트 그룹2	테스트 그룹3	테스트 그룹4
체중 결과 ± SD (g):				
0일째	21.48 ± 0.88	21.98 ± 1.93	22.58 ± 0.87	21.04 ± 1.67
14일째	20.26 ± 0.93	20.92 ± 1.71	21.44 ± 0.84	21.26 ± 1.45
CBC 습윤 (결과 ± SD (ref 범위)):				
백혈구 계수 (THSN/UL)	3.63 ± 1.57 (2.60-10.69)	4.5 ± 1.57 (2.60-10.69)	4.26 ± 0.94 (2.60-10.69)	4.72 ± 0.62 (2.60-10.69)
적혈구 계수 (MILL/UL)	9.87 ± 0.03 (6.4-9.4)	9.49 ± 0.07 (6.4-9.4)	9.76 ± 0.37 (6.4-9.4)	9.71 ± 0.32 (6.4-9.4)
헤모글로빈 (GM/DL)	15.37 ± 0.06 (11.5-16.1)	14.78 ± 0.29 (11.5-16.1)	15.12 ± 0.66 (11.5-16.1)	15.02 ± 0.63 (11.5-16.1)
적혈구 용적률(%)	46.03 ± 0.40 (36.1-49.5)	44.52 ± 0.49 (36.1-49.5)	45.7 ± 1.82 (36.1-49.5)	45.28 ± 1.69 (36.1-49.5)
MCV (FL)	46.67 ± 0.58 (45.4-60.3)	47.00 ± 0.0 (45.4-60.3)	47.0 ± 0.0 (45.4-60.3)	46.6 ± 0.55 (45.4-60.3)
MHC (PICO GM)	15.57 ± 0.06 (14.1-19.3)	15.70 ± 0.17 (14.1-19.3)	15.37 ± 0.06 (14.1-19.3)	15.43 ± 0.15 (14.1-19.3)
MCHC (%)	33.37 ± 0.12 (25.4-34.1)	33.14 ± 0.48 (25.4-34.1)	33.08 ± 0.22 (25.4-34.1)	33.14 ± 0.25 (25.4-34.1)
혈소판 (THSN/UL)	885.33 ± 28.6 (592-2972)	758.2 ± 146.2 (592-2972)	874.8 ± 56.7 (592-2972)	897.2 ± 105.4 (592-2972)
차이 (결과 ± SD (ref 범위)):				
밴드 (THSN/UL)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.1)
분엽핵 호중구 (THSN/UL)	0.92 ± 0.27 (0.13-2.57)	1.16 ± 0.37 (0.13-2.57)	1.09 ± 0.38 (0.13-2.57)	0.96 ± 0.20 (0.13-2.57)
림프구 (THSN/UL)	2.64 ± 1.26 (1.43-9.94)	2.98 ± 1.41 (1.43-9.94)	3.10 ± 0.56 (1.43-9.94)	3.70 ± 0.41 (1.43-9.94)
단핵구 (THSN/UL)	0.06 ± 0.04 (0.0-0.39)	0.15 ± 0.05 (0.0-0.39)	0.06 ± 0.03 (0.0-0.39)	0.05 ± 0.02 (0.0-0.39)
호산구 (THSN/UL)	0.01 ± 0.01 (0.0-0.24)	0.01 ± 0.01 (0.0-0.24)	0.01 ± 0.01 (0.0-0.24)	0.003 ± 0.01 (0.0-0.24)
호염구 (THSN/UL)	0.0 (0.0-0.0)	0.004 ± 0.005 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
비전형 림프구 (THSN/UL)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
후골수구 (THSN/UL)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
골수구 (THSN/UL)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
NRBC (/100WBC)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
기타 (결과 ± SD (ref 범위)):				
AST (SGOT) (U/L)	1762.8 ± 1129.8 (72-288)	899.0 ± 234.6 (72-288)	779.8 ± 312.2 (72-288)	843.2 ± 653.4 (72-288)
ALT (SGPT) (U/L)	2171.8 ± 2792.9	535.2 ± 272.8 (24-140)	555 ± 350.8 (24-140)	380.2 ± 385.7 (24-140)

BUN (MG/DL)	(24-140) 27.2 ± 0.8 (9-28)	24.8 ± 1.9 (9-28)	24.6 ± 5.5 (9-28)	28.2 ± 12.8 (9-28)
크레아틴 포스포키나제(U/L)	28312.8 ± 20534.4 (0-800)	12194.4 ± 4049.2 (0-800)	10157 ± 5420.5 (0-800)	11829 ± 10363.9 (0-800)
LDH (U/L)	6650.2 ± 4788.6 (260-680)	3661.6 ± 933.6 (260-680)	3450.8 ± 972.6 (260-680)	2808.4 ± 1709.1 (260-680)
용혈 지수 (MG/DL HGB)	706.6 ± 423.4 (0-70)	477.6 ± 195.7 (0-70)	589.6 ± 198.6 (0-70)	496.4 ± 321.1 (0-70)

이러한 결과들은 미처리 마우스로부터 얻은 혈액학적 분석 프로파일과 비교하여 저용량, 중간 용량 및 고용량의 SVV로 처리한 마우스로부터 얻은 혈액학적 분석 프로파일에 비정상성이 없음을 보여준다. 이러한 연구로부터, SVV의 전신 투여 후에 측정 가능한 어떠한 독성의 징후도 없다는 결론을 내릴 수 있으며, 이는 i.v. 주사 후에 A/J 마우스가 SVV에 대해 내성을 보인다는 것을 나타낸다.

실시예 11

효능

할란 스프래그 돌리(인디애나주 인디애나폴리스)로부터 구입한 6~7 주령의 무흉선 암컷 누드 마우스(nu/nu)를 효능 조사에 사용하였다. 수동식 감금장치를 사용하여 마우스의 오른쪽 옆구리에 5×10^6 H446 세포를 피하 주사하였다. 종양 크기를 정기적으로 측정하고, 식 $\pi/6 \times W \times L^2$ (식 중, L은 종양의 길이, W는 종양의 폭을 나타냄)를 이용하여 그 용적을 계산하였다. 종양의 크기가 약 $100 \sim 150 \text{ mm}^3$ 에 달하였을 때, 마우스(n=10)를 무작위로 그룹별로 나누었다. 그 후 마우스에게 용량을 단계적으로 증가시키면서 10 ml/kg 용량 부피의 SVV를 꼬리 정맥에 주사하였다. 대조군 그룹의 마우스에는 동 부피의 HBSS를 주사하였다. 용량은 체중 1 kg당 1×10^7 에서 1×10^{13} 입자로 단계적으로 증가시킨다. 항종양 효능은 SVV 투여 후 주 2회 종양 용적을 측정함으로써 확인하였다. 완전한 반응은 이종이식편의 완전한 소멸로서 정의하였고, 부분적 반응은 종양 용적이 50% 또는 그 이상만큼 퇴화하는 것으로 정의하였으며, 무반응은 대조군 그룹에서와 동일한 종양의 연속 성장으로서 정의하였다.

HBSS로 처리된 마우스로부터의 종양은 급속하게 성장하여 조사 20일째 2000 mm^3 보다 커졌다(도 51; ◇ 선 참조). 이와는 대조적으로, SVV를 1회 전신 주사한 마우스는 테스트한 모든 용량에서(최저 용량은 제외), 조사 2일째 종양이 사라졌다. 최저 용량 그룹에서는 조사 31일 경에 8 마리의 마우스에서 종양이 사라졌으며, 1 마리의 마우스는 매우 큰 종양을 가지고 있었고, 나머지는 촉진(觸診)할 수 있는 종양(25 mm^3)을 보유하였다. 대형 종양에 대한 SVV의 항종양 활성을 평가하기 위해, $> 2000 \text{ mm}^3$ 의 종양을 보유하는 HBSS 그룹으로부터의 5 마리의 마우스에 조사 20일째 1×10^{11} vp/kg의 용량을 1회 전신 주사하였다. 추적 기간 동안(SVV를 주사한 지 11일째), 종양 용적의 급격한 퇴화가 관찰되었다(도 51).

도 52는 SVV로 "처리하지 않았거나"(즉, HBSS로 처리함) 또는 SVV로 "처리한" 마우스의 사진을 보여준다. 사진으로부터 확인할 수 있듯이, 미처리 마우스는 매우 큰 종양을 보유하고 있고, 처리된 마우스는 어떠한 가시적 종양 징후도 보이지 않았다. 또한, SVV로 처리한 비희생 마우스의 경우, 200일의 조사 기간 동안 종양 재성장이 전혀 관찰되지 않았다.

특정 종양 세포주에 관한 SVV에 대한 시험관내 효능 데이터는 표 1 및 5에 기재되어 있다. 이 데이터는 SVV가 특정 종양 세포 유형을 특이적으로 감염시키고 정상 성체 세포는 감염시키지 않는다는 것을 보여주는데, 이는 다른 어떠한 공지의 암 용해성 바이러스에 비해서도 두드러진 장점이다. SVV는 화학요법적 치료보다 세포 사멸 특이성이 1,000배 더 우수한 것으로 확인되었다(SVV에 대한 세포 사멸 특이성 값은 10,000보다 큰 것으로 확인된 반면, 화학요법에 대한 세포 사멸 특이성 값은 약 10이다).

SVV의 특이적 세포독성 활성은 H446 인간 SCLC 세포에서 입증되었다. SVV의 농도를 증가시키면서 2일간 항온처리한 후, 세포 생존율을 측정하였다. 결과는 도 53에 도시되어 있다. 도 53은 SVV와 H446 SCLC 종양 세포(왼쪽 그래프) 또는 정상 인간 H460 세포(아랫쪽 그래프)를 항온처리한 후의 세포 생존율을 보여준다. SVV는 약 10^{-3} 입자/세포의 EC_{50} 으로 종양 세포를 특이적으로 사멸시켰다. 이와는 대조적으로, 정상 인간 세포는 어떤 농도의 SVV에서도 사멸되지 않았다. 또한, 표 1~3에 요약된 바와 같이, SVV는 SCLC 다제 내성 종양 세포를 비롯하여 다수의 다른 종양 세포주에 대해서도 세

포독성을 나타내었다. 다른 종양 세포주에 대한 SVV 세포독성에 대한 EC_{50} 값은 세포당 $10^{-3} \sim 20,000$ 입자였다. SVV는 다양한 다른 비신경계 종양 및 정상 인간 조직에 대해서는 세포독성을 나타내지 않았다. 또한, SVV는 LDH 방출이 세포당 최대 1000개 입자로 측정되는 바와 같이, 1차 인간 간세포에 대해서는 독성을 나타내지 않았다(도 48 참조).

실시예 12

설치류에서의 생체내 분포 및 약동학적 연구

SVV의 약동학적 및 생체내 분포 연구는 정상 마우스와 H446 SCLC 종양을 보유하는 면역결함 무흉선 누드 마우스에서 수행한다. 이 연구는 정상 마우스와 면역결함 종양 보유 마우스 둘 다에 SVV를 1회 정맥 투여한 후의 SVV의 생체내 분포, 제거 및 지속성을 평가한다. 각 마우스 그룹에 단일 용량의 대조군 완충액을 정맥 주사하거나 3 가지 용량 중 하나(10^8 , 10^{10} , 또는 10^{12} vp/kg)의 SVV를 정맥 주사하고, 임상적 징후를 모니터한다. 투여 후 1 시간, 6 시간, 24 시간 및 48 시간 췌와 1주, 2주, 4주 및 12주째 5 마리의 마우스 그룹으로부터 혈액 샘플을 채혈한다. 용량 수준은 바이러스 제거의 선형성을 결정하기 위해 알고 있는 낮은 유효 용량과 더 높은 두 가지 용량 수준을 포함한다. 마우스 그룹은 투여 후 24 시간과 2주, 4주 및 12주째 희생시킨다. 간, 심장, 폐, 비장, 신장, 림프절, 골수, 뇌 및 척추 조직을 비롯하여 선택된 조직을 무균 상태로 적출하고 검증된 RT-PCR 분석을 이용하여 SVV RNA의 존재에 대해 테스트한다.

투여 후 24 시간 및 2주, 4주 및 12주째 마우스를 희생시켜 뇨 및 변 샘플을 채취하고 감염성 바이러스의 존재를 조사한다. 이 실시예에서의 실험 계획은 하기 표 9에 기재되어 있다.

[표 9]

CD-1 마우스 및 SCLC 종양을 보유하는 무흉선 누드 마우스 체내의 SVV의 분포

그룹	처리	용량 수준 (vp/kg)	경로	마우스 #/ 혈액 샘플링 시점	마우스 #/ PCR 조직 분포를 위한 시점
정상 CD-1 마우스					
1	염수	0	i.v.	5	5
2	SVV	10^8	i.v.	5	5
3	SVV	10^{10}	i.v.	5	5
4	SVV	10^{12}	i.v.	5	5
무흉선 종양 보유 마우스					
5	염수	0	i.v.	5	5
6	SVV	10^8	i.v.	5	5
7	SVV	10^{10}	i.v.	5	5
8	SVV	10^{12}	i.v.	5	5

정상 마우스와 H446 SCLC 종양을 보유하는 면역결함 무흉선 누드 마우스 둘 다에서 급성 i.v. 독성학 조사를 역시 수행하였다. 정상 마우스 및 SCLC 종양 보유 마우스에 대한 예비 i.v. 조사는 10^{14} vp/kg 이하의 용량에서 SVV가 안전성이 있음을 나타낸다. 어떠한 유해 임상적 징후도 관찰되지 않았으며, 10^{14} vp/kg의 1회 i.v. 투여 후 2주까지 체중 손실이 없었다.

실시예 13

정상 성체 마우스 및 임신한 마우스에서의 바이러스 전파 조사

이 실시예의 목적은 고농도의 SVV를 주사한 마우스와 비감염 정상 마우스의 공동서식 후에 SVV가 전파 가능한지를 확인하기 위한 것이다. SVV는 종양을 보유하지 않은 정상 마우스에서는 복제하지 못하기 때문에, 종양 보유 마우스에 고농도의 SVV를 주사한 후에 건강한 정상 마우스에 노출시켜 임상적 시나리오를 더 잘 모의하도록 할 수도 있다. 두 번째 목적은 감염된 암컷으로부터의 SVV가 임신중인 비감염 DAM으로 전파되어 후에 발생중인 태아에게 전파될 가능성을 평가하기 위한 것이다.

5 마리의 미처리 수컷 및 암컷 CD-1 마우스로 구성된 3개 그룹을 10^8 , 10^{10} 또는 10^{12} vp/kg으로 감염시킨 동일 성별의 1 마리 마우스에 노출시키고, 혈액 샘플링에 의해 SVV의 존재를 모니터한다.

유사하게, SVV에 노출된 암컷을 다수의 임신중인 암컷과 섞고, 바이러스가 감염된 암컷으로부터 비감염 임신 암컷으로 전파되어 후에 발생중인 태아에게 전파되는 능력을 측정한다.

실시예 14

비-인간 영장류 연구

SVV의 안전성, 독성 및 독성동태는 비-인간 영장류에서도 측정한다. 용량 범위 탐색 단계에, 개개의 원숭이에게 10^8 vp/kg의 SVV를 1회 i.v. 투여하고, 감염 또는 독성의 임상적 징후를 세밀히 모니터한다. 이 용량에 대해 내성을 보인다면, 추가의 동물들에게 10^{12} vp/kg의 용량이 될 때까지 더 많은 용량으로 i.v. 투여한다. 그 후, 주요 연구는 3 마리의 수컷 및 암컷 원숭이 그룹으로 구성되며, 각 원숭이에게 부형제 단독 또는 3 가지 용량의 SVV 중 하나로 6주 동안 매주 1회 투여하고, 독성의 징후를 모니터한다. 성별마다 두 마리씩 더해, 6주 동안 부형제만을 투여하거나 고용량의 SVV를 투여하고, 희생시키기 전에 4주간의 회복 기간을 더 준다.

1주와 6주 동안의 투여 후 혈액 샘플을 얻는다. 초기 투여 및 희생 전에 임상학적 병리학 분석 및 혈액학적 분석을 위해 혈액 샘플을 준비한다. 매 투여 후에, SVV에 대한 중화 항체의 존재를 평가하기 위해 추가의 혈액 샘플을 준비한다.

생존한 원숭이를 마취시켜 full gross 부검을 실시하고 주 연구 및 회복 원숭이로부터 전체 조직 리스트를 수집한다. 대조군 및 고용량 그룹으로부터 적출한 조직은 조직병리학적 분석으로 평가한다. 투여한 지 1주 및 6주째 뇨 및 변 샘플을 채집하고 감염성 SVV의 존재를 평가한다. 이 실시예의 전반적 계획은 하기 표 1에 기재되어 있다.

[표 10]

영장류에서의 SVV의 다회 투여 독성학 연구

용량 범위 탐색 단계							
그룹	처리	용량(vp/kg)	경로	수컷	암컷		
1	SVV	10^8	IV	1	1		
2	SVV	10^{10*}	IV	1	1		
3	SVV	10^{12*}	IV	1	1		
주요 단계							
회복				주요 단계			
그룹	처리	용량(vp/kg)	경로	수컷	암컷	수컷	암컷
1	대조군	-	IV	3	3	2	2
2	SVV	10^{8*}	IV	3	3	-	-
3	SVV	10^{10*}	IV	3	3	-	-
4	SVV	10^{12*}	IV	3	3	2	2
* 용량은 용량 범위 탐색 단계의 결과에 따라 달라질 수 있다.							

실시예 15

전체 길이 및 기능성 게놈 SVV 플라스미드의 구성

현재, SVV의 5' 게놈 서열의 단지 약 1.5~2 Kb만 서열 결정하면 되며, 이는 5' UTR, 1A(VP4) 및 1B의 일부(VP2)를 커버하는 뉴클레오티드 영역을 나타낸다. 추가의 SVV cDNA는 ATCC 기탁 번호 PTA-5343의 분리된 SVV로부터 준비한다. SVV 입자를 PER.C6과 같은 허용성 세포주로 감염시키고 바이러스를 분리한다. 그 후 바이러스 RNA를 바이러스 입자로부터 회수하여 그로부터 cDNA 카피를 제조한다. 개개의 cDNA 클론의 서열을 결정하여, 선택된 cDNA 클론을 SVV

서열의 5' 말단의 상류에 T7 프로모터를 갖는 플라스미드에서 하나의 전체 길이 클론으로 결합시킨다. 이 플라스미드로부터의 전체 길이 SVV를, T7 폴리머라제 및 시험관내 전사 시스템을 이용하여 역전사하여, 전체 길이 RNA를 생성한다(도 55 참조). 그 후 전체 길이 RNA를 허용성 세포주에 형질감염시켜 전체 길이 클론의 감염성을 테스트한다(도 55 참조).

방법은 다음과 같다: RNA 분리: SVV 게놈 RNA는 Trizol(Invitrogen)을 사용하는 구아니듐 티오시아네이트 및 페놀 추출법을 이용하여 추출한다. 요약하면, 정제된 SVV 250 μ l을 3배 부피의 Trizol 및 240 μ l의 클로로포름과 혼합한다. RNA를 함유하는 수성상은 600 μ l의 이소프로판올로 침전시킨다. RNA 펠렛은 70% 에탄올로 2회 세척하고, 건조시키고, DEPE-처리수에 용해시킨다. 추출된 RNA의 양은 260 nm에서의 흡광도 측정에 의해 추정한다. RNA 분액은 1.25% 변성 아가로스 겔을 통해 분해하고(Cambrex Bio Sciences Rockland Inc., 미국 메인주 로클랜드), 에티듐 브로마이드에 의해 밴드를 가시화하여 사진을 찍는다.

cDNA 합성: SVV 게놈의 cDNA는 RT-PCR에 의해 합성한다. cDNA의 합성은 1 μ g의 RNA, AMV 역전사효소 및 무작위 14량체 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고-dT를 사용하여 표준 조건 하에 수행한다. cDNA의 단편을 증폭시키고, 플라스미드로 클로닝하고, 그 클론의 서열을 결정한다. 게놈의 5' 최말단의 서열을 결정하기 위해 더 광범위한 수단이 필요할 수 있다.

전체 길이 게놈의 클로닝: 일단 서열이 알려지면, 통상적인 분자 생물학 기법에 의해 T7 폴리머라제 프로모터의 하류에 SVV의 전체 길이 클론을 구성할 수 있다(예를 들어 도 54 참조).

SVV의 회수: SVV의 전체 길이 게놈을 갖는 플라스미드는 표준 프로토콜에 따라 역전사한다: 바이러스 RNA(100 ng)를, 천연 SVV에 대해 허용성인 것으로 알려진 세포주인 H446 세포를 형질감염시키는 데 사용하지만, 바이러스 RNA 형질감염에 가장 효율적인 세포주는 다양한 세포주 중에서 실험적으로 결정할 수 있다.

실시예 16

RGD를 표시하는 SVV 라이브러리의 구성

무작위 펩티드 서열을 코딩하는 올리고뉴클레오타이드로 무작위로 생성한 SVV 캡시드 돌연변이체의 구성을 위한 최적의 삽입 위치를 찾기 위해서는, 간단한 모델 시스템(RGD)을 이용한다. RGD(아르기닌, 글리신, 아스파르트산)는 인테그린에 결합하는 짧은 펩티드 리간드이다. 성공적인 RGD-SVV 유도체는 하기의 특성들을 포함하여야 한다: (1) 유전자 삽입은 SVV 특유의 바람직한 특성들 중 어떠한 것도 변경하지 않아야 한다; (2) 성공적인 RGD 유도체 바이러스는 Vb5 인테그린 함유 세포를 향한 향성을 지녀야 한다.

단지 연속된 캡시드 영역을 함유하는 SVV 플라스미드는 아무 위치에서나 1회 절단될 것이며, RGD라 칭해지는 짧은 모델 펩티드 서열이 각 위치에 삽입될 것이다. 바이러스 SVV-RGD 라이브러리는 도 56 및 57에 기재된 일반적 기법을 이용하여 이러한 플라스미드 라이브러리로부터 구성한다.

캡시드 영역으로의 cRGD 올리고뉴클레오타이드의 무작위 삽입을 수행한다. 요약하면, 단지 SVV의 연속된 2.1 Kb 캡시드 영역을 코딩하는 플라스미드를 구성한다(도 56 참조, "pSVV 캡시드"). 후술하는 CviJI 또는 엔도뉴클레아제 V 방법을 이용하여 플라스미드를 부분적으로 분해함으로써 pSVV 캡시드의 한 곳을 무작위로 절단한다. 1곳이 절단된 플라스미드를 분리한 후, RGD 올리고뉴클레오타이드를 삽입하여 pSVV 캡시드 RGD 라이브러리를 생성한다.

제한 효소 CviJI는 초음파 처리 또는 전단 처리와 같은 다른 무작위 절단 방법에 비해 몇 가지 장점을 갖는다. 첫째, CviJI는 평활 말단 절단 효소이기 때문에 수복이 필요하지 않다. 둘째, CviJI는 아무 위치나 절단하는 것으로 입증되어서, 절단 빈발 구역(hot spot)이 발생하지 않는다. 절차 역시 간단하고 신속하다. 요약하면, CviJI의 농도 및/또는 분해 시간은 절단된 DNA의 대부분이 선형화된 플라스미드, 즉 단일 절단이 될 때까지 점점 감소시킨다. 이것은 도 57에 도시된 바와 같은 표준 아가로스 겔 전기영동에 의해 관찰할 수 있다. 그 후 밴드를 분리하고 정제하여 RGD 올리고와 결합시킨다.

DNA를 무작위로 절단하는 데 이용될 수 있는 또 다른 방법은 엔도뉴클레아제 V 방법이다(Kiyazaki, K., Nucleic Acids Res., 2002, 30 (24): e139). 엔도뉴클레아제 V는 우라실 위치의 3'쪽의 두 번째 또는 세 번째 포스포디에스테르 결합에서 우라실 함유 DNA에 홈을 낸다. 이 방법 역시 DNA를 무작위로 절단하는 것으로 예상되며, 그 빈도는 폴리머라제 연쇄 반응에서 dUTP의 농도를 조정함으로써 간단한 방식으로 결정한다. 절단 위치는 항상 티미딘(우라실로 치환) 위치의 하류의 2개 또는 3개 염기이지만, 이 방법은 다른 방법보다 절단 빈발 구역이나 절단 희박 구역(cold spot)을 훨씬 더 적게 생성하는 것으로 예상된다.

무작위로 선형화한 플라스미드는 cRGD 올리고뉴클레오타이드와 결합시킨다. 그 후 생성된 pSVV 캡시드 라이브러리는 증폭시켜, 무작위로 삽입된 cRGD 영역을 갖는 캡시드 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 집합체를 정제할 수 있다(도 57 및 58 참조). 그 후 캡시드 폴리뉴클레오타이드의 집합체를 캡시드 영역을 제외한 전체 길이 SVV 서열을 포함하는 벡터로 서브클로닝하여, 전체 길이 SVV 서열의 라이브러리를 생성한다(여기서, cRGD 서열은 무작위로 삽입되기 때문에 라이브러리는 캡시드 영역에서 서열 다양성을 나타낸다). 그 후 이 라이브러리는 RNA로 역전사하고, RNA는 허용성 세포주로 형질감염시켜, 다양한 캡시드를 갖는 SVV 입자의 집합체를 생성한다(도 59 참조). 바이러스 입자의 이러한 RGD-SVV의 집합체가 회수되면("RGD-SVV 라이브러리"), 다수의 라이브러리(즉 10개 이상)를 서열결정을 위해 무작위로 피킹하여, RGD 서열의 삽입 및 삽입 위치의 다양성을 확인한다.

RGD를 표시하는 SVV 라이브러리의 시험관내 선별: SVV-RGD 라이브러리를 스크리닝하여 어느 삽입 위치가 SVV의 확장된 향성을 나타내게 하였는지를 확인한다. RGD-SVV 라이브러리로 $\alpha\beta_5$ 인테그린 발현 NSCLC 세포주(비-소세포 폐암 세포주, 즉, $\alpha\beta_5$ 를 발현하는 A549)로 감염시킨다. 기능성이 있고 적절히 표시된 RGD 모티프를 포함하는 SVV 유도체만이 이러한 세포를 감염시키고 복제할 수 있다.

액체의 취급, 20종의 세포주의 동시 배양 및 384웰 플레이트에서의 측정을 가능하게 하는 고처리량 자동화 시스템(TECAN)에 의해 시험관내 스크리닝을 수행한다(도 62 및 도 63 참조). 완전한 CPE가 관찰되었을 때 감염시킨 지 30 시간 후에 세포를 회수하고, 그 후 4°C, 1500 rpm에서 10분간 원심분리하여 세포를 수집한다. 그 후 세포 펠렛을 세포 배양물 상청액에 재현탁시키고, 3 사이클의 동결-해동을 실시한다. 생성된 현탁액을 4°C, 1500 rpm에서 10분간 원심분리하여 투명하게 만든다. 2 순환의 CsCl 구배에 의해 바이러스를 정제한다: 1-단계 구배(CsCl 밀도 1.24 g/ml 및 1.4 g/ml), 이어서 1 순환의 연속 구배 원심분리(CsCl 밀도 1.33 g/ml). 정제된 바이러스 농도는 분광광도계를 사용하여 측정하는데, $1 A_{260} = 9.5 \times 10^{12}$ 개 입자인 것으로 가정한다(Scraba D.G., and Palmenberg, A.C. 1999). 이 과정은 충분한 양의 바이러스가 $\alpha\beta_5$ 세포로부터 회수될 때까지 반복할 수 있다.

회수된 RGD-SVV 유도체의 분석: 개개의 RGD를 표시하는 SVV 유도체(약 10~50종의 상이한 유도체)의 작은 집합체를 분석한다. 바이러스 혼합물을 희석하고, 단일 바이러스 입자를 분석을 위해 증폭시킨다. 각 유도체를 이들이 $\alpha\beta_5$ 를 발현하는 세포를 효율적이고 특이적으로 감염시키는 능력을 얻었는지를 확인하기 위해 테스트한다. 그 후 이 특성을 가진 각 유도체의 캡시드 영역의 서열을 결정하여 RGD 삽입 위치를 확인한다. cRGD를 표시하는 회수된 SVV 유도체는 하기의 특성들을 보유하여야 한다: (1) 바이러스의 본래 특성들은 여전히 무결하다; (2) 유도체가 RGD에 결합하는 인테그린을 높은 수준으로 발현하는 세포를 감염시키는 능력을 획득하였다. 이 방법은 RGD 삽입에 의해 확장된 향성을 얻을 수 있는 하나 이상의 위치를 확인하여, 임의의 올리고뉴클레오타이드가 이러한 위치에 삽입되어 향성이 변경된 SVV 유도체를 생성할 수 있도록 하기 위한 것이다.

서열 결정된 cRGD-SVV 유도체에 번호를 매겨 인테그린에 대한 그 결합능으로 등급을 매긴다. 결합 활성을 테스트하기 위해 재조합 β_2 인테그린을 96웰 미량정적 플레이트 상에 PBS 중에서 고정화시키고, PBS로 2회 세척하고, PBS 중의 3% BSA로 차단한 후에, 독특한 RGD 표시 바이러스와 항온처리한다. 펩티드 삽입이 없는 천연 바이러스를 음성 대조군으로서 사용한다. 항온처리 1~5 시간 후, PBS로 웰을 적어도 3회 세척한다. 그 후, 플레이트에 결합된 바이러스는 항-SVV 항체로 검출한다. RGD 펩티드, 또는 인테그린에 대한 항체는 인테그린이 결합된 플레이트에 대한 RGD-SVV 유도체의 결합과 경쟁할 수 있어야 한다.

인테그린에 대한 최대 결합력을 갖는 cRGD-SVV 유도체(20)를 분석하여 cRGD 올리고뉴클레오타이드 삽입의 '성공적인' 위치(들)를 확인한다. 삽입 위치는 SVV의 향성을 간파할 수 있게 한다. 삽입 위치 및 다른 알고 있는 구조의 분석에 기초하여, 무작위 펩티드 라이브러리를 배치하기 위한 이상적인 위치를 결정할 수 있다(이 방법은 SVV 유도체를 생성하기 위한 대안의 방법이며, 여기서 올리고뉴클레오타이드(기저 서열 또는 무작위 서열)이 캡시드 내의 아무 위치에나 삽입된다). 무작위 올리고뉴클레오타이드 서열을 갖도록 생성된 SVV 유도체는, 두 가지의 추가적인 신규 방법을 제외하고는, RGD-SVV 라이브러리에 대하여 전술한 것과 실질적으로 동일한 방식으로 구성한다. 원하는 코딩 영역 내의 원치않는 종결 코돈과 불리한 아미노산 삽입(예, 시스테인 또는 프롤린)을 피하기 위해, Morphosys(독일 무니크)에 의해 개발된 TRIM(트리뉴클레오타이드-돌연변이 유발) 기법을 이용하여 캡시드 삽입을 위한 무작위 올리고뉴클레오타이드를 생성할 수 있다. TRIM은 원하는 위치에서만 아미노산을 코딩하는 트리뉴클레오타이드를 이용한다(Virnekas, B. et al., Nucleic Acids Res, 1994, 22 (25):

5600-5607). 10^8 의 다양성을 갖는 SVV를 표시하는 무작위 펩티드이면 충분할 것으로 생각되고 표적화된 종양 조직에 바이러스를 특이적으로 유도하는 펩티드를 생성할 것으로 예상된다. SVV를 표시하는 무작위 펩티드로는 전술한 바와 같이 시험관내 테스트를 실시하거나 또는 종양 보유 마우스를 사용하여 생체내 테스트를 실시한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21에 대해 95% 이상의 서열 동일성을 가지는 핵산 서열, 또는 뉴클레오타이드 길이가 20개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분을 포함하는 분리된 핵산.

청구항 2.

고 염중도 조건 하에 제1항의 핵산에 하이브리드화하는 분리된 핵산.

청구항 3.

중간 염중도 조건 하에 제1항의 핵산에 하이브리드화하는 분리된 핵산.

청구항 4.

저 염중도 조건 하에 제1항의 핵산에 하이브리드화하는 분리된 핵산.

청구항 5.

서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21에 대해 95% 이상의 서열 동일성을 가지는 핵산 서열, 또는 뉴클레오타이드 길이가 20개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분을 포함하는 벡터.

청구항 6.

제1항에 있어서, 핵산이 RNA 또는 DNA인 분리된 핵산.

청구항 7.

서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21을 포함하는 핵산 서열에 대해 95% 이상의 서열 동일성을 가지는 핵산, 또는 뉴클레오타이드 길이가 10개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분에 의해 코딩되는 분리된 폴리펩티드.

청구항 8.

서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22에 대해 95% 이상의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열, 또는 아미노산 길이가 10개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분을 포함하는 분리된 폴리펩티드.

청구항 9.

제8항의 폴리펩티드 또는 제11항의 분리된 바이러스에 특이적으로 결합하는 분리된 항체.

청구항 10.

제9항에 있어서, 항체가 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 또는 키메라 항체인 항체.

청구항 11.

ATCC 특허 기탁 번호 PTA-5343의 식별 특성을 포함하는, 분리된 세네카 밸리(Seneca Valley) 바이러스 또는 이의 유도체.

청구항 12.

서열 번호 1과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열을 포함하는 게놈을 가지는, 분리된 세네카 밸리 바이러스 또는 이의 유도체 또는 관련체.

청구항 13.

하기 (i) 내지 (v)의 특성들을 포함하는, 분리된 세네카 밸리 바이러스 또는 이의 유도체 또는 관련체:

- (i) 약 7.5 kb의 단일 가닥 RNA 게놈;
- (ii) ~27 nm의 직경;
- (iii) 약 31 kDa, 약 36 kDa 및 약 27 kDa의 근사 분자량을 가지는 적어도 3종의 단백질을 포함하는 캡시드;
- (iv) CsCl 구배 상에서의 약 1.34 g/ml의 부력 밀도; 및
- (v) 종양 세포에서의 복제 적격성.

청구항 14.

하기 (i) 내지 (iii)의 특성들을 포함하는, 분리된 세네카 밸리 바이러스 또는 이의 유도체 또는 관련체:

- (i) 종양 세포에서의 복제 적격성;
- (ii) 종양 세포 향성(tropism); 및
- (iii) 정상 세포에서의 세포 용해능 결여.

청구항 15.

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 바이러스는 신경내분비 특성을 가지는 종양 세포 유형에서 복제 적격성인 것인 바이러스.

청구항 16.

제12항에 있어서, 31 kDa 단백질은 서열 번호 8과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 바이러스.

청구항 17.

제12항에 있어서, 36 kDa 단백질은 서열 번호 4와 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 바이러스.

청구항 18.

제12항에 있어서, 27 kDa 단백질은 서열 번호 6과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 바이러스.

청구항 19.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스 유효량 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 20.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스를 포함하는 세포.

청구항 21.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스의 항원을 포함하는 바이러스 용해물.

청구항 22.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스로부터 얻어진 분리된 바이러스 항원.

청구항 23.

암을 치료하기 위해 유효량의 바이러스 또는 이의 유도체를 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법으로서, 상기 바이러스는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 또는 21과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 게놈 서열을 가지는 것인 치료 방법.

청구항 24.

서열 번호 3, 5 또는 7과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 캡시드 코딩 영역을 가지는 바이러스의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법.

청구항 25.

암 세포를 바이러스 또는 이의 유도체와 접촉시키는 것을 포함하는 암 진행을 억제하는 방법으로서, 상기 바이러스는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 또는 21과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 게놈을 가지는 것인 방법.

청구항 26.

암 세포를 유효량의 바이러스 또는 이의 유도체와 접촉시키는 것을 포함하는 암 세포를 사멸시키는 방법으로서, 상기 바이러스는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 또는 21과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 게놈을 가지는 것인 방법.

청구항 27.

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스는 피코나바이러스인 방법.

청구항 28.

제27항에 있어서, 피코나바이러스는 카디오바이러스인 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 카디오바이러스는 빌유이스크 인간 뇌척수염 바이러스, 테일러 쥐 뇌척수염 바이러스, 뇌심근염 바이러스 및 세네카 밸리 바이러스로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 30.

제29항에 있어서, 뇌심근염 바이러스는 CA-131395, LA-97-1278, IL-92-48963, IA-89-47752, NJ-90-10324, MN-88-36695 및 NC-88-23626으로 구성된 분리물의 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 31.

제29항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스는 ATCC 기탁 번호가 PTA-5343인 방법.

청구항 32.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스를 정제하는 방법으로서,

- 세포를 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스로 감염시키는 단계;
- 세포 용해물을 회수하는 단계;
- 세포 용해물로 1 순환 이상의 구배 원심분리를 실시하는 단계; 및
- 구배로부터 상기 바이러스를 분리하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 33.

세포를 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스와 접촉시키는 것을 포함하는 비정상적으로 증식하는 세포를 사멸시키는 방법.

청구항 34.

제33항에 있어서, 비정상적으로 증식하는 세포는 종양 세포인 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서, 종양 세포는 인간 소세포 폐암, 인간 망막아세포종, 인간 신경아세포종, 인간 수아세포종, 마우스 신경아세포종, 윌름 종양 및 인간 비-소세포 폐암으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 36.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 피험체의 신생물 질환을 치료하는 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 신생물 질환은 신경내분비 암인 방법.

청구항 38.

제36항에 있어서, 피험체는 인간인 방법.

청구항 39.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스를 제조하는 방법으로서, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스로 감염시킨 세포를, 바이러스의 복제를 허용하는 조건 하에 배양하는 단계 및 세포 또는 상청액으로부터 바이러스를 회수하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서, 세포는 PER.C6 세포인 방법.

청구항 41.

제39항에 있어서, 세포는 H446 세포인 방법.

청구항 42.

제39항에 있어서, 세포는 세포당 200,000개 이상의 바이러스 입자를 생성하는 것인 방법.

청구항 43.

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스를 검출하는 방법으로서, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 바이러스를 포함하는 것으로 추측되는 테스트 물질로부터 RNA를 분리하는 단계; 서열 번호 1의 적어도 15개의 연속된 뉴클레오티드에 해당하는 RNA를 표지하는 단계; 테스트 물질을 상기 표지된 RNA로 프로빙(probing)하는 단계; 및 표지된 RNA와 테스트 물질로부터 분리된 RNA의 결합을 검출하는 단계로서, 결합은 바이러스의 존재를 나타내는 것인 단계를 포함하는 방법.

청구항 44.

서열 번호 1의 적어도 15개의 연속된 뉴클레오티드에 해당하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 프로브.

청구항 45.

암용해성 바이러스를 제조하는 방법으로서,

- (a) 세네카 밸리 바이러스 게놈 서열과 테스트 바이러스 게놈 서열을 비교하는 단계;
- (b) 세네카 밸리 바이러스 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드와 테스트 바이러스 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드 간의 적어도 첫 번째 아미노산 차이를 확인하는 단계;
- (c) 테스트 바이러스 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드가 세네카 밸리 바이러스 게놈 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드에 대해 적어도 하나 적은 아미노산 차이를 갖도록 테스트 바이러스 게놈 서열을 돌연변이시키는 단계;
- (d) 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열을 종양 세포에 형질감염시키는 단계; 및
- (e) 종양 세포가 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열에 의해 용해되어(lytically) 감염되는지를 확인하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46.

제45항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 게놈은 서열 번호 1과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 47.

제45항에 있어서, 테스트 바이러스는 피코나바이러스인 방법.

청구항 48.

제45항에 있어서, 테스트 바이러스는 카디오바이러스인 방법.

청구항 49.

제45항에 있어서, 아미노산 차이는 세네카 벨리 바이러스 캡시드 단백질과 테스트 바이러스 캡시드 단백질 간의 차이인 방법.

청구항 50.

제45항에 있어서, 테스트 바이러스 게놈 서열을 돌연변이시키는 단계는 테스트 바이러스 게놈 서열을 가지는 cDNA를 돌연변이시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 51.

제51항에 있어서, 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열을 형질감염시키는 단계는 RNA를 형질감염시키는 것을 포함하며, 이 때 상기 RNA는 돌연변이된 테스트 바이러스 게놈 서열을 가지는 cDNA로부터 생성되는 것인 방법.

청구항 52.

제48항에 있어서, 카디오바이러스 게놈 서열은 빌유이스크 인간 뇌척수염 바이러스, 테일러 쥐 뇌척수염 바이러스 및 뇌심근염 바이러스로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 53.

제52항에 있어서, 카디오바이러스 게놈 서열은 뇌심근염 바이러스로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 54.

제53항에 있어서, 뇌심근염 바이러스는 CA-131395, LA-97-1278, IL-92-48963, IA-89-47752, NJ-90-10324, MN-88-36695 및 NC-88-23626으로 구성된 분리물의 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 55.

제52항에 있어서, 카디오바이러스는 서열 번호 1과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열을 포함하는 게놈을 가지는 분리물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 56.

제45항에 있어서, 아미노산 차이는 서열 번호 4, 6, 8과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열, 또는 아미노산 길이가 10개 이상인 상기 서열들 중 어느 하나의 연속된 일부분 내에서의 차이인 방법.

청구항 57.

세포형 향성이 변경된 돌연변이 바이러스를 제조하는 방법으로서,

(a) 다수의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계;

- (b) 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 허용성 세포에 형질감염시켜, 다수의 돌연변이 바이러스가 생성되도록 하는 단계;
- (c) 다수의 돌연변이 바이러스를 분리하는 단계;
- (d) 비허용성 세포를 분리된 다수의 돌연변이 바이러스와 향온처리하는 단계; 및
- (e) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수함으로써, 향성이 변경된 돌연변이 바이러스를 제조하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58.

제57항에 있어서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리는 서열 번호 1과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열을 포함하는 모 서열로부터 생성하는 것인 방법.

청구항 59.

제57항에 있어서,

- (f) 회수된 돌연변이 바이러스를 비허용성 세포 내에서 향온처리하는 단계; 및
- (g) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 60.

제59항에 있어서, 단계 (f) 및 (g)를 반복하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 61.

제57항 또는 제59항에 있어서, 향온처리는 멀티-웰 고처리량 플랫폼에서 수행하며, 상기 플랫폼은 각 웰에 상이한 비허용성 세포 유형을 포함하는 것인 방법.

청구항 62.

제61항에 있어서, 어느 웰이 세포를 사멸시키는 돌연변이 바이러스를 포함하는지를 확인하기 위해 플랫폼을 스크리닝하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 63.

제62항에 있어서, 스크리닝은 각 웰의 흡광도를 분석하여 수행하는 것인 방법.

청구항 64.

제57항에 있어서, 비허용성 세포는 종양 세포인 방법.

청구항 65.

제57항에 있어서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계는

- (i) 바이러스의 게놈 서열의 일부분과 동일한 서열을 가지는 폴리뉴클레오티드를 제공하는 단계;
- (ii) 폴리뉴클레오티드를 돌연변이시켜 다수의 상이한 돌연변이 폴리뉴클레오티드 서열을 생성하는 단계;
- (iii) 단계 (i)에서의 폴리뉴클레오티드가 포함하는 바이러스의 게놈 서열의 일부분을 제외한 바이러스의 게놈 서열을 가지는 벡터로 다수의 돌연변이된 폴리뉴클레오티드를 결합시킴으로써, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 66.

제65항에 있어서, 바이러스의 게놈 서열은 피코나바이러스로부터 유래된 것인 방법.

청구항 67.

제65항에 있어서, 바이러스의 게놈 서열은 서열 번호 1과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 68.

제66항에 있어서, 피코나바이러스는 카디오바이러스인 방법.

청구항 69.

제68항에 있어서, 카디오바이러스는 빌유이스크 인간 뇌척수염 바이러스, 테일러 쥐 뇌척수염 바이러스, 뇌심근염 바이러스 및 SVV로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 70.

제69항에 있어서, 뇌심근염 바이러스는 CA-131395, LA-97-1278, IL-92-48963, IA-89-47752, NJ-90-10324, MN-88-36695 및 NC-88-23626으로 구성된 분리물의 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 71.

제57항에 있어서, 단계 (ii)의 돌연변이 유발은 폴리뉴클레오티드에 뉴클레오티드를 무작위로 삽입하여 수행하는 것인 방법.

청구항 72.

제57항에 있어서, 단계 (ii)의 돌연변이 유발은 폴리뉴클레오타이드의 캡시드 코딩 영역에서 수행하는 것인 방법.

청구항 73.

제71항에 있어서, 뉴클레오타이드의 무작위 삽입은 트리뉴클레오타이드-돌연변이 유발(trinucleotide-mutagenesis; TRIM)에 의해 수행하는 것인 방법.

청구항 74.

제71항에 있어서, 폴리뉴클레오타이드에 삽입된 뉴클레오타이드의 적어도 일부분은 에피토프 태그를 코딩하는 것인 방법.

청구항 75.

세포형 향성이 변경된 돌연변이 카디오바이러스를 제조하는 방법으로서,

(a) 카디오바이러스의 돌연변이 폴리뉴클레오타이드 서열의 라이브러리를 생성하는 단계로서, 생성은

- 카디오바이러스의 캡시드 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 제공하는 단계;

- 폴리뉴클레오타이드를 돌연변이시켜 다수의 상이한 돌연변이 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드 서열을 생성하는 단계; 및

- 다수의 돌연변이된 캡시드 코딩 폴리뉴클레오타이드를 캡시드 코딩 영역을 제외한 카디오바이러스의 게놈 서열을 가지는 벡터로 결합시킴으로써, 카디오바이러스의 돌연변이 폴리뉴클레오타이드 서열의 라이브러리를 생성하는 단계

를 포함하는 것인 단계;

(b) 돌연변이 폴리뉴클레오타이드 서열의 라이브러리를 허용성 세포에 형질감염시켜, 다수의 돌연변이 바이러스가 생성되도록 하는 단계;

(c) 다수의 돌연변이 바이러스를 분리하는 단계;

(d) 비허용성 세포를 분리된 다수의 돌연변이 바이러스와 향온처리하는 단계; 및

(e) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수함으로써, 향성이 변경된 돌연변이 카디오바이러스를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 76.

제75항에 있어서,

(f) 회수된 돌연변이 바이러스를 비허용성 세포 내에서 향온처리하는 단계; 및

(g) 비허용성 세포에서 생성된 돌연변이 바이러스를 회수하는 단계

를 더 포함하는 방법.

청구항 77.

제76항에 있어서, 단계 (f) 및 (g)를 반복하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 78.

제75항에 있어서, 카디오바이러스는 서열 번호 1과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열을 포함하는 게놈을 가지는 것인 방법.

청구항 79.

제75항에 있어서, 돌연변이 유발은 캡시드 코딩 폴리뉴클레오티드로 뉴클레오티드를 무작위로 삽입하여 수행하는 것인 방법.

청구항 80.

제80항에 있어서, 캡시드 코딩 폴리뉴클레오티드로 무작위로 삽입된 뉴클레오티드의 적어도 일부분은 에피토프 태그를 코딩하는 것인 방법.

청구항 81.

제80항에 있어서, 뉴클레오티드의 무작위 삽입은 트리뉴클레오티드-돌연변이 유발(TRIM)에 의해 수행하는 것인 방법.

청구항 82.

제75항에 있어서, 다수의 상이한 돌연변이 캡시드 코딩 폴리뉴클레오티드 서열은 10^8 개를 초과하는 상이한 캡시드 코딩 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 83.

제75항에 있어서, 다수의 상이한 돌연변이 캡시드 코딩 폴리뉴클레오티드 서열은 10^9 개를 초과하는 상이한 캡시드 코딩 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 84.

세포형 향성이 변경된 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 제조하는 방법으로서,

(a) 세네카 벨리 바이러스 돌연변이체의 cDNA 라이브러리를 생성하는 단계;

(b) 세네카 벨리 바이러스 돌연변이체의 cDNA 라이브러리로부터 세네카 벨리 바이러스 RNA를 생성하는 단계;

(c) 세네카 벨리 바이러스 RNA를 허용성 세포에 형질감염시켜, 다수의 돌연변이 세네카 벨리 바이러스가 생성되도록 하는 단계;

(d) 다수의 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 분리하는 단계;

(e) 비허용성 종양 세포를 분리된 다수의 돌연변이 세네카 벨리 바이러스와 항온처리하는 단계; 및

(f) 비허용성 종양 세포를 용해하여 감염시키는 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 회수함으로써, 항성이 변경된 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 85.

제84항에 있어서,

(g) 회수된 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 비허용성 세포 내에서 항온처리하는 단계; 및

(h) 비허용성 종양 세포를 용해하여 감염시키는 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 회수하는 단계

를 더 포함하는 방법.

청구항 86.

제85항에 있어서, 단계 (g) 및 (f)를 반복하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 87.

제85항에 있어서, 항온처리는 멀티-웰 고처리량 플랫폼에서 수행하며, 상기 플랫폼은 각 웰에 상이한 비허용성 세포 유형을 포함하는 것인 방법.

청구항 88.

제87항에 있어서, 어느 웰이 세포를 용해하여 감염시키는 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 포함하는지를 확인하기 위해 플랫폼을 스크리닝하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 89.

제88항에 있어서, 스크리닝은 각 웰의 흡광도를 분석하여 수행하는 것인 방법.

청구항 90.

제84항에 있어서, 세네카 벨리 바이러스 돌연변이체의 cDNA 라이브러리는 다수의 돌연변이 세네카 벨리 바이러스 캡시드 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 91.

제90항에 있어서, 다수의 돌연변이 세네카 벨리 바이러스 캡시드 폴리뉴클레오티드 서열은 서열 번호 3, 5 또는 7과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열을 포함하는 캡시드 코딩 영역으로 뉴클레오티드를 무작위로 삽입하여 생성하는 것인 방법.

청구항 92.

제91항에 있어서, 무작위로 삽입된 뉴클레오티드 서열의 적어도 일부는 에피토프 태그를 코딩하는 것인 방법.

청구항 93.

제91항에 있어서, 뉴클레오티드의 무작위 삽입은 트리뉴클레오티드-돌연변이 유발(TRIM)에 의해 수행하는 것은 방법.

청구항 94.

제84항에 있어서, 세네카 벨리 바이러스 돌연변이체의 cDNA 라이브러리는 ATCC 기탁 번호가 PTA-5343인 세네카 벨리 바이러스, 또는 서열 번호 1과 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 65% 동일한 서열을 포함하는 게놈을 가지는 바이러스로부터 생성하는 것인 방법.

청구항 95.

제84항에 있어서, 비허용성 종양 세포는 종양 세포주 또는 환자로부터 분리된 종양 세포 유형인 방법.

청구항 96.

제95항에 있어서, 비허용성 종양 세포주는 M059K, KK, U118MG, DMS79, H69, DMS114, DMS53, H460, A375-S2, SK-MEL-28, PC3, PC3M2AC6, LNCaP, DU145, Hep3B, Hep2G, SW620, SW839, 5637, HeLaS3, S8, HUVEC, HAEC, W138, MRC-5, IMR90, HMVEC, HCN-1A, HRCE, CMT-64, LLC-1, RM-1, RM-2, RM-9, MLTC-1, KLN-205, CMT-93, B16FO, Neuro-2A, C8D30, PK15, FBRC, MDBK, CSL503 및 OFRC로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 97.

제95항에 있어서, 환자로부터 분리된 비허용성 종양 세포 유형은 신경교아세포종, 림프종, 소세포 폐암, 대세포 폐암, 흑색종, 전립선암, 간암종, 결장암, 신장암, 결장암, 방광암, 직장암 및 편평상피세포 폐암으로 구성된 암의 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 98.

생체내에서 종양 세포형 형성을 가지는 돌연변이 바이러스를 제조하는 방법으로서,

(a) 다수의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계;

(b) 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 허용성 세포에 형질감염시켜, 다수의 돌연변이 바이러스가 생성되도록 하는 단계;

(c) 다수의 돌연변이 바이러스를 분리하는 단계;

(d) 분리된 다수의 돌연변이 바이러스를 종양을 가진 포유동물에게 투여하는 단계로서, 상기 포유동물은 돌연변이 바이러스의 비돌연변이형의 천연 숙주가 아닌 것인 단계; 및

(e) 종양 내에서 복제된 바이러스를 회수함으로써, 생체내에서 종양 세포형 항성을 가지는 돌연변이 바이러스를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 99.

제98항에 있어서, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계는

- 바이러스의 캡시드 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공하는 단계;

- 폴리뉴클레오티드를 돌연변이시켜 다수의 상이한 돌연변이 캡시드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 생성하는 단계; 및

- 캡시드 코딩 영역을 제외한 바이러스의 게놈 서열을 가지는 벡터로 다수의 돌연변이된 캡시드 코딩 폴리뉴클레오티드를 결합시켜, 바이러스 돌연변이체의 라이브러리를 생성하는 단계

를 포함하는 것인 방법.

청구항 100.

제98항에 있어서, 단계 (e)에서 회수된 바이러스는 종양 세포를 용해하여 감염시키는 것인 방법.

청구항 101.

제98항에 있어서, 종양은 이종이식편, 동계 종양, 동소성 종양 또는 이종유전자 종양인 방법.

청구항 102.

제98항에 있어서, 포유동물은 마우스인 방법.

청구항 103.

제98항에 있어서, 바이러스 돌연변이체는 피코나바이러스인 방법.

청구항 104.

제98항에 있어서, 피코나바이러스는 카디오바이러스인 방법.

청구항 105.

제104항에 있어서, 피코나바이러스는 세네카 밸리 바이러스 또는 이의 관련체 또는 유도체인 방법.

청구항 106.

제109항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스는 ATCC 기탁 번호가 PTA-5343인 세네카 밸리 바이러스이거나 또는 서열 번호 1과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 게놈 서열을 가지는 것인 방법.

청구항 107.

제45항, 제57항, 제75항, 제84항 및 제98항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조된 암용해성 바이러스.

청구항 108.

암용해성 바이러스로 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 암용해성 바이러스가 비감염성이 되도록 하고 암용해성 바이러스의 항성에는 영향을 주지 않도록 제107항의 암용해성 바이러스를 불활성화시키는 단계; 및

(b) 불활성화된 암용해성 바이러스를 종양을 가진 환자에게 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 109.

제108항에 있어서, 불활성화된 암용해성 바이러스에 독소를 부착시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 110.

세네카 밸리 바이러스로 종양을 가진 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 바이러스가 비감염성이 되도록 하고 바이러스의 항성에는 영향을 주지 않도록 세네카 밸리 바이러스를 불활성화시키는 단계; 및

(b) 불활성화된 세네카 밸리 바이러스를 종양을 가진 환자에게 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 111.

제110항에 있어서, 불활성화된 세네카 밸리 바이러스에 독소를 부착시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 112.

불활성화된 세네카 벨리 바이러스를 포함하는 세네카 벨리 바이러스 조성물.

청구항 113.

캡시드 영역에 통합된 에피토프 태그를 포함하는 세네카 벨리 바이러스.

청구항 114.

세네카 벨리 바이러스로 종양을 가진 피험체를 치료하는 방법으로서,

(a) 캡시드 내에서 코딩되는 에피토프 태그를 포함하는 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 생성하는 단계;

(b) 에피토프 태그에 독소를 부착하는 단계; 및

(c) 부착된 독소를 가진 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 종양을 가진 피험체에게 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 115.

제114항에 있어서, 생성 단계는

- 세네카 벨리 바이러스의 캡시드 코딩 영역 폴리뉴클레오티드로 에피토프 태그를 코딩하는 올리고뉴클레오티드를 삽입하는 단계

를 포함하는 것인 방법.

청구항 116.

제115항에 있어서, 돌연변이 세네카 벨리 바이러스는 ATCC 기탁 번호가 PTA-5343인 세네카 벨리 바이러스와 비교하여 세포형 향성이 변경되지 않은 것인 방법.

청구항 117.

제116항에 있어서, 돌연변이 세네카 벨리 바이러스가 비감염성이 되도록 돌연변이 세네카 벨리 바이러스를 불활성화시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 118.

샘플 중의 종양 세포를 검출하는 방법으로서,

(a) 환자로부터 종양 샘플을 분리하는 단계;

(b) 종양 샘플을 에피토프 태그가 달린 세네카 벨리 바이러스와 항온처리하는 단계; 및

(c) 에피토프 태그를 검출함으로써 결합된 세네카 밸리 바이러스에 대하여 종양 샘플을 스크리닝하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 119.

생체내에서 종양 세포를 검출하는 방법으로서,

(a) 방사선이 조사되고 에피토프 태그가 달린 세네카 밸리 바이러스를 환자에게 투여하는 단계로서, 상기 에피토프 태그에 표지가 접합되는 것인 단계; 및

(b) 환자 체내의 표지를 검출하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 120.

제118항 또는 제119항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스는 돌연변이체, 유도체 또는 관련체인 방법.

청구항 121.

SVV로 암을 치료하는 방법으로서,

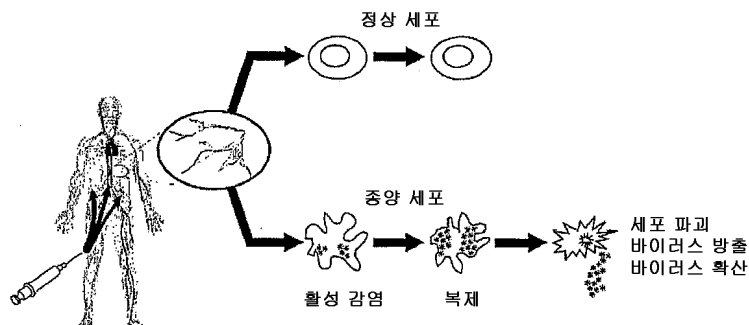
(a) 결실된 패키징 신호 서열을 포함하는 SVV 돌연변이체를 제조하는 단계; 및

(b) 종양 세포를 SVV 돌연변이체로 감염시킴으로써, SVV 매개 숙주 세포 차단(shutoff)에 의해 종양 세포 사멸을 유발하는 단계

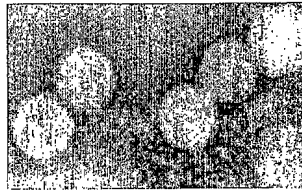
를 포함하는 방법.

도면

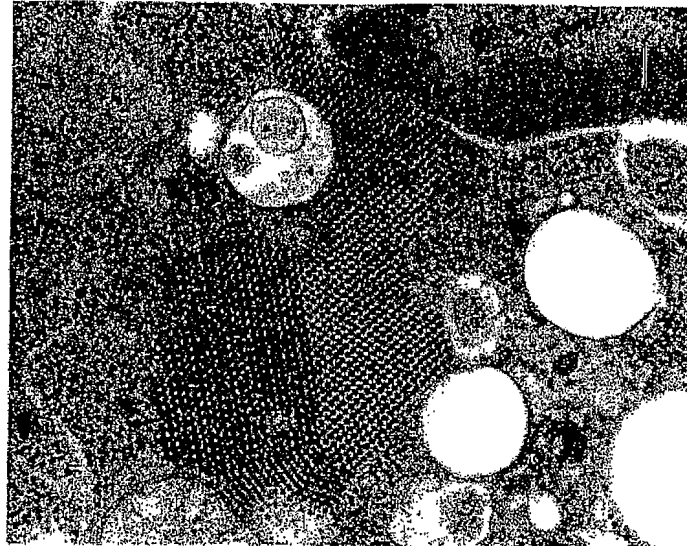
도면1



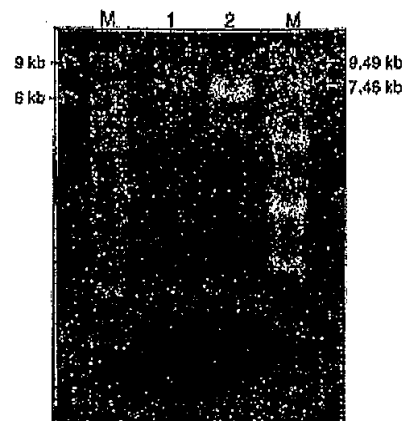
도면2



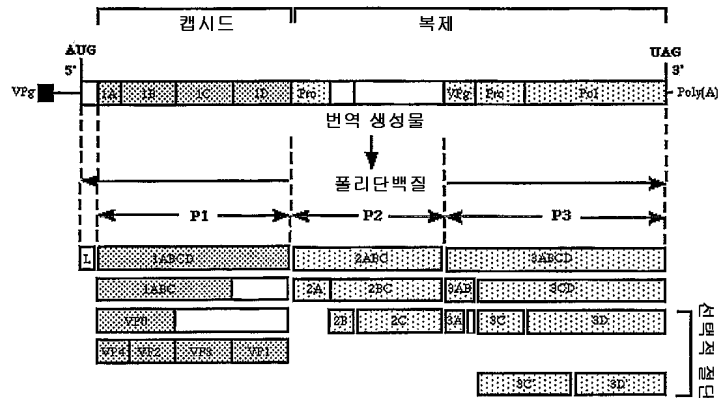
도면3



도면4a



도면4b



도면5a

```

10      20      30      40      50      60      70      80      90
...NTCTAGCCACCATGGCAACAGAGAGCTTACAGGAGCTGAATGAAGAACAGTGGGTGGAAATGTCTGACGATTACCGGACCGGGAAA
X L A H H G N K K S L Q E L N E E Q W V E M S D D Y R T G K

100     110     120     130     140     150     160     170     180
...AACATGCCCTTTTCAGTCTCTTGGCACATACTATCGGCCCTTAACCTGGACTTGGGGTCCCAATTTCATCAACCCCTATCAAGTAACGGTT
N M P F Q S L G T Y Y R P P N W T W G P N F I N P Y Q V T V

190     200     210     220     230     240     250     260     270
...TTCCACACCAAAATCTGAACGCGAGAACCTCTACCTCGGTAGACATAAACGTCCTCATACATCGGGGAGACCCCAACGCAATCCTCAGAG
F P H Q I L N A R T S T S V D I N V P Y I G E T P T Q S S E

280     290     300     310     320     330     340     350     360
...ACACAGAACTCTGGACCTCTCGTTATGGTCTCGTTCCCTAGACTATAAGGAAGGAGCCCAACTGACCCAGAAATACATTTCT
T Q N S W T L L V M V L V P L D Y K E G A T T D P E I T F S

370     380     390     400     410     420     430     440     450
...GTAAAGCCCTACAAGTCCCTACTTCAATGGGCTTCGCAACCGCTACACGCGCGGACGGACGAAAGACAGGGGCCATTCCTACGGCACCC
V R P T S P Y F N G L R N R Y T A G T D E E Q G P I P T A P

460     470     480     490     500     510     520     530     540
...AGAGAAATTCGCTTATGTTTCTCTCAACCTCCCTGACGACACTGTCCTGCTTACGGGAATGCGTACCCCTCTCTCATTTACCTC
R E N S L M F L S T L P D D T V P A Y G N V R T P P V N Y L

550     560     570     580     590     600     610     620     630
...CCTGGTGAATTAACCGACCTTTTGAACCTGGCCCGCATACCCACTCTCATGGCATTGAGCGGGTGCCGAAACCGTGCCTGCCTCAGAC
P G E I T D L L Q L A R I P T L M A F E R V P E P V P A S D

640     650     660     670     680     690     700     710     720
...ACATAATGATCCCTACGTTGCCGTTCCACCCAGTTCGATGACAGGCTCTCATCTCCCTTCGGATCACCCCTTCAGATCCCGTCTATCAG
T Y V P Y V A V P T Q F D D R P L I S F P I T L S D P V Y Q

730     740     750     760     770     780     790     800     810
...AACACCCCTGGTTGGCGCATCAATTCGCAATTAACGTTGGTGTATCCAAATCACTGACATTTTGTGGACCAATGATGGCG
N T L V G A I S S N F A N Y R G C I Q I T L T F C G P M M A

820     830     840     850     860     870     880     890     900
...AGAGGGAATTCCTGCTCTGCTATTCCTCCCAATGGAACGCAACCAACAGACTCTTTCGGAAGCTATGACGTGCACATCTCTATTGG
R G K F L L S Y S F P N G T Q P Q T L S E A M Q C T Y S I W

910     920     930     940     950     960     970     980     990
...GACATAGGCTTGAACCTAGTTGGACCTTCGTCCTCCCTACACTCGCCCTGACTACCGTGAACCTGAGCCATACCAACTCGGTT
D I G L N S S W T F V V P Y I S P S D Y R E T R A I T N S V

```


도면5c

```

2170      2180      2190      2200      2210      2220      2230      2240      2250
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CAGCTTCAGTAAGGCTCTTTTGGGCTTSCACTTTCTCTCTCGGGGGCTCAATTACACTGACTTTTACTCTTACTGATAGAGAAATGC
Q A S V K A L L G L H F L S R G L N Y T D P Y S L L I E K C

2260      2270      2280      2290      2300      2310      2320      2330      2340
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
TCTAGTTTCTTTACCGTAGAACCACTCTCTCCACAGCTGAAACCTGATGACCAAGCCCTCAGTGAAGTCGAAATTCGAAACCTGTT
S S F F T V E P P P P A E N L M T K P S V K S X F R K L F

2350      2360      2370      2380      2390      2400      2410      2420      2430
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAGATGCAAGGACCCATGGACAAAGTCAAGACTGGAACCAATAGCTGCCGGCTTGAAGAATTTCATTTGTTCGTGACCTAGTCAAA
K M Q G P M D K V K D W N Q I A A G L K N F Q F V R D L V K

2440      2450      2460      2470      2480      2490      2500      2510      2520
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
GAGGTGTCGATGGCTGACGGCTTGGATCAACAAAGAGAAAGCCAGCCCTGCTCCAGTACCAGTTGGAGATGAAGAGCTCGGGCTT
E V V D W L Q A W I N K E K A S P V L Q Y Q L E M K K L G P

2530      2540      2550      2560      2570      2580      2590      2600      2610
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
GTGGCTTGGCTCATGACGCTTTCATGGCTGGTTCGGGGCCCCCTCTTAGCGACGACAGATTGAATACCTCCAGAACCTCAATCTCTT
V A L A H D A F M A G S G P P L S D D Q I E Y L Q N L K S L

2620      2630      2640      2650      2660      2670      2680      2690      2700
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
GCCCTAACACTGGGGAAGACTAATTGGGCCAAAGTCTCACCACTATGATCAATGCCAAACAAAGTTCCAGCCCAAGAGTTGAACCCGCTT
A L T L L G K T N L A Q S L T T M I N A K Q S S A Q R V E P V

2710      2720      2730      2740      2750      2760      2770      2780      2790
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
GTGGTGGTCTTACGAGCCAGCCGGGATCGGCGAGGGCTTGGCTTCTAGCTTGAATGCCCAGGCTGTCTCCAGCCGCTCTATGGCTCC
V V V L R G K P G C G K G L A S T L I A Q A V S K R L Y G S

2800      2810      2820      2830      2840      2850      2860      2870      2880
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CAAGTGTATATTCTCTCTCCCGAGATCCAGATTCTTCGATGGATACAAAGGACAGTTCTGTGACCTTGTATGGATGATTGGGACAAAC
Q S V Y S L P P D P D F D G Y K G Q F V T L M D D L G Q N

2890      2900      2910      2920      2930      2940      2950      2960      2970
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CCGGATGGACAAAGATTCTCCACCTTTTGTGATGGTGTTCGACCGCCCAATTCTCCCAACATGGCGGACCTTGCAGAGAAAGGGCTT
P D G Q D F S T F C Q M V S T A Q F L P N M A D L A E K G R

2980      2990      3000      3010      3020      3030      3040      3050      3060
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CCCTTTACCTCCAATCTCATGCACTACAAATCTCCCGCACTTCAGTCTGTGACCACTTGTCTGTCTCTGAGTCTCTCTGCGCTT
P F T S N L I I A T T N L P H F S P V T I A D P S A V S R R

3070      3080      3090      3100      3110      3120      3130      3140      3150
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
ATCAACTACGATCTGACTCTAGAAGTATCTGAGGCTTACAGAAACACACACGGCTGAATTTTGACTTGGCTTTCAGGCGCACAGAGCC
I N Y D L L T L E V S E A Y K K H T R L N F D L A F R R T D A

3160      3170      3180      3190      3200      3210      3220      3230      3240
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CCCCCAATTTATCCTTTTGTGCTGCCAGTGTGCCCTTGTGGACGTAGCTGTGCGCTTCAAAAATGGTCACCAGATTTTAAATCTCTAGAG
P P I Y P F A A H V P F V D V A V R F K N G H Q N F N L L E

3250      3260      3270      3280      3290      3300      3310      3320      3330
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
TTGTCGATTCATTTGTACAGCAATTCAGCAAGCAACAGGTGCCGAAACATGACAGCTCTGGTTCTACAGAGCCCAACGAGAAT
L V D S I C T D I R A K Q Q G A R N M Q T L V L Q S P N E N

```

도면5d

```

3340      3350      3360      3370      3380      3390      3400      3410      3420
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
GATGACACCCCGTCGACGAGGCGTTGGGTAGAGTTCTCTCCCGCGCTGCGGTGATGAGGCGCTTGTGACCTCACTCCAGAGGCCGAC
D D T P V D E A L G R V L S P A A V D E A L V D L T P E A D

3430      3440      3450      3460      3470      3480      3490      3500      3510
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CCGGTTGGCCGTTTGGCTATTCTTGCCAGCTAGGCTCTGCCCTAGCTGCGGTCAACCCCTGGTCTGATATCTTGGCAGTGGGACTCTAC
P V G R L A I L A K L G L A L A A V T P G L I I L A V G L Y

3520      3530      3540      3550      3560      3570      3580      3590      3600
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AGGTACTTCTCTGGCTCTGATGCAGACCAAGAGAAACAGAAAGTGAGGGATCTGTCAAGGCACCCAGGAGCGAAATGCTTATGACGCG
R Y F S G S D A D Q E E T E S E G S V K A P R S E N A Y D G

3610      3620      3630      3640      3650      3660      3670      3680      3690
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CCGAGAGAAAACCTTAAGCCCGCTGGAGCACTCTCTCATGGAAATGCAACAGCCCAACGATGGGCTTTGAGGCTGCGGTCTGCT
P K K N S K P P G A L S L M E M Q Q P N V D M G F E A A V A

3700      3710      3720      3730      3740      3750      3760      3770      3780
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAGAAAGTGGTCTCCCATTAACCTTCATGGTCCCAACAGACCTTCTGGGCTTACACAGTCCGCTCTTCTGGTGAACCGCCGACCTTC
K K V V V P I T F M V P N R P S G L T Q S A L L V T G R T F

3790      3800      3810      3820      3830      3840      3850      3860      3870
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CTATCATGACATACATGCTCCATCCCTCCGACCGCTTCAATATCCGCGTGAAGTACACACTCGTGTATGAGCCCTTCCAACG
L I N E H T W S N P S W T S F T I R G E V H T R D E P F Q T

3880      3890      3900      3910      3920      3930      3940      3950
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
GTTCATTCTACTCAACCGGTATTCGCCACAGATCTGATGATGGTACGTCTCGGACCGGCAATCTTTCCCTAACATCTAGACAAGTTT
V H F T H H G I P T D L M M V R L G P G N S F P N N L D K F

3970      3980      3990      4000      4010      4020      4030      4040      4050
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
GGACTTGACCAAGATGCCGCGACGCAACTCCCGTGGTGGCGTTTCGTCAGTACGGAACCTTCTTCTCTCTGGAATTTCTCGGA
G L D Q M P A R N S R V V G V S S Y G N F P F S G N F L G

4060      4070      4080      4090      4100      4110      4120      4130      4140
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
TTTGTGATTCCTGACCTCTGAACAAGGAACCTTACGCAAGACTTTAGGTACAGGCTGACGACCTACAAAGGATGGTGGCGCTCGGCC
F V D S V T S E Q G T Y A R L F R Y R V T T Y K G W C G S A

4150      4160      4170      4180      4190      4200      4210      4220      4230
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CTGGTCTGTGAGGCCGCTGGGCTCCGACGATCATTTGGCTGCAATCTGCTGGCGCCGCGGTATCGGCGCCGGGACCTATATCTCAAA
L V C E A G G V R R I I G L H S A G A A G I G A G T Y I S K

4240      4250      4260      4270      4280      4290      4300      4310      4320
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
TTAGGACTATCAAGGCCCTGAACACCTCGGTGACCTTTGGCCAAATGCAAGGACTGATGACTGAATTAGAGCCTGGAATCACCGTA
L G L I K A L K H L G E P L A T M Q G L M T E L E P G I T V

4330      4340      4350      4360      4370      4380      4390      4400      4410
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CATGTACCCCGGAATCCAATTGAGAAAGACGACCGCACGCGGTGTACAAACCGGAGTTTGAGCTGCTGTGTGTCAAAATTTGAT
H V P R K S K L R K T T A H A V Y K P E F E P A V L S K F D

4420      4430      4440      4450      4460      4470      4480      4490      4500
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
CCGAGACTGAACAAGGATGTTGACTTGGATGAAGTAATTGGTCTAAACACACTGCCAATGTCCCTTACCAACCTCCTTTGTTCTACACA
P R L N K D V D L D E V I W S K H T A N V P Y Q P P L F Y T

```


도면6a

NNTCTAGCCC ACCATGGCAA CAAGAAGAGC TTACAGGAGC TGAATGAAGA ACAGTGGGTG 60
 GAAATGTCTG ACGATTACCG GACCGGGAAA AACATGSCCTT TTCAGTCTCT TGGCACATAC 120
 TATCGGCCCC CTAACCTGGAC TTGGGGTCCC AATTTTCATCA ACCCCTATCA AGTAACGGTT 180
 TTCCACACAC AAATTCTGAA CGCGAGAACC TCTACCTCGG TAGACATAAA CGTCCCATAC 240
 ATCGGGGAGA CCCCCACGCA ATCCTCAGAG ACACAGAACT CTTGGACCCT CCTCGTTATG 300
 GTGCTCGTTC CCCTAGACTA TAAGGAAGGA GCCACAACCTG ACCCAGAAAT TACATTTTCT 360
 GTAAGGCCTA CAAGTCCCTA CTTCAATGGG CTTGCAACC GCTACACGGC CGGACGGAC 420
 GAAGAACAGG GGCCCATTC TACGGCACCC AGAGAAATTT CGCTTATGTT TCTCTCAACC 480
 CTCCTGACG ACACTGTCCC TGCTTACGG AATGTGCGTA CCCCTCCTGT CAATTACCTC 540
 CCTGGTGAAA TAACCGACCT TTGCAACTG GCCCGCATAC CCACTCTCAT GGCATTTGAG 600
 CGGGTGCCCTG AACCCGTGCC TGCTCAGAC ACATATGTGC CCTACGTTGC CGTCCCACAC 660
 CAGTTCGATG ACAGGCCTCT CATCTCCTTC CCGATCACCC TTTCAGATCC CGTCTATCAG 720
 AACACCCCTG TTGGGCCCAT CAGTTCAAAT TCGCCAATT ACCGTGGGTG TATCCAAATC 780
 ACTCTGACAT TTTGTGACC CATGATGGCG AGAGGGAAAT TCCTGCTCTC GTATTCTCCC 840
 CCAATGGAA CGCAACCACA GACTCTTTCC GAAGCTATGC AGTGCACATA CTCTATTGG 900
 GACATAGGCT TGAATCTAG TTGGACCTTC GTCGTCCCCT ACATCTCGCC CAGTGACTAC 960
 CGTGAAATC GAGCCATTAC CAACTCGGTT TACTCCGCTG ATGGTTGGTT TAGCCTGCAC 1020
 AAGTTGACCA AAATTACTCT ACCACCTGAC TGTCGCAAA GTCCCTGCAT TCTCTTTTTC 1080
 GCTTCTGCTG GTGAGGATTA CACTCTCCGT CTCGCCGTTG ATTGTAATCC TTCCTATGTG 1140
 TTCCACTCCA CCGACAACGC CGAGACCGGG GTTATTGAGG CGGGTAACAC TGACACCGAT 1200
 TTCTCTGGTG AACTGGCGGC TCCTGGCCCT AACCACACTA ATGTCAAGTT CCTGTTTGAT 1260
 CGATCTCGAT TATTGAATGT AATCAAGGTA CTGGAGAAGG ACGCCGTTTT CCCCCGCCCT 1320
 TTCCCTACAC AAGAAGGTGC GCAGCAGGAT GATGGTTACT TTTGCTTCT GACCCCCGCG 1380
 CCAACAGTCG CTTCCCGACC CGCCACTCGT TTCGGCCTGT ACGCCAATCC GTCCGGCAGT 1440
 GGTGTTCTTG CTAACACTTC ACTGGACTTC AATTTTATA GCTTGGCCTG TTTCACTTAC 1500

도면6b

TTTAGATCGG ACCTTGAGGT TACGGTGGTC TCACTAGAGC CGGATCTGGA ATTTGCTGTA 1560
GGGTGGTTTC CTTCTGGCAG TGAATACCAG GCTTCCAGCT TTGTCTACGA CCAGCTGCAT 1620
GTGCCCTTCC ACTTTACTGG GCGCACTCCC CCGCTTTTCG CTAGCAAGGG TGGGAAGGTA 1680
TCTTTCGTGC TCCCTTGGAA CTCTGTCTCG TCTGTGCTCC CCGTGCCTG GGGGGGGGCT 1740
TCCAAGCTCT CTTCTGCTAC GCGGGGTCTA CCGGCGCATG CTGATTGGGG GACTATTTAC 1800
GCCTTTGTCC CCCGTCCTAA TGAGAAGAAA AGCACCGCTG TAAACACGT GGCCGTGTAC 1860
ATTCGGTACA AGAACGCACG TGCCTGGTGC CCCAGCATGC TTCCCTTTTCG CAGCTACAAG 1920
CAGAAGATGC TGATGCAATC TGGCGATATC GAGACCAATC CTGGTCTGTC TTCTGACAAC 1980
CCAATTTTGG AGTTTCTTGA AGCAGAAAAT GATCTAGTCA CTCTGGCCTC TCTCTGGAAG 2040
ATGGTGCACCT CTGTTCAACA GACCTGGAGA AAGTATGTGA AGAACGATGA TTTTGGGCC 2100
AATTTACTCA GCGAGCTAGT GGGGAAGGC TCTGTGCTCC TGGCCGCCAC GCTATCCAAC 2160
CAAGCTTCAG TAAAGGCTCT TTTGGGCCTG CACTTTCTCT CTCGGGGGCT CAATTACACT 2220
GACTTTTACT CTTTACTGAT AGAGAAATGC TCTAGTTTCT TTACCGTAGA ACCACCTCCT 2280
CCACCAGCTG AAAACCTGAT GACCAAGCCC TCAGTGAAGT CGAAATTCG AAAACTGTTT 2340
AAGATGCAAG GACCCATGGA CAAAGTCAA GACTGGAACC AAATAGCTGC CGGCTTGAAG 2400
AATTTTCAAT TTGTTCTGTA CCTAGTCAA GAGGTGGTGC ATTGGCTGCA GGCCTGGATC 2460
AACAAAGAGA AAGCCAGCCC TGTCTCCAG TACCAGTTGG AGATGAAGAA GCTCGGGCCT 2520
GTGGCCTTGG CTCATGACGC TTTCATGGCT GGTTCGGGC CCCCTCTTAG CGACGACCAG 2580
ATTGAATACC TCCAGAACCT CAAATCTCTT GCCCTAACAC TGGGAAGAC TAATTTGGCC 2640
CAAAGTCTCA CCACTATGAT CAATGCCAAA CAAAGTTTCA CCCAACGAGT TGAACCGTT 2700
GTGGTGGTCC TTAGAGGCAA GCCGGGATGC GGCAAGGGCT TGGCCTCTAC GTTGATTGCC 2760
CAGGCTGTGT CCAAGCGCCT CTATGGCTCC CAAAGTGTAT ATTCTCTTCC CCCAGATCCA 2820
GATTTCTTCG ATGGATACAA AGGACAGTTC GTGACCTTGA TGGATGATT GGGACAAAAC 2880
CCGGATGGAC AAGATTTCCT CACCTTTTGT CAGATGGTGT CGACCGCCA ATTTCTCCCC 2940
AACATGGCGG ACCTTGCAAG GAAAGGGCGT CCCTTTACCT CCAATCTCAT CATTGCAACT 3000

도면6c

ACAAATCTCC CCCACTTCAG TCCTGTCACC ATTGCTGATC CTTCTGCAGT CTCTCGCCGT 3060
 ATCAACTACG ATCTGACTCT AGAAGTATCT GAGGCCTACA AGAAACACAC ACGGCTGAAT 3120
 TTTGACTTGG CTTTCAGGCG CACAGACGCC CCCCCCATTT ATCCTTTTGC TGCCCATGTG 3180
 CCCTTTGTGG ACGTAGCTGT GCGCTTCAAA AATGGTCACC AGAATTTTAA TCTCCTAGAG 3240
 TTGGTCGATT CCATTTGTAC AGACATTCGA GCCAAGCAAC AAGGTGCCCG AAACATGCAG 3300
 ACTCTGGTTC TACAGAGCCC CAACGAGAAT GATGACACCC CCGTCGACGA GCGGTGGGT 3360
 AGAGTTCTCT CCCCCGCTGC GGTGATGAG GCGCTTGTG ACCTCACTCC AGAGGCCGAC 3420
 CCGGTTGGCC GTTTGGCTAT TCTTGCCAAG CTAGGTCTTG CCCTAGCTGC GGTCAACCCCT 3480
 GGTCTGATAA TCTTGCGAGT GGGACTCTAC AGGTACTTCT CTGGCTCTGA TGCAGACCAA 3540
 GAAGAAACAG AAAGTGAGGG ATCTGTCAAG GCACCCAGGA GCGAAAATGC TTATGACGCG 3600
 CCGAAGAAAA ACTCTAAGCC CCCTGGAGCA CTCTCTCTCA TGGAAATGCA ACAGCCCAAC 3660
 GTGGACATGG GCTTTGAGGC TCGGTCGCT AAGAAAGTGG TCGTCCCAT TACCTTCATG 3720
 GTTCCCAACA GACCTTCTGG GCTTACACAG TCCGCTCTTC TGGTGACCGG CCGGACCTTC 3780
 CTAATCAATG AACATACATG GTCCAATCCC TCCTGGACCA GCTTCACAAT CCGCGGTGAG 3840
 GTACACACTC GTGATGAGCC CTTCCAAACG GTTCATTTCA CTCACCACGG TATTCCCACA 3900
 GATCTGATGA TGGTACGTCT CGGACCGGGC AATTCTTTCC CTAACAATCT AGACAAGTTT 3960
 GGACTTGACC AGATGCCGGC ACGCAACTCC CGTGTGGTTG GCGTTTCGTC CAGTTACGGA 4020
 AACTTCTTCT TCTCTGGAAA TTTCCTCGGA TTTGTTGATT CCGTCACCTC TGAACAAGGA 4080
 ACTTACGCAA GACTCTTAG GTACAGGGTG ACGACCTACA AAGGATGGTG CGGCTCGGCC 4140
 CTGGTCTGTG AGGCCGGTGG CGTCCGACGC ATCATTGGCC TGCAATCTGC TGGCGCCGCC 4200
 GGTATCGCGC CCGGGACCTA TATCTCAAAA TTAGGACTAA TCAAAGCCCT GAAACACCTC 4260
 GGTGAACCTT TGGCCACAAT GCAAGGACTG ATGACTGAAT TAGAGCCTGG AATCACCGTA 4320
 CATGTACCCC GGAAATCCAA ATTGAGAAAG ACGACCGCAC ACGCGGTGTA CAAACCGGAG 4380
 TTTGAGCCTG CTGTGTTGTC AAAATTTGAT CCCAGACTGA ACAAGGATGT TGACTTGGAT 4440
 GAAGTAATTT GGTCTAAACA CACTGCCAAT GTCCCTTACC AACCTCCTT GTTCTACACA 4500

도면6d

TACATGTCAG AGTACGCTCA TCGAGTCTTC TCCTTCTTGG GGAAAGACAA TGACATTCTG 4560
 ACCGTCAAAG AAGCAATTCT GGGCATCCCC GGAAGTAGACC CCATGGATCC CCACACAGCT 4620
 CCGGTCTGCT CTTACGCCAT CAACGGCCCTT CGACGTACTG ATCTCGTCGA TTTTGTGAAC 4680
 GGTACAGTAG ATGCGGCGCT GGCTGTACAA ATCCAGAAAT TCTTAGACGG TGAAGTACTCT 4740
 GACCATGTCT TCCAAACTTT TCTGAAAGAT GAGATCAGAC CCTCAGAGAA AGTCCGAGCG 4800
 GGAAAAACCC GCATTGTTGA TGTGCCCTCC CTGGCGCATT GCATTGTGGG CAGAATGTTG 4860
 CTTGGGCGCT TTGCTGCCAA GTTTCAATCC CATCCTGGCT TTCTCCTCGG CTCTGCTATC 4920
 GGGTCTGACC CTGATGTTTT CTGGACCGTC ATAGGGGCTC AACTCGAGGG GAGAAAGAAC 4980
 ACGTATGACG TGGACTACAG TGCCTTTGAC TCTTCACACG GCACTGGCTC CTTGAGGCT 5040
 CTCATCTCTC ACTTTTTCAC CGTGGACAAT GGTTTTAGCC CTGCGCTGGG ACCGTATCTC 5100
 AGATCCCTGG CTGTCTCGGT GCACGCTTAC GGCAGCGCTC GCATCAAGAT TACCGGTGGC 5160
 CTCCCTCCG GTGTGCGCGC GACCAGCCTG CTGAACACAG TGCTCAACAA TGTGATCATC 5220
 AGGACTGCTC TGGCAATTGAC TTACAAGGAA TTTGAGTATG ACACGGTTGA TATCATCGCC 5280
 TACGGTGACG ACCTTCTGGT TGGCACGGAT TACGATCTGG ACTTCAATGA GGTGGCACGA 5340
 CGCGCTGCCA AGTTGGGGTA TAAGATGACT CCTGCCAACA AGGGTTCTGT CTTCCCTCCG 5400
 ACTTCCTCTC TTTCCGATGC TGTTTTCTA AAGCGCAAAT TCGTCCAAA CAACGACGGC 5460
 TTATACAAAC CAGTTATGGA TTTAAGAAT TTGAAGCCA TGCTCTCCTA CTTCAAACCA 5520
 GGAACACTAC TCGAGAAGCT GCAATCTGTT TCTATGTTGG CTCAACATTC TGGAAAAGAA 5580
 GAATATGATA GATTGATGCA CCCCTTCGCT GACTACGGTG CCGTACCAGG TCACGAGTAC 5640
 CTGCAGGCAA GATGGAGGGC CTTGTTGACG TGACCCAGAT AGCCCAAGGC GCTTCGGTGC 5700
 TGCCGCGGAT TCTGGGAGAA CTCAGTCGGA ACAGAAAAA AAAAAAAAAA AA 5752
 (서열 번호 :1)

도면7a

XLAHHGNKKS LQELNEEQWV EMSDDYRTGK NMFQSLGTY YRPPNWTWGP NFINPYQVTV 60
 FPHQILNART STSVDINVPY IGETPTQSSE TQNSWTLVLM VLVPLDYKEG ATTDPEITFS 120
 VRPTSPYFNG LRNRYTAGTD EEQGGPIPTAP RENSLMFLST LPDDTVPAYG NVRTPPVNYL 180
 PGEITDLLQL ARIPTLMAFE RVPEVPASD TYVPYVAVPT QFDDRPLISF PITLSDPVYQ 240
 NTLVGAISSN FANYRGCIQI TLTFCGPMMA RGKFLLSYSP FNGTQPQTLS EAMQCTYSIW 300
 DIGLNSSWTF VVPYISPSDY RETRAITNSV YSADGWFSLH KLTKITLPPD CPQSPCILFF 360
 ASAGEDYTLR LPVDCNPSYV FHSTDNAETG VIEAGNTDTD FSGELAAPGP NHTNVKFLFD 420
 RSRLNLNVIK LEKDAVFRP FPTQEGAQOD DGYFCLLTPR PTVASRPATR FGLYANPSGS 480
 GVLANTS LDF NFYSLACFTY FRSDLEVTVV SLEPDLEFAV GWFPSEYQ ASSFVYDQLH 540
 VPFHFTGRTP RAFASKGGKV SFVLPWNSVS SVLPVRWGGA SKLSSATRGL PAHADWGTIY 600
 AFVPRPNEKK STAVKHVAVY IRYKNARAWC PSMLPFRSYK QKMLMQSGDI ETNPGPASDN 660
 FILEFLEAEN DLVTLASLWK MVHSVQQTWR KYVKNDDFWP NLLSELVGEV SVALAATLSN 720
 QASVKALLGL HFLSRGLNYT DFYSLLEK C SSFFTVEPPP PPAENLMTKP SVKSKFRKLF 780
 KMQGPMDKVK DWNQIAAGLK NFQFVRDLVK EVVDWLQAWI NKEKASPVLO YQLEMKKLGP 840
 VALAHD AFMA GSGPPLSDQ IEYLQNLKSL ALTGLKTNLA QSLTTMINAK QSSAQRVEPV 900
 VVVLRGKPGC KGKLASTLIA QAVSKRLYGS QSVYSLPPDP DFFDGYKGQF VILMDDLQON 960
 PDGQDFSTFC QMVSTAQFLP NMADLAEKGR PFTSNLIAT TNLPHFSVPT IADPSAVSRR 1020
 INYDLTLEVS EAYKKHTRLN FDLAFRRDTA PPIYPFAAHV PFVDVAVRFK NGHQNFNLE 1080
 LVDSICTDIR AKQQGARNMQ TLVLQSPNEN DDTFVDEALG RVLSPAAVDE ALVDLTPEAD 1140
 PVGRLLAILAK LGLALAAVTP GLIILAVGLY RYFSGSDADQ EETSEGSVK APRSENAYDG 1200

도면7b

PKKNSKPFGA LSLMEMQQPN VDMGFEEAVA KKVVPITFM VPNRPSGLTQ SALLVTGRTF 1260
 LINEHTWSNP SWTSFTIRGE VHTRDEPPQT VHFTHHGIP T DLMVRLGPG NSFPNNLDKF 1320
 GLDQMPARNS RVVGVSSSYG NFFFSGNFLG FVDSVTSEQG TYARLFYRVR TTYKGWCGSA 1380
 LVCEAGGVRR IIGLHSAGAA GIGAGTYISK LGLIKALKHL GEPLATMQGL MTELEPGITV 1440
 HVPRKSKLRK TTAHAVYKPE FEPAVLSKFD PRLNKDVLDD EVIWSKHTAN VPYQPPLFYT 1500
 YMSEYHRVF SFLGKNDIL TVKRAILGIP GLDFMDPHTA PGLPYAINGL RRTDLVDFVN 1560
 GTVDAALAVQ IQKFLDGDYS DHVFQTFLLD EIRPSEKVR A GKTRIVDVPS LAHCIVGRML 1620
 LGRFAAKFQS HPGFLLGSAI GSDEDFVFWTV IGAQLEGRKN TYDVEDYSAFD SSHGTGSFEA 1680
 LISHFTVDN GFSALGPYL RSLAVSVHAY GERRIKITGG LPSCAATSL LNTVLNNVII 1740
 RTALALTYKE FEYDVTVDIA YGDDLLVGT D YDLDFNEVAR RAAKLGKMT PANKGSVFPF 1800
 TSSLSDAVFL KRKFVQNNNG LYKPVMDLKN LEAMLSYFKP GTLLEKLQSV SMLAQHSGKE 1860
 EYDRLMHPFA DYGAVPSHEY LQARWRALPD * (서열 번호 :2) 1890

도면8

CTAGCCCACC ATGGCAACAA GAAGAGCTTA CAGGAGCTGA ATGAAGAACA GTGGGTGGAA 60
 ATGTCTGACG ATTACCGGAC CGGGAAAAAC ATGCCTTTTC AGTCTCTTGG CACATACTAT 120
 CGGCCCCCTA ACTGGACTTG GGGTCCCAAT TTCATCAACC CCTATCAAGT AACGGTTTTC 180
 CCACACCAAA TTCTGAACGC GAGAACCTCT ACCTCGGTAG ACATAAACGT CCCATACATC 240
 GGGGAGACCC CCACGCAATC CTCAGAGACA CAGAACTCCT GGACCCCTCT CGTTATGGTG 300
 CTCGTTCCCC TAGACTATAA GGAAGGAGCC ACAACTGACC CAGAAATTAC ATTTTCTGTA 360
 AGGCCTACAA GTCCCTACTT CAATGGGCTT CGCAACCGCT ACACGGCCGG GACGGACGAA 420
 GAACAG (서열 번호 :3) 426

도면9

LAHHGNKSL QELNEEQWE MSDDYRTGKN MPFQSLGTY RPPNWTWGP FINPYQVTVF 60
 PHQILNARTS TSVGINVPYI GETPTQSSET QNSWTLVMV LVPLDYKEGA TTDPEITFSV 120
 RPTSPYFNGL RNRYTAGTDE EQ (서열 번호 :4) 142

도면10

GGGCCCATTC CTACGGCACC CAGAGAAAAT TCGCTTATGT TTCTCTCAAC CCTCCCTGAC 60
 GACACTGTCC CTGCTTACGG GAATGTGCGT ACCCCTCCTG TCAATTACCT CCCTGGTGAA 120
 ATAACCGACC TTTTGCAACT GGCCCGCATA CCCACTCTCA TGGCATTGGA GCGGGTGCCT 180
 GAACCCGTGC CTGCTCAGA CACATATGTG CCCTACGTG CCGTTCCAC CAGTTCGAT 240
 GACAGGCCTC TCATCTCCTT CCCGATCACC CTTTCAGATC CCGTCTATCA GAACACCCTG 300
 GTTGGCGCCA TCAGTTCAA TTTGCGCAAT TACCGTGGGT GTATCCAAAT CACTCTGACA 360
 TTTTGTGGAC CCATGATGGC GAGAGGGAAA TTCCTGCTCT CGTATTCTCC CCCAAATGGA 420
 ACGCAACCAC AGACTCTTTC CGAAGCTATG CAGTGACAT ACTCTATTTG GGACATAGGC 480
 TTGAATCTA GTTGGACCTT CGTCGTCCCC TACATCTCGC CCAGTGACTA CCGTGAACT 540
 CGAGCCATTA CCAACTCGGT TTAATCCGCT GATGTTGGT TTAGCCTGCA CAAGTTGACC 600
 AAAATTACTC TACCACCTGA CTGTCCGAA AGTCCCTGCA TTCTCTTTT CGCTTCTGCT 660
 GGTGAGGATT AACTCTCCG TCTCCCCGT GATTGTAATC CTTCTATGT GTTCCAC 717
 (서열 번호 :5)

도면11

GPIPTAPREN SLMFLSTLPD DTVPAYGNVR TPPVNYLPGI ITDLLQLARI PTLMAFERVP 60
 EPVPASDTYV PYVAVPTQFD DRPLISFPIT LSDPVYQNTL VGAISSNFAN YRGCIQITLT 120
 FCGPMMARGK FLLSYSPPNG TQPQTLSEAM QCTYSIWDIG LNSSWTFVVP YISPSDYRET 180
 RAITNSVYSA DGWFSLHKLT KITLPPDCPQ SPCILFFASA GEDYTLRLPV DCNPSYVFH 239
 (서열 번호 :6)

도면12

TCCACCGACA ACGCCGAGAC CGGGGTTATT GAGGCGGGTA ACACTGACAC CGATTCTCT 60
 GGTGAACCTGG CGGCTCCTGG CCCTAACAC ACTAATGTCA AGTTCTCTGT TGATCGATCT 120
 CGATTATTGA ATGTAATCAA GGTACTGGAG AAGGACGCCG TTTTCCCCCG CCCTTTCCCT 180
 ACACAAGAAG GTGCGCAGCA GGATGATGGT TACTTTTGTC TTCTGACCCC CCGCCCAACA 240
 GTGCTTCCCC GACCCGCCAC TCGTTTCGGC CTGTACGCCA ATCCGTCGGG CAGTGGTGT 300
 CTTGCTAACA CTTCACTGGA CTTCAATTTT TATAGCTTGG CCTGTTTAC TTACTTTAGA 360
 TCGGACCTTG AGGTTACGGT GGTCTCACTA GAGCCGGATC TGGAATTTGC TGTAGGGTGG 420
 TTTCTTCTG GCAGTGAATA CCAGGCTTCC AGCTTTGTCT ACGACCACT GCATGTGCCC 480
 TTCCACTTTA CTGGGCGCAC TCCCGCGCT TTCGCTAGCA AGGGTGGGAA GGTATCTTTC 540
 GTGCTCCCTT GGAACCTGT CTGCTCTGT CTCCCGTGC GCTGGGGGGG GGCTTCCAAG 600
 CTCTCTTCTG CTACGCGGGG TCTACCGCG CATGCTGATT GGGGGACTAT TTACGCCCTT 660
 GTCCCCCGTC CTAATGAGAA GAAAAGCACC GCTGTAAAC ACGTGGCCGT GTACATTCGG 720
 TACAAGAACG CACGTGCTG GTGCCCCAGC ATGCTTCCCT TTCGCAGCTA CAAGCAG 777
 (서열 번호 :7)

도면13

STDNAETGVI EAGNTTDDFS GELAAPGNH TNVIFLFDRL RLLNVIKVLE KDAVFPRPFP 60
 TQEGAQQDDG YFCLLTFRPT VASRPATRF LYANPSGSGV LANTSLDFNF YSLACFTYFR 120
 SDLEVTVVSLE EPLLEFAVGW FPGSEYQAS SFVYDQLHVP FHFTGRTPRA FASKGGKVSF 180
 VLPWNSVSSV LPVRWGGASK LSSATRGLEA HADWGTIYAF VPRPNEKKST AVKHVAVYIR 240
 YKNARAWCPN MLPPRSYKQ (서열 번호 :8) 259

도면14

AAGATGCTGA TGCAATCTGG CGATATCGAG ACCAATCCTG GT (서열 번호 :9)

도면15

KMLMQSGDIE TNPG (서열 번호 :10)

도면16

CCTGCTTCTG ACAACCCAAT TTTGGAGTTT CTTGAAGCAG AAAATGATCT AGTCACTCTG 60
 GCCTCTCTCT GGAAGATGGT GCACTCTGTT CAACAGACCT GGAGAAAGTA TGTGAAGAAC 120
 GATGATTTTT GGGCCAATTT ACTCAGCGAG CTAGTGGGGG AAGGCTCTGT CGCCTTGGCC 180
 GCCACGCTAT CCAACCAAGC TTCAGTAAAG GCTCTTTTGG GCCTGCACTT TCTCTCTCGG 240
 GGGCTCAATT ACACTGACTT TTAATCTTTA CTGATAGAGA AATGCTCTAG TTTCTTTTACC 300
 GTAGAACCAC CTCCTCCACC AGCTGAAAAC CTGATGACCA AGCCCTCAGT GAAGTCGAAA 360
 TTCCGAAAAC TGTTTAAGAT GCAA (서열 번호 :11) 384

도면17

PASDNFILEF LEAENDLVTL ASLWKMVHSV QQTRKYVKN DDFWPNLLSE LVGEGSVALA 60
 ATLSNQASVK ALLGLHFLSR GLNYTDFYSL LIEKCSSFFT VEPPPPPAEN LMTKPSVKSK 120
 FRKLFXMQ (서열 번호 :12) 128

도면18

GGACCCATGG ACBAAGTCAA AGACTGGAAC CAAATAGCTG COGGCTTGAA GAATTTTCAA 60
 TTTGTTCTGT ACCTAGTCAA AGAGGTGGTC GATTGGCTGC AGGCCTGGAT CAACAAAGAG 120
 AAAGCCAGCC CTGTCTCTCA GTACCAGTTG GAGATGAAGA AGCTCGGGCC TGTGGCCTTG 180
 GCTCATGACG CTTTCATGGC TGGTTCCGGG CCCCCCTCTA GCGACGACCA GATTGAATAC 240
 CTCCAGAACC TCAAATCTCT TGCCCTAACA CTGGGGAAGA CTAATTTGGC CCAAAGTCTC 300
 ACCACTATGA TCAATGCCAA ACAAAGTTCA GCCCAACGAG TTGAACCCGT TGTGGTGGTC 360
 CTTAGAGGCA AGCCGGGATG CGGCAAGGGC TTGGCCTCTA CGTTGATTGC CCAGGCTGTG 420
 TCCAAGCGCC TCTATGGCTC CCAAAGTGTA TATTCTCTTC CCCCAGATCC AGATTTCTTC 480
 GATGGATACA AAGGACAGTT CGTGACCTTG ATGGATGATT TGGGACAAAA CCCGGATGGA 540
 CAAGATTTC CCACCTTTTG TCAGATGGTG TCGACCGCCC AATTTCTCCC CAACATGGCG 600
 GACCTTGCAG AGAAAGGGCG TCCCTTTACC TCCAATCTCA TCATTGCAAC TACAAATCTC 660
 CCCCCTTCA GTCTGTCTAC CATTGCTGAT CCTTCTGCAG TCTCTCGCG TATCAACTAC 720
 GATCTGACTC TAGAAGTATC TGAGGCTTAC AAGAAACACA CACGGCTGAA TTTTGACTTG 780
 GCTTTTCAGG GCACAGACGC CCCCCCAT TATCCTTTTG CTGCCCATGT GCCCTTTGTG 840
 GACGTAGCTG TGCCTTCAA AAATGGTCAC CAGAATTTA ATCTCCTAGA GTTGGTCGAT 900
 TCCATTTGTA CAGACATTCG AGCCAAGCAA CAAGGTGCCC GAAACATGCA GACTCTGGTT 960
 CTACAG (서열 번호 :13) 966

도면19

GPMDKVKDWN QIAAGLKNFQ FVRDLVKEVV DWLQAWINKE KASPVLYQYL EMKKLGFVAL 60
 AHDAFMAGSG PPLSDDQIEY LQNLKSLALT LGKTNLAQSL TTMINAKQSS AQRVEPVVVV 120
 LRKPGCGKG LASTLIAQAV SKRLYGSQSV YSLPPDPDFD DGYKGQFVTL MDDLQONPDG 180
 QDFSTFCQMV STAQFLNMA DLAEKGRFFT SNLIATITNL PHFSPVTIAD PSAVSRIRIN 240
 DLTLEVSEAY KKHTRLNFDL AFRRTDAPPI YPFAAHVPFV DVAVRFKNGH QNFNLLELVD 300
 SICTDIRAKQ QGARNMQTLV LQ (서열 번호 :14) 322

도면20

AGCCCCAACG AGAATGATGA CACCCCCGTC GACGAGGCGT TGGGTAGAGT TCTCTCCCC 60
GCTGCGGTCTG ATGAGGCGCT TGTCGACCTC ACTCCAGAGG CCGACCCGGT TGGCCGTTTG 120
GCTATTCTTG CCAAGCTAGG TCTTGCCCTA GCTGCGGTCA CCCCTGGTCT GATAATCTTG 180
GCAGTGGGAC TCTACAGGTA CTCTCTGGC TCTGATGCAG ACCAAGAAGA AACAGAAAGT 240
GAGGGATCTG TCAAGGCACC CAGGAGCGAA (서열 번호 :15) 270

도면21

SPNENDTFV DEALGRVLS AAVDEALVDL TPEADPVGRL AILAKLGLAL AAVTPGLIIL 60
AVGLYRYFSG SDADQETES EGSVKAPRSE (서열 번호 :16) 90

도면22

AATGCTTATG ACGGCCCGAA GAAAACTCT AAGCCCCCTG GAGCACTCTC TCTCATGGAA 60
ATGCAA (서열 번호 :17) 66

도면23

NAYDGPKNKS KPPGALSME MQ (서열 번호 :18)

도면24

CAGCCCAACG TGGACATGG CTTGAGGCT GCGGTCGCTA AGAAAGTGGT CGTCCCCATT 60
ACCTTCATGG TTCCCAACAG ACCTTCTGGG CTTACACAGT CCGCTCTTCT GGTGACCGGC 120
CGGACCTTCC TAATCAATGA ACATACATGG TCCAATCCCT CCTGGACCAG CTTACAATC 180
CGCGGTGAGG TACACACTCG TGATGAGCCC TTCCAAACGG TTCATTTCAC TCACCACGGT 240
ATTCCACAG ATCTGATGAT GGTACGTCTC GGACCGGCA ATTCTTTCCC TAACAATCTA 300
GACAAGTTTG GACTTGACCA GATGCCGSCA CGCAACTCCC GTGTGGTTGG CGTTTCGTCC 360
AGTTACGGAA ACTTCTTCTT CTCTGAAAT TTCTCGGAT TTGTTGATTC CGTCACCTCT 420
GAACAAGGAA CTTACGCAAG ACTCTTTAGG TACAGGTGA CGACCTACAA AGGATGGTGC 480
GGCTCGGCCC TGCTCTGTGA GGCCGGTGGC GTCCGACGCA TCATTGGCCT GCATTCTGCT 540
GGCGCCGCCG GTATCGGCGC CGGACCTAT ATCTCAAAAT TAGGACTAAT CAAAGCCCTG 600
AAACACCTCG GTGAACCTTT GGCCACAATG CAA (서열 번호 :19) 633

도면25

QPNVDMGFEA AVAKKVVVPI TFMVFNRP SG LTQSALLVTG RTFLINEHTW SNPSWTSFTI 60
RGEVHTRDEP FQTVHFTHHG IPTDLMVRL GPGNSFPNNL DKFGLDQMPA RNSRVVGVSS 120
SYGNFFFSGN FLGPFVDSVTs EQGTYARLPR YRVTTYKGWC GSALVCEAGG VVRIIGLHSA 180
GAAGIGAGTY ISKLGLIKAL KHLGEPLATM Q (서열 번호 :20) 211

도면26

```

GGACTGATGA CTGAATTAGA GCCTGGAATC ACCGTACATG TACCCCGGAA ATCCAAATTG 60
AGAAAGACGA CCGCACACGC GGTGTACAAA CCGGAGTTTG AGCCTGCTGT GTTGTCAAAA 120
TTTGATCCCA GACTGAACAA GGATGTTGAC TTGGATGAAG TAATTTGGTC TAAACACACT 180
GCCAATGTCC CTTACCAACC TCCTTTGTTC TACACATACA TGTGAGAGTA CGCTCATCGA 240
GCTTCTCCTT TCTTGGGGAA AGACAATGAC ATTCTGACCG TCAAAGAAGC AATTCTGGGC 300
ATCCCGGAC TAGACCCCAT GGATCCCCAC ACAGCTCCGG GTCTGCCTTA CGCCATCAAC 360
GGCCTTCGAC GTACTGATCT CGTCGATTTT GTGAACGGTA CAGTAGATGC GGCCTGGCT 420
GTACAAATCC AGAAATTCCT AGACGGTGAC TACTCTGACC ATGTCTTCCA AACTTTTCTG 480
AAAGATGAGA TCAGACCCCT AGAGAAAGTC CGAGCGGGAA AAACCCGCAT TGTGATGTG 540
CCCTCCCTGG CGCATTGCAT TGTGGGCAGA ATGTTGCTTG GGCCTTTGCG TGCCAAAGTT 600
CAATCCCATC CTGGCTTTCT CCTCGGCTCT GCTATCGGGT CTGACCCTGA TGTTTTCTGG 660
ACCGTCATAG GGGCTCAACT CGAGGGGAGA AAGAACACGT ATGACGTGGA CTACAGTGCC 720
TTTGACTCTT CACACGGCAC TGGCTCCTTC GAGGCTCTCA TCTCTCACTT TTTCACCGTG 780
GACAATGGTT TTAGCCCTGC GCTGGGACCG TATCTCAGAT CCCTGGCTGT CTCGGTGCAC 840
GCTTACGGCG AGCGTCGCAT CAAGATTACC GGTGGCCTCC CCTCCGCTTG TGCCGCGACC 900
AGCCTGCTGA ACACAGTGCT CAACAATGTG ATCATCAGGA CTGCTCTGGC ATTGACTTAC 960
AAGGAATTG AGTATGACAC GGTGATATC ATCGCCTACG GTGACGACCT TCTGGTTGGC 1020
ACGGATTACG ATCTGGACTT CAATGAGGTG GCACGACGCG CTGCCAAGTT GGGGTATAAG 1080
ATGACTCCTG CCAACAAGGG TTCTGTCTTC CCTCCGACTT CCTCTCTTTC CGATGCTGTT 1140
TTTCTAAAGC GCAAAATCGT CCAAAACAAC GACGGCTTAT ACAAACCAGT TATGGATTTA 1200
AAGAATTGAG AAGCCATGCT CTCCTACTTC AAACCAGGAA CACTACTCGA GAAGCTGCAA 1260
TCTGTTTCTA TGTGGGCTCA ACATTCTGGA AAAGAAGAAT ATGATAGATT GATGCACCCC 1320
TTCGCTGACT ACGGTGCCGT ACCGAGTCAC GAGTACCTGC AGGCAAGATG GAGGGCCTTG 1380
TTCGACTGA (서열 번호 :21) 1389

```

도면27

```

GLMTELEPGI TVHVPRKSKL RKTTHAVYK PEFEPVLSK FDPRLNKDVD LDEVIWSKHT 60
ANVPYQPPLF YTYMSEYHR VFSFLGKND ILTVKEAILG IPGLDPMDFH TAPGLPYAIN 120
GLRRDLDVDF VNGTVDAALA VQIQKFLDGD YSDHVFQTFI KDEIRPSEKV RAGKTRIVDV 180
PSLAHCIVGR MLLGRFAAKF QSHPGFLLGS AIGSDPDVFW TVIGAQLEGR KNTYDVDSA 240
FDSSHGTGSF EALISHFFT V DNGFSPALGP YLRSLAVSVH AYGERRIKIT GGLPSGCAAT 300
SLNNTVLNNV IIRTALALTY KEFEYDTVDI IAYGDDLVLG TDYDLDFNEV ARRAAKLGK 360
MTPANKGSVF PPTSSLSDAV FLKRKFVQNN DGLYKPVMDL KNLEAMLSYF KPSTLLEKLQ 420
SVSMLAQHSG KEEYDRLMHP FADYGAVPSH EYLQARWRAL FD * (서열 번호 :22) 462

```

도면28a

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
210 220 230 240 250 260 270 280 290 300
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
310 320 330 340 350 360 370 380 390 400
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
410 420 430 440 450 460 470 480 490 500
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
510 520 530 540 550 560 570 580 590 600
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
610 620 630 640 650 660 670 680 690 700

도면28b

310 320 330 340 350 360 370 380 390 400
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
410 420 430 440 450 460 470 480 490 500
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
510 520 530 540 550 560 570 580 590 600
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
610 620 630 640 650 660 670 680 690 700
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
710 720 730 740 750 760 770 780 790 800
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
810 820 830 840 850 860 870 880 890 900
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000

도면28c

610 620 630 640 650 660 670 680 690 700
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
710 720 730 740 750 760 770 780 790 800
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
810 820 830 840 850 860 870 880 890 900
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000
SVU
ENCY-R
ENCY-P21
ENCY-B
ENCY-DA
ENCY-DD
ENCY-PV2
ENCY-Hengo
THRY/DA [H20301]
THRY/GDVI1 [H20542]
THRY/bsab386 [H46020]
TLY-H25910
VNEY/Siberia-55 [H94869]
1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100

도면 28c

[illegible]

도면28e

[illegible]

도면28f

1612 1622 1630 1644 1658 1669 1670 1683 1693 1700
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

1713 1725 1735 1744 1758 1765 1770 1782 1789 1800
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

1818 1828 1830 1844 1858 1865 1870 1884 1890 1900
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

도면28g

1913 1925 1930 1944 1958 1965 1970 1984 1990 2000
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

2013 2020 2030 2044 2058 2065 2070 2084 2090 2100
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

2113 2125 2130 2144 2158 2165 2170 2184 2190 2200
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

도면28h

2311 2320 2330 2340 2358 2365 2370 2384 2390 2400
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

2411 2420 2430 2440 2458 2465 2470 2484 2490 2500
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

2511 2520 2530 2540 2558 2565 2570 2584 2590 2600
SVF
ENCV-R
ENCV-FV21
ENCV-B
ENCV-Da
ENCV-Db
ENCV-FV2
ENCV-Hengo
THEV/DA [H20301]
THEV/GDT1 [H20562]
THEV/Seon386 [H16020]
TLV-H25910
THEV/Siberia-55 [H94869]

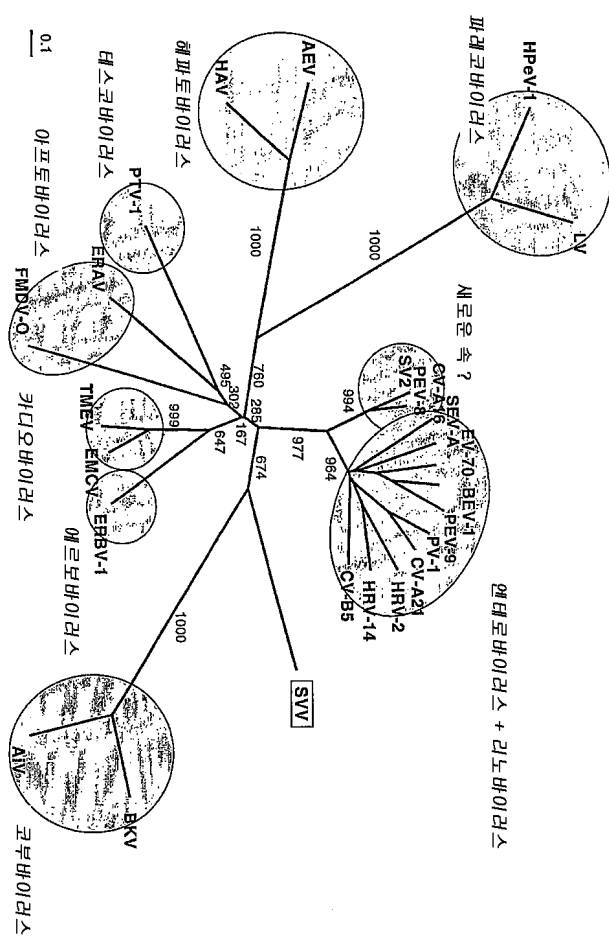
도면29

폴리펩티드	aa	예상 서열
L 리더	?	데이터 없음
VP4 (1A)	?	데이터 없음
VP2 (1B)	>142	LAHHGNNKSLQELNEEQWVEMSDDYRTGKNMPPQSLGTYRPPNWTWGFN FINPYQVTVFPHQILNARTSTSVINVPYIGETPTQSSETQNSWTLVWV LVPLDYKEGATTDPEITFSVRPTSPYPNGLRNRYTAGTDEEQ VP3 (1C) 239 GPIPTAPRENSLMFLSTLPDDTVPAYGNVTPPVNYLPGETDILLQLARI PTLMAFERVPEPVPASDTYVPYVAVPTQFDDRPLISFPITLSDPVYQNTL VGAISSNFANYRGCIQITLTFCGPMMARGKFLLSYSPNGTQPQTLSEAM QCTYSIWDIGLNSSWTFVVPYISPSDYRETRAITNSVYSADGWFLHKLIT KITLPPDCPQSPCILFFASAGEDYTLRLPVDNPSYVFH VP1 (1D) 259 STDNAETGVIEAGNTD'TDFSGELAAPGNHTNVKFLFDRSRLNVIKVL KDAVFPRPFTQEGAQQDDGYFCLLT'PRPTVASRPATRFGLYANPSGSGV LANTSIDFNFYSLACFTYFRSDLEVTVVSLEPDLEFAVGWFPSPGSEYQAS SFVYDQLHVPFHFTGRT'PRAFASKGKVSFVLPWNVS'VLPVRRGGASK LSSATRGLPAHADWGTIYAFVPRFNEKKSTAVKHVAVYIRYKNARAWCP MLFFRSYKQ 2A 14 KMLMQSGDIETNPG 2B 128 PASDNPIEFLEAENDLVTLASLWKMVHSVQQTWRKYVKNDDFWPNLLSE LVGEGSVALAATLSNQASVKALLGLHFLSRGLNYTDFYSLIEKCSSFFT VEPPPPPAENLMTKPSVKSKFRKLFKMQ 2C 322 GPMDKVKDWNQIAAGLKNFQFVRDLVKEVVDWLQAWINKEKASPVLYQYL EMKKLGPVALAHDADFAGSGPPLSDDQIEYLQNLKSLALTLGKTNLAQSL TTMINAQSSAQ'RV'PVVVL'RGKPGCGKGLASTLIAQAVSKRLYGSQSV YSLPPDPDFFDGYKGQFVTLMDL'LGQNP'GQDFSTFCQMVSTAQFLPNMA DLAEKGRPFTSNLIIATTNLPHFS'PV'TIADPSAVSRRIN'YDLTLE'VEAY KKHTRLNFDLAFRTDAPPIYFAAHVPFVDVAVRFKNGHQNFNLLLEVD SICTDIRAKQGGARNMQTLVLQ 3A 90 SPNENDDTPVDEALGRVLS'PA'VDEALVDLTPEADPVGR'LA'ILAKLGLAL AAVTPGLIIILAVGLYRYFSGSDADQEETSESGSVKAPRSE 3B (VPg) 22 NAYDGPKNKSPPGALSLEMQ 3C (pro) 211 QPNVDMGFEEAAVAKKVVPITFMV'PNR'PSGLTQSALLVTGRTFLINEHTW SNPSWTSFTIRGEVHTRDEFFQTVHFTTHGIPTDLMVRLGPGNSFPNNL DKFGLDQMPARNSRVVGVSSSYGNFFSGNFLGFVDSVTSQGT'YARLFR YRVTTYKGWCGSALVCEAGGVRRII'GLHS'AGAAGIGAGTYISKGLIKAL KHLGEPLATMQ 3D (pol) 462 GLMTELEPGITVHVPRKSKLRKTTAHAVYKPEFEP'AVLSK'FDPRLNKD'VD LDEVIWSKHTANVPYQPLFYTYMSEY'AH'RVFSFLGKDNDILT'VKEA'ILG IPGLDPMDPHTAPGLPYAINGLRRTDLVDFVNGTVDAALAVQIQKFLDGD YSDHVFQTFLKDEIRPSEKVRAGKTRIVDVPSLAHCIVGRMLLGRFAAKF QSHPGFLLGSAIGSDPDVFWTVIGAQL'EGR'KNTYD'VDYS'AFDSSHG'GTSF EALISHF'FTVDNGFSPALGPYLSLAVSVHAYGERRIKITGGLPSGCAAT SLINTVLNNVI'RTALALTYKEFEYD'TVDIIAYGDDLLVGT'DYDLD'FNEV ARRAAKLG'YKMT'PANKGSVFPPTSSLSDAVFLK'RK'FVQNN'DGLYK'PVMDL KNLEAMLSYFKPGTLL'EKLQSVSMLAQHSGKEEYDRLMHPFADYGA'VPSH EYLQARWRALFD

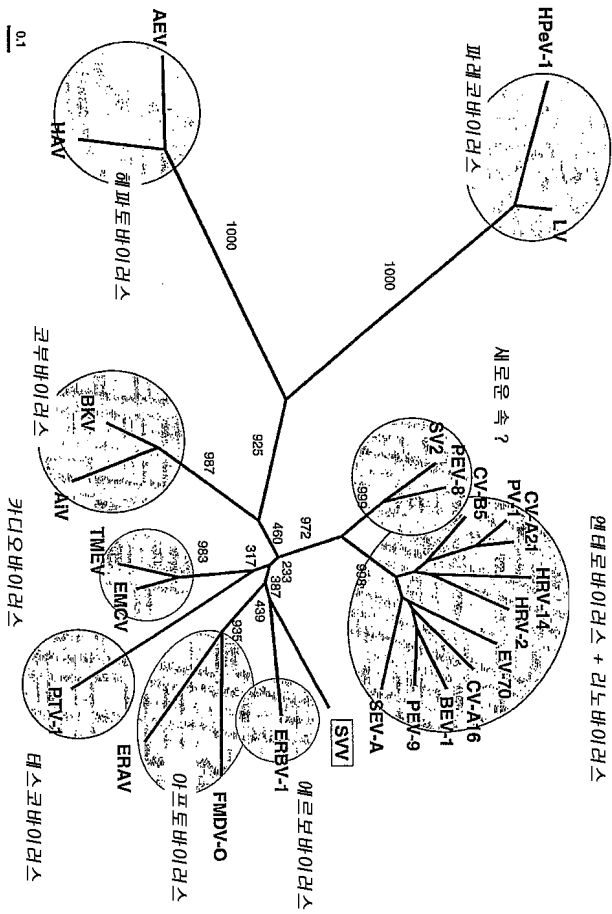
도면30

속	중	약어	설명
엔테로바이러스	폴리오바이러스 인간 엔테로바이러스 A 인간 엔테로바이러스 B 인간 엔테로바이러스 C 인간 엔테로바이러스 D 원숭이 엔테로바이러스 A 소 엔테로바이러스 돼지 엔테로바이러스 B	PV-1 CV-A16 CV-B5 CV-A21 EV-70 SEV-A BEV-1 PEV-9 HRV-2 HRV-14 SV2 PEV-8 EMCV TMEV	= 폴리오바이러스 1 = 콕사키바이러스 A16 = 콕사키바이러스 B5 = 콕사키바이러스 A21 = 엔테로바이러스 70 = 원숭이 엔테로바이러스 A1 = 소 엔테로바이러스 1 = 돼지 엔테로바이러스 9 = 인간 리노바이러스 2 = 인간 리노바이러스 14 = 원숭이 바이러스 2 = 돼지 엔테로바이러스 8 = 뇌심근염 바이러스 = 태일리 쥐 뇌척수염 바이러스
리노바이러스	인간 리노바이러스 A 인간 리노바이러스 B 아직 지정되지 않음 돼지 엔테로바이러스 A 뇌심근염 바이러스 태일로바이러스 ?	HRV-2 HRV-14 SV2 PEV-8 EMCV TMEV	= 인간 리노바이러스 2 = 인간 리노바이러스 14 = 원숭이 바이러스 2 = 돼지 엔테로바이러스 8 = 뇌심근염 바이러스 = 태일리 쥐 뇌척수염 바이러스
세로온 속?			
카디오바이러스			
아프토바이러스	구제역 바이러스 말 리니티스 A 바이러스 간염 A 바이러스 조류 뇌척수염 바이러스	SVV FMDV-O ERAV HAV AEV HPEV-1 LV	= 세네카 벨리 바이러스 = 구제역 바이러스 O = 말 리니티스 A 바이러스 = 간염 A 바이러스 = 조류 뇌척수염 바이러스 = 인간 파레코바이러스 1 = 폴란 바이러스
해파도바이러스	인간 파레코바이러스 폴란 바이러스 아이키 바이러스 소 코부바이러스 에르보바이러스 말 리니티스 B 바이러스 테스코바이러스	AEV HPEV-1 LV AIV BKV ERBV-1 PTV-1	= 폴란 바이러스 = 아이키 바이러스 = 소 코부바이러스 = 에르보바이러스 = 말 리니티스 B 바이러스 1 = 돼지 테스코바이러스 1

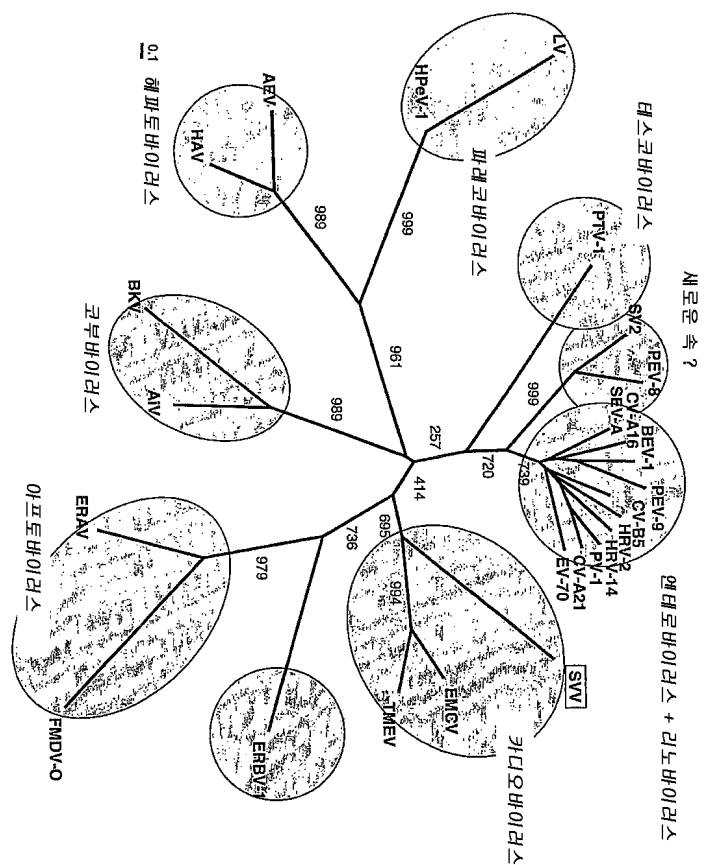
도면31



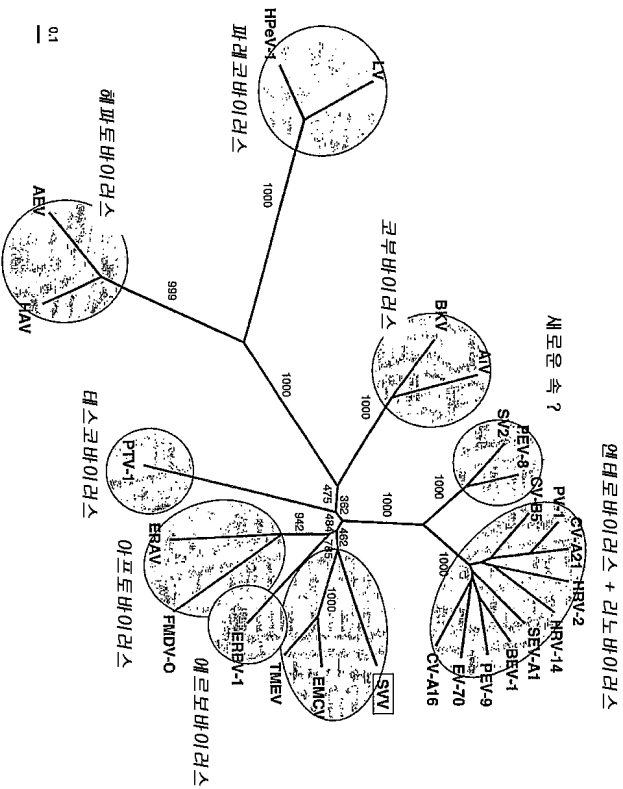
도면32



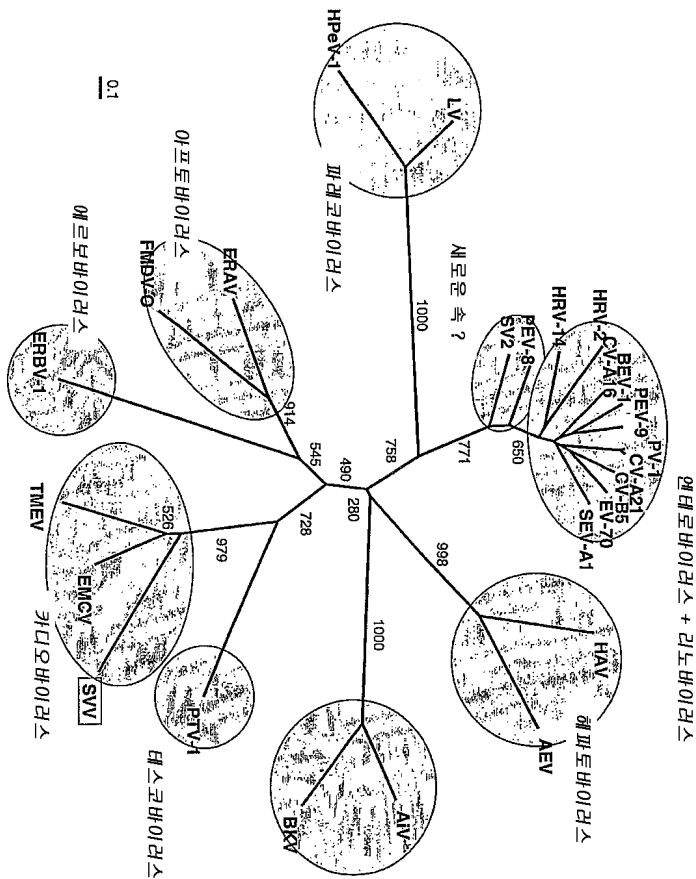
도면33



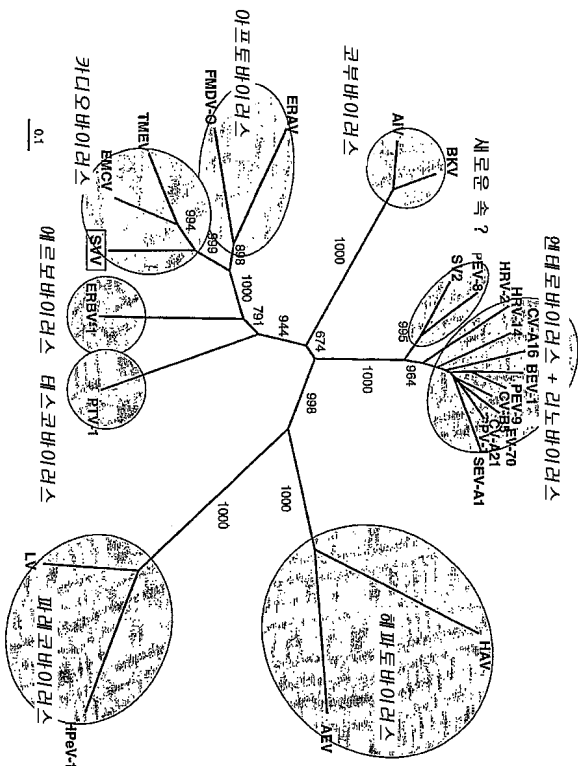
도면34



도면36



도면37



도면38

[illegible]

– 87 –

- 88 -

도면41

카드오버이러스			아프로바이러스			에트널 테스크			엔테로바이러스			리노바이러스			엔테로가			코부			해마로			퍼라크		
SVV	EMCV	TMEV	FMDV-O	ERAV	EBV	PTV-1	PV-1	CV-A21	CV-A16	CV-B5	EV-70	SEV-A	BEV-1	PEV-9	HRV-14	HRV-2	SV2	PEV-8	ANV	BKV	HAV	AEV	HPeV-1	LV		
100	34	38	26	27	30	22	23	23	22	24	22	24	21	22	22	21	25	24	22	22	15	15	14	12		
EMCV	34	100	59	25	28	31	25	22	21	22	24	22	23	22	21	23	24	25	21	21	15	16	15	14		
TMEV	38	59	100	27	29	30	24	23	22	24	21	21	22	22	22	22	24	26	24	24	15	15	14	14		
FMDV-O	26	25	27	100	33	27	20	21	20	20	20	22	19	18	22	19	22	23	17	19	13	12	13	12		
ERAV	27	28	29	33	100	32	23	21	20	17	23	19	20	20	20	21	25	25	22	20	16	15	13	15		
EBV	30	31	30	27	32	100	24	22	23	23	24	23	24	23	22	21	26	26	24	21	16	16	13	13		
PTV-1	22	25	24	20	23	24	100	19	20	19	20	22	19	22	19	19	20	20	20	20	15	13	13	14		
PV-1	23	22	23	21	21	22	19	100	69	39	50	40	44	39	44	43	29	30	18	22	14	14	11	11		
CV-A21	23	21	22	20	20	23	20	66	100	40	51	42	40	40	44	44	29	32	18	20	14	15	10	11		
CV-A16	22	22	24	21	17	23	20	39	40	100	46	46	49	40	40	40	33	32	19	20	12	11	11	11		
CV-B5	24	24	21	20	23	24	19	50	51	46	100	49	44	41	45	46	35	35	19	20	14	14	12	10		
EV-70	22	22	21	20	19	23	20	40	42	47	46	100	45	47	45	42	41	30	22	20	14	12	13	11		
SEV-A	24	23	22	22	20	24	22	44	42	46	44	45	100	46	41	41	32	33	21	21	12	12	12	11		
BEV-1	21	23	22	19	20	23	19	40	40	49	44	47	46	100	42	42	33	33	19	20	11	11	11	13		
PEV-9	22	22	22	18	20	22	22	39	40	46	41	45	48	56	100	41	32	32	18	20	12	10	12	10		
HRV-14	22	21	22	22	21	22	19	44	44	40	45	41	42	42	42	100	30	29	20	20	14	14	12	13		
HRV-2	21	23	22	19	21	21	19	43	44	40	46	41	41	42	42	47	100	30	20	20	14	12	11	12		
SV2	25	24	24	22	25	26	20	29	29	33	35	30	32	33	32	30	57	100	19	21	15	14	14	14		
PEV-8	24	25	26	23	25	26	20	30	32	32	35	32	33	33	32	30	57	100	18	22	16	15	14	13		
ANV	22	21	24	17	22	24	20	18	18	19	19	20	21	19	18	20	19	18	100	46	14	14	14	14		
BKV	22	21	24	19	20	21	20	22	20	20	20	21	20	20	20	20	21	22	46	100	13	15	13	13		
HAV	15	15	15	13	16	16	15	14	14	12	14	12	11	12	14	14	15	16	14	13	100	49	16	15		
AEV	15	16	15	12	15	16	13	14	15	11	14	12	11	10	14	12	14	14	15	14	49	100	18	17		
HPeV-1	14	15	14	13	13	15	13	11	10	11	12	13	12	11	12	12	11	14	14	13	16	18	100	50		
LV	12	14	14	12	15	13	14	11	11	10	11	11	11	10	13	10	12	14	13	13	15	17	50	100		

도면42

카드오버이더스		이프로비더스		에트비더스		엔티비더스		리노비더스		엔티비더스		크루		해파도		파레크								
SIV	EMCV	TMEV	FMDV-O	ERAV	ERBV	PTV-1	PV-1	CV-A21	CV-A16	CV-B5	EV-70	SEV-A	BEV-1	PEV-9	HRV-14	HRV-2	SV2	PEV-8	AV	BKV	HAV	AEV	HPeV-1	LV
100	41	39	35	34	35	32	29	28	30	29	30	26	26	26	29	27	26	25	23	24	27	25	20	21
EMCV	41	100	60	37	36	35	31	27	29	28	28	27	27	27	26	27	26	25	23	24	27	25	20	21
TMEV	39	60	100	36	38	35	31	28	26	26	29	26	25	24	27	26	29	25	23	23	26	25	20	21
FMDV-O	35	37	36	100	47	38	30	31	32	30	32	30	31	27	31	28	31	31	27	28	25	24	20	21
ERAV	34	36	38	47	100	37	35	31	28	27	29	31	28	28	27	27	28	30	25	25	24	24	22	20
ERBV	35	35	35	38	37	100	27	27	30	30	29	30	27	30	28	26	27	27	23	23	27	24	23	24
PTV-1	32	30	31	30	35	27	27	28	30	30	29	28	29	27	27	28	28	28	27	26	21	22	21	24
PV-1	29	27	28	31	31	29	27	29	31	32	30	29	29	29	31	30	39	24	22	20	20	23	24	23
CV-A21	28	27	26	28	27	28	27	28	28	28	28	27	27	27	26	27	41	38	24	21	19	22	23	21
CV-A16	30	29	26	32	27	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	44	40	24	23	22	24	24	24
CV-B5	29	28	29	30	29	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	43	37	23	23	22	24	25	23
EV-70	30	28	28	32	31	29	29	32	32	31	30	30	30	30	30	30	42	40	21	22	21	22	25	25
SEV-A	26	27	26	30	28	30	28	30	30	30	30	30	30	30	30	30	41	40	20	23	21	21	24	24
BEV-1	26	27	25	31	28	27	29	30	30	30	30	30	30	30	30	30	41	40	20	23	21	21	24	24
PEV-9	26	27	24	27	30	27	30	27	30	30	30	30	30	30	30	30	41	40	20	23	21	21	24	24
HRV-14	29	25	27	31	27	28	27	27	28	27	27	27	27	27	27	27	42	40	21	20	21	19	22	23
HRV-2	27	27	26	28	28	26	29	49	43	48	45	45	42	42	42	42	40	37	22	21	21	20	22	24
SV2	28	26	29	31	28	27	28	45	41	44	43	42	44	41	42	40	32	32	22	22	21	20	21	20
PEV-8	29	25	25	31	30	27	28	39	38	40	37	39	40	38	40	37	32	32	22	22	21	20	21	20
AV	26	23	23	27	25	23	27	24	24	23	24	21	23	22	21	22	22	21	100	69	24	22	22	22
BKV	23	24	23	28	25	23	26	22	21	23	23	22	23	22	21	22	20	20	68	100	25	23	22	22
HAV	25	27	26	25	24	27	21	20	19	22	22	21	21	22	21	21	22	21	100	100	25	23	22	23
AEV	26	25	25	24	24	24	22	23	22	24	22	22	22	22	21	22	20	20	100	100	25	23	22	23
HPeV-1	21	20	20	20	22	23	24	23	24	25	25	25	24	23	22	22	21	21	100	100	25	23	22	23
LV	20	21	21	21	20	24	24	23	21	24	25	25	24	23	24	21	21	20	100	100	25	23	22	23

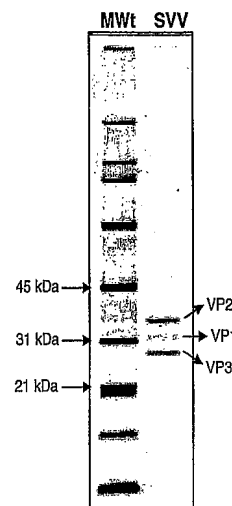
도면43

카드오버이러스		아프로타이러스		에프네타스프		엔테로타이러스		리노타이러스		엔테로?		구부		해파루		파레프								
SVV	EMCV	TMEV	FMDV-O	ERAV	ERBV	PTV-1	PTV-1	CV-A21	CV-A16	CV-A5	EV-70	SEVA	BEV-1	PEV-1	HRV-14	HRV-2	SV2	PEV-8	AV	BKV	HAV	AEV	HPAV-1	LV
100	38	37	24	21	19	27	19	18	14	16	17	14	18	19	18	15	17	16	16	14	17	16	13	14
38	100	48	27	27	18	24	18	18	18	20	20	19	17	20	19	20	19	15	16	22	18	17	19	19
37	48	100	20	28	20	25	19	20	20	18	20	16	19	18	15	18	17	17	16	17	17	16	16	19
24	27	20	100	40	23	20	19	19	22	17	19	17	22	23	18	20	20	20	16	13	20	20	13	15
21	27	28	40	100	25	22	21	20	20	20	21	22	20	18	19	20	21	22	19	20	22	22	15	17
19	18	20	23	25	100	18	19	20	16	17	17	17	20	16	18	14	20	17	18	20	15	20	14	16
27	24	25	20	22	18	100	20	19	20	19	20	20	20	22	21	18	21	16	17	20	15	13	14	14
19	18	19	19	21	19	20	100	95	55	60	56	56	57	60	46	44	43	47	21	17	18	18	18	18
18	18	20	19	20	20	19	95	100	56	59	57	57	57	60	46	44	42	46	22	17	18	18	19	18
14	18	20	22	20	16	20	56	56	100	58	54	57	57	60	51	45	46	50	17	18	19	18	20	22
16	20	18	17	20	17	19	60	59	100	100	64	55	58	55	52	49	46	52	20	19	19	19	19	20
17	20	20	19	21	17	20	60	57	100	100	100	57	54	55	51	48	43	51	20	20	21	18	14	17
14	19	16	17	22	17	19	58	57	57	56	54	100	54	55	53	46	40	49	20	17	19	18	17	19
18	17	19	22	20	20	20	57	57	57	56	54	100	54	55	53	46	40	49	16	16	20	20	19	16
19	20	18	23	18	16	20	60	60	55	55	55	55	63	100	47	47	41	44	16	16	20	20	19	16
18	19	15	18	19	18	22	46	46	51	52	51	53	47	50	45	45	45	50	18	14	19	18	18	21
15	20	18	20	20	14	21	44	44	45	49	48	46	47	45	42	43	42	49	20	20	20	20	16	18
17	19	17	20	21	18	21	43	42	46	46	43	40	41	45	42	43	40	60	16	18	18	19	22	24
16	15	16	20	22	17	21	47	46	50	52	51	49	44	49	43	43	40	60	100	16	17	19	20	19
17	19	17	20	22	17	21	43	42	46	46	43	40	41	45	42	43	40	60	100	16	17	19	20	19
14	16	17	13	20	20	18	21	22	17	20	20	16	16	18	20	20	16	16	100	48	19	17	13	15
16	15	16	16	19	18	16	21	22	17	18	19	20	17	16	14	20	23	18	17	18	18	13	14	14
17	22	17	20	22	15	20	18	18	19	19	21	19	20	19	20	18	18	19	19	18	100	40	16	15
16	18	16	20	22	20	15	18	18	18	18	18	18	20	18	20	18	19	19	20	17	18	40	14	16
13	17	16	13	15	14	13	18	19	20	19	14	17	19	18	16	17	22	20	13	13	16	14	100	48
14	19	19	15	17	16	14	18	18	22	20	17	19	16	21	18	18	24	19	15	14	15	16	48	100

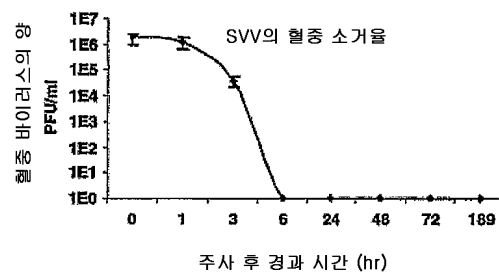
도면44

		커다오바이리우스		아프토바이리우스		메르넬리우스		엔테로바이리우스		리노바이리우스		엔테로?		코부		해파도		파레코						
SVV	EMCV	TIMEV	FMDV-O	ERAV	ERBV	PTV-1	PV-1	CV-A21	CV-A16	CV-B5	EV-70	SEV-A	BEV-1	PEV-9	HRV-14	HRV-2	SV2	PEV-8	ANV	BKV	HAV	AEV	HPeV-1	LV
100	58	58	47	48	42	40	33	32	30	30	32	31	31	32	34	31	32	31	33	32	24	24	23	23
58	100	65	43	46	46	38	31	30	29	30	29	31	30	31	32	32	31	31	35	33	24	25	21	24
58	65	100	42	47	42	38	30	29	28	30	30	30	29	31	31	30	32	34	32	24	26	22	25	
47	43	42	100	50	37	37	38	31	31	30	30	31	32	28	31	32	31	31	35	35	22	24	21	23
48	46	47	50	100	41	37	29	29	29	29	31	31	29	29	31	30	29	30	34	35	25	24	22	24
42	46	42	37	41	100	40	33	33	33	34	34	34	33	35	35	35	34	35	33	34	21	25	23	26
ERBV	40	38	38	39	37	40	100	34	34	32	32	34	34	35	31	35	34	38	35	31	31	27	23	22
PTV-1	38	31	31	29	33	34	32	100	98	86	76	76	68	68	71	64	57	56	55	33	32	27	23	27
PV-1	33	31	31	29	33	34	32	98	100	68	75	75	66	68	71	64	57	56	55	33	32	27	23	27
CV-A21	32	30	29	31	29	33	34	68	68	100	67	55	59	62	61	54	55	53	33	35	27	26	23	27
CV-A16	30	29	28	30	29	33	34	68	68	100	67	55	59	62	61	54	55	53	33	35	27	26	23	27
CV-B5	30	30	30	30	29	34	34	75	75	67	100	76	68	70	71	66	57	57	55	32	32	25	25	23
EV-70	32	29	30	31	31	34	34	76	75	65	76	100	65	67	68	63	58	58	55	33	35	25	28	22
SEV-A	31	31	30	32	31	34	35	67	66	59	69	65	64	65	58	56	55	53	33	33	25	27	25	26
BEV-1	31	30	30	28	29	33	31	68	68	70	67	64	100	75	60	57	54	53	31	31	25	26	25	27
PEV-9	32	31	29	31	29	35	35	71	71	66	71	68	65	75	64	58	58	54	32	33	29	27	23	28
HRV-14	34	32	31	32	31	35	34	64	64	61	66	63	60	64	58	56	53	54	34	34	27	28	24	27
HRV-2	31	32	31	31	30	35	34	57	57	54	57	58	57	58	53	53	54	54	31	32	25	27	23	27
SV2	32	31	30	31	29	34	36	56	56	55	57	58	55	54	58	53	53	54	31	32	25	27	23	27
PEV-8	31	31	32	31	30	35	35	55	55	53	55	55	53	53	54	54	54	54	33	33	26	28	26	28
ANV	33	35	34	35	34	33	31	33	33	32	33	33	31	32	34	31	35	33	100	75	25	27	23	23
BKV	32	33	32	35	35	34	31	32	32	35	32	35	33	31	33	34	32	36	33	25	27	23	24	24
HAV	24	24	24	22	25	21	27	27	27	25	25	25	25	29	27	25	27	26	25	25	25	25	24	23
AEV	24	25	26	24	24	25	23	26	26	26	26	26	26	27	28	27	28	28	27	27	40	100	26	24
HPeV-1	23	21	22	21	22	23	22	23	23	23	22	25	25	23	24	23	21	26	23	23	24	25	100	50
LV	23	24	25	23	26	23	27	27	26	27	26	26	27	28	27	26	28	28	23	24	23	24	50	100

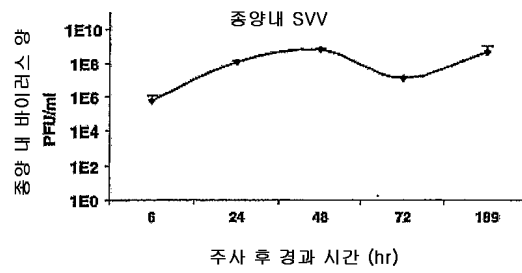
도면45



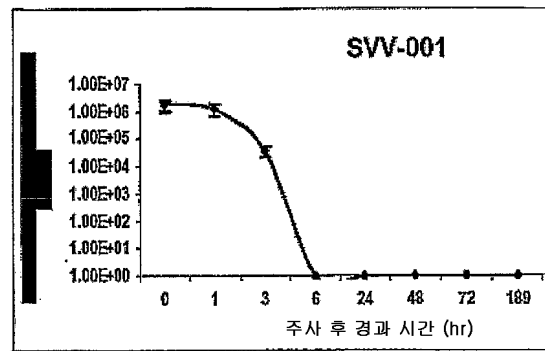
도면46a



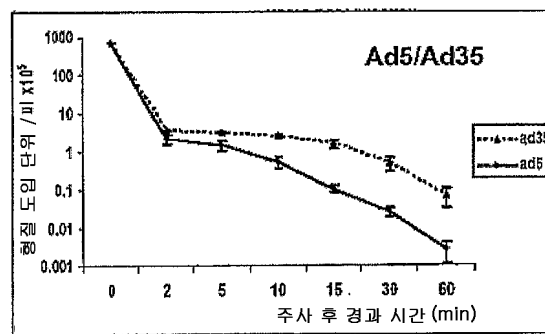
도면46b



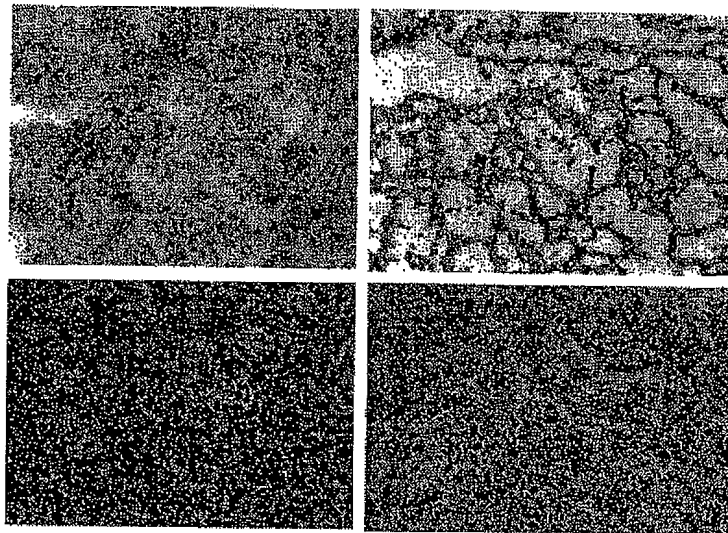
도면46c



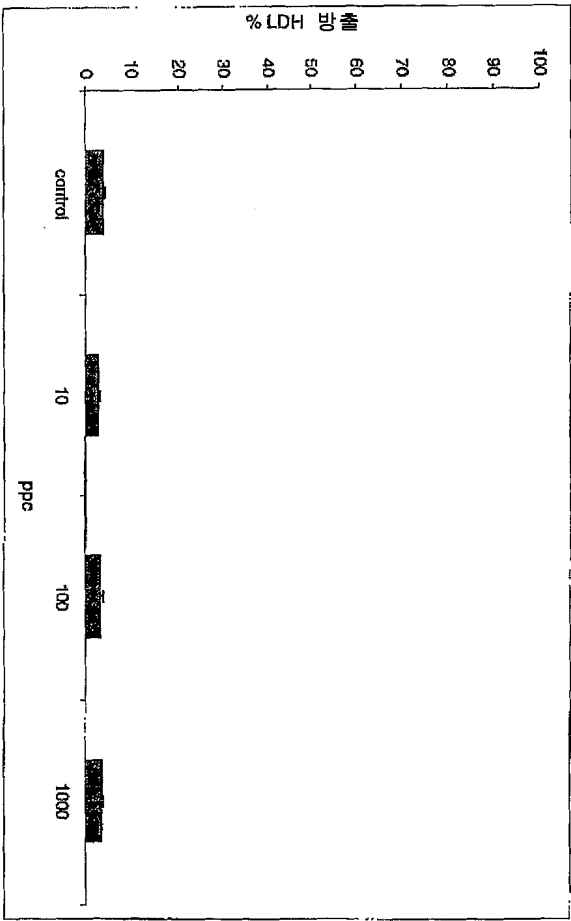
도면46d



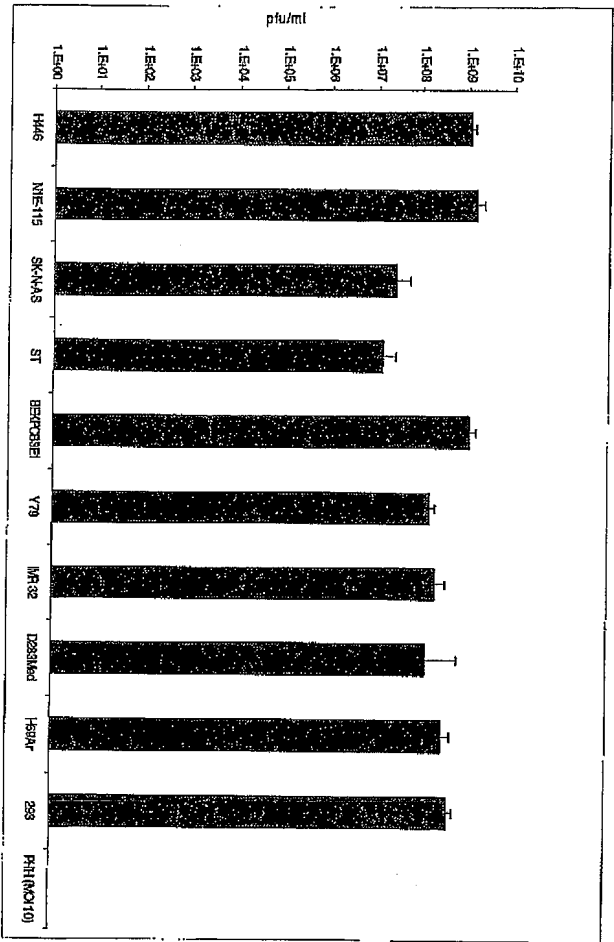
도면47



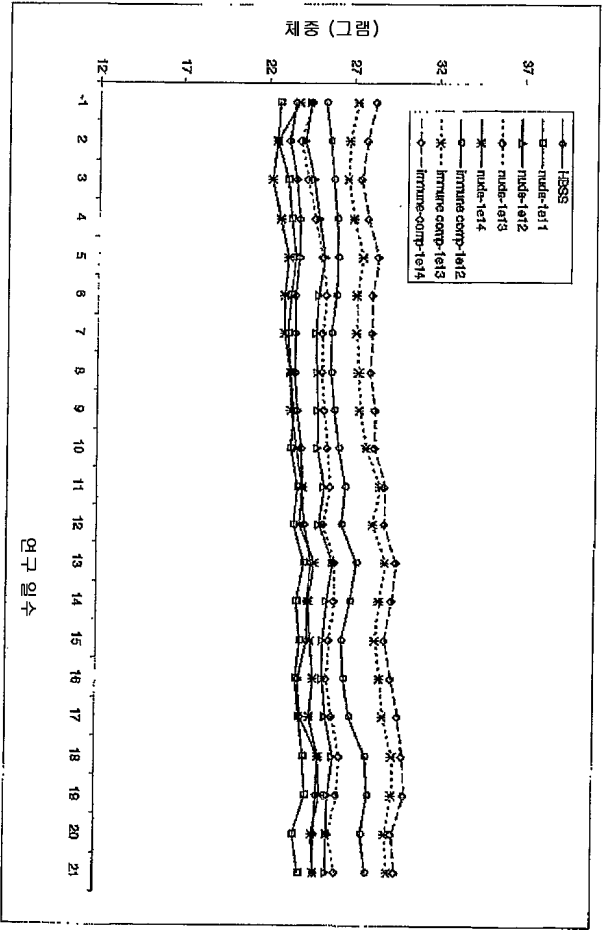
도면48



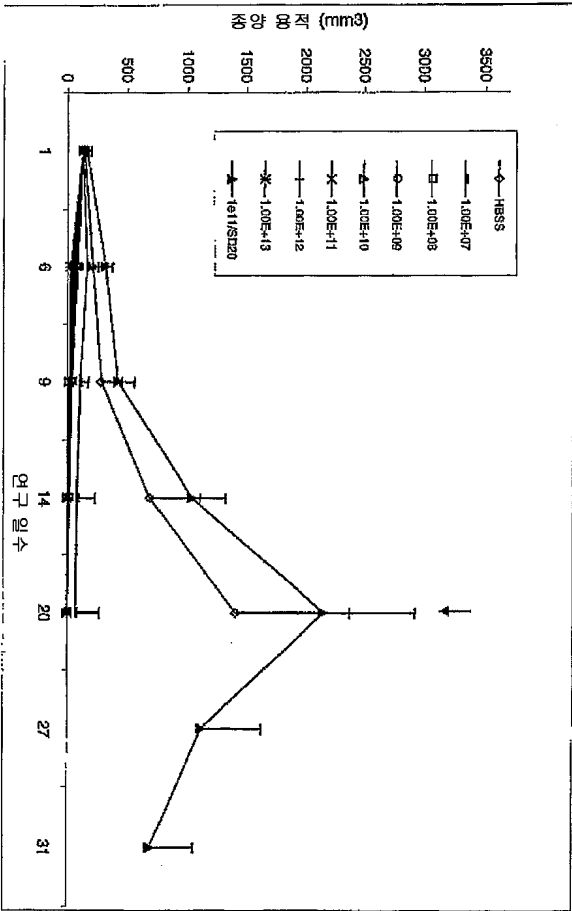
도면49



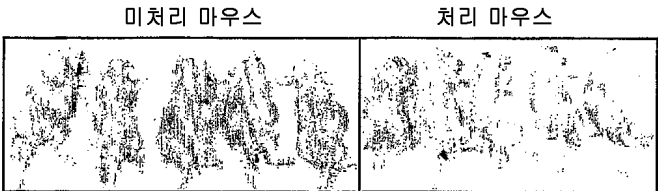
도면50



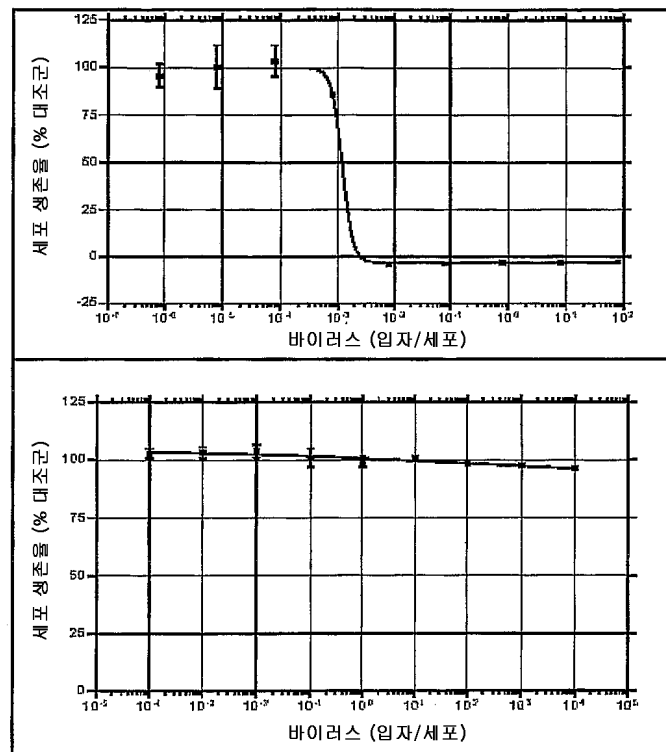
도면51



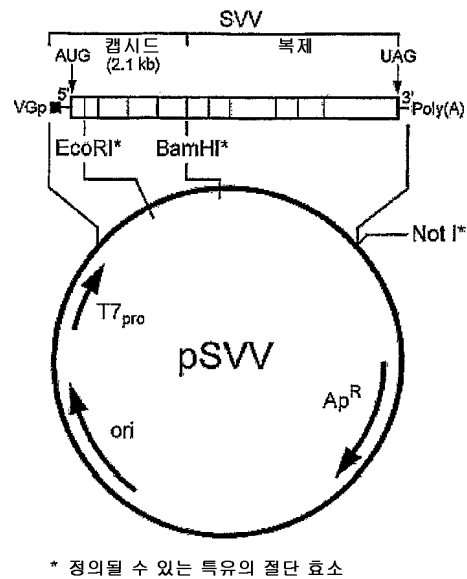
도면52



도면53

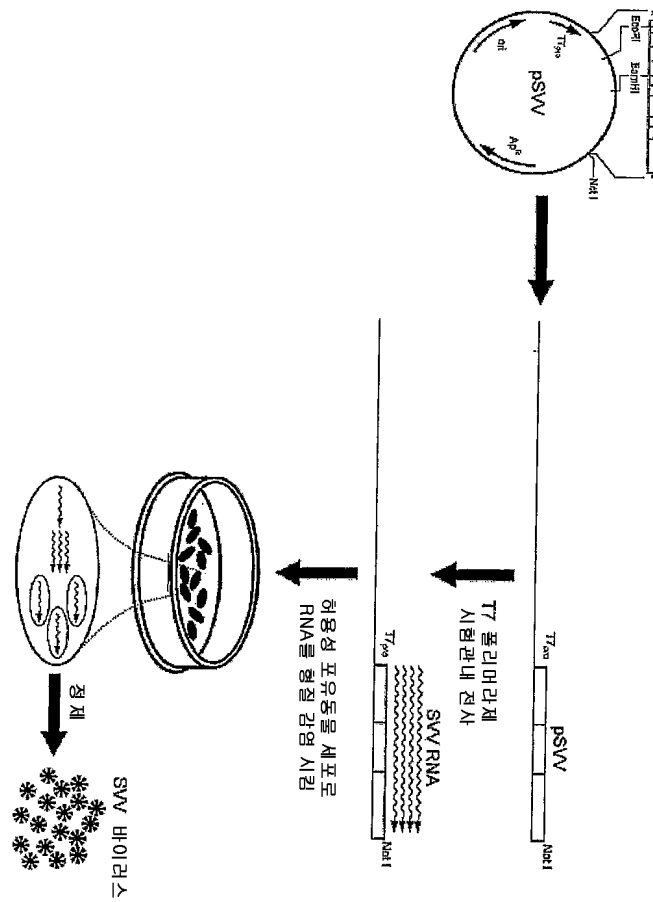


도면54

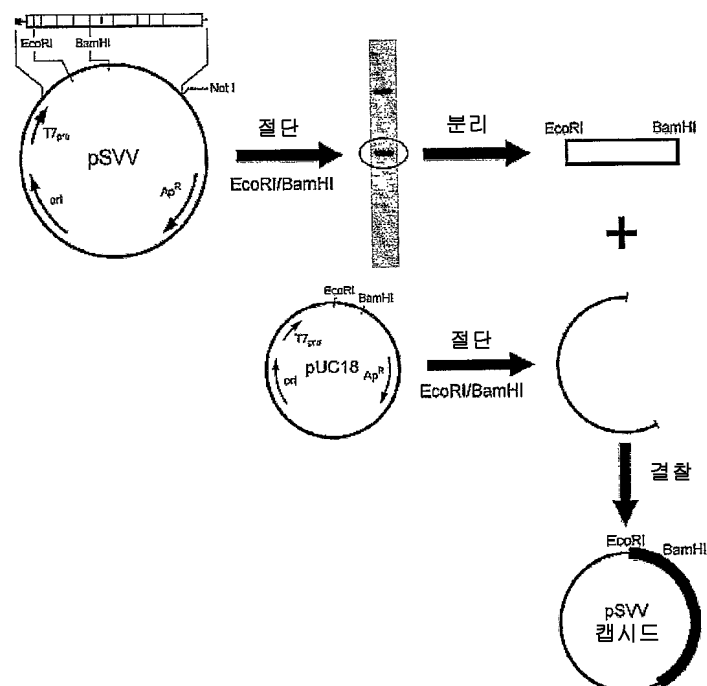


* 정의될 수 있는 특유의 절단 효소

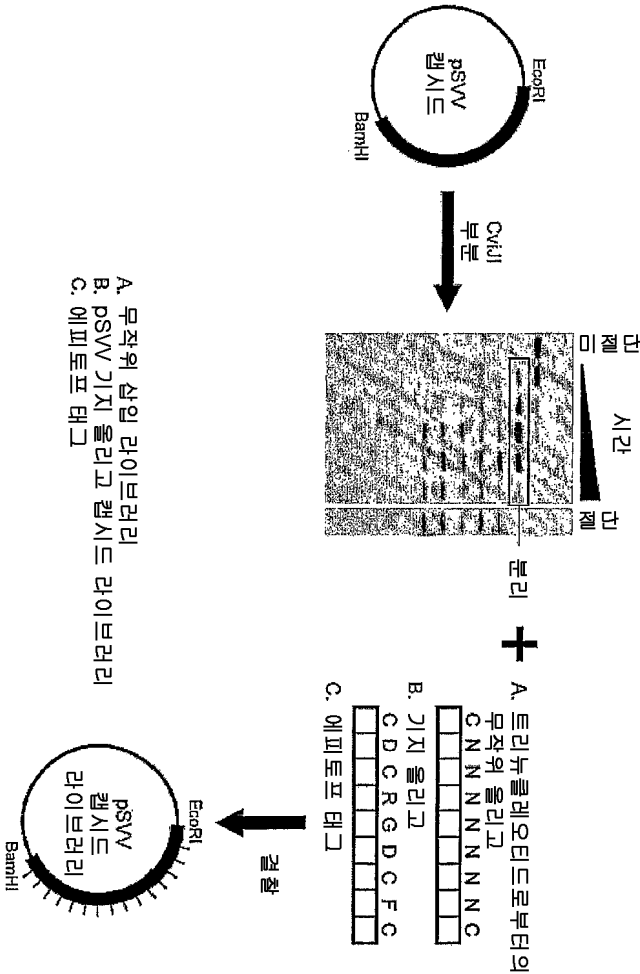
도면55



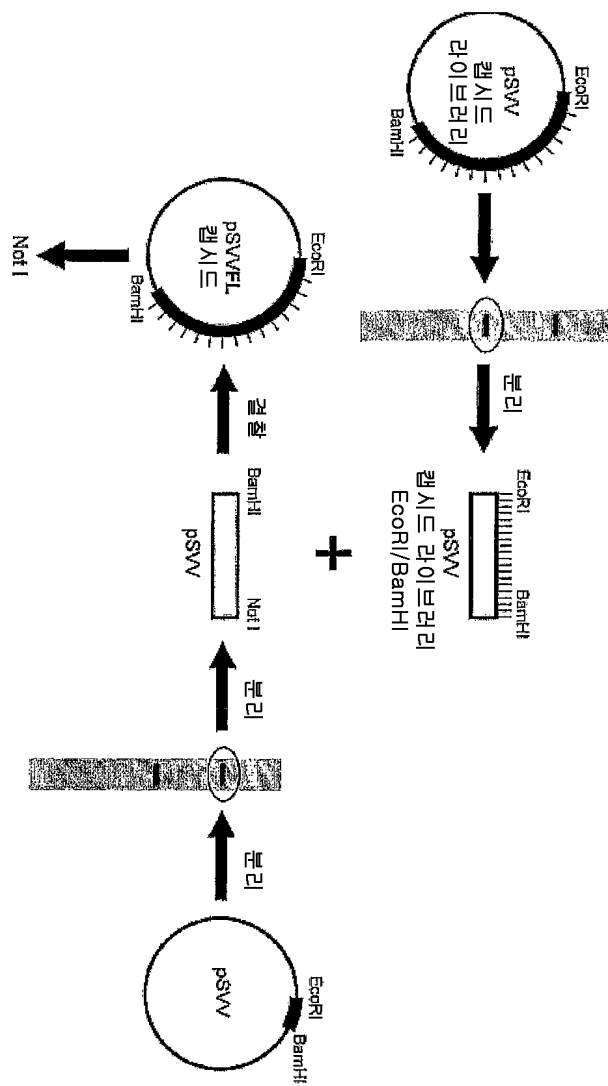
도면56



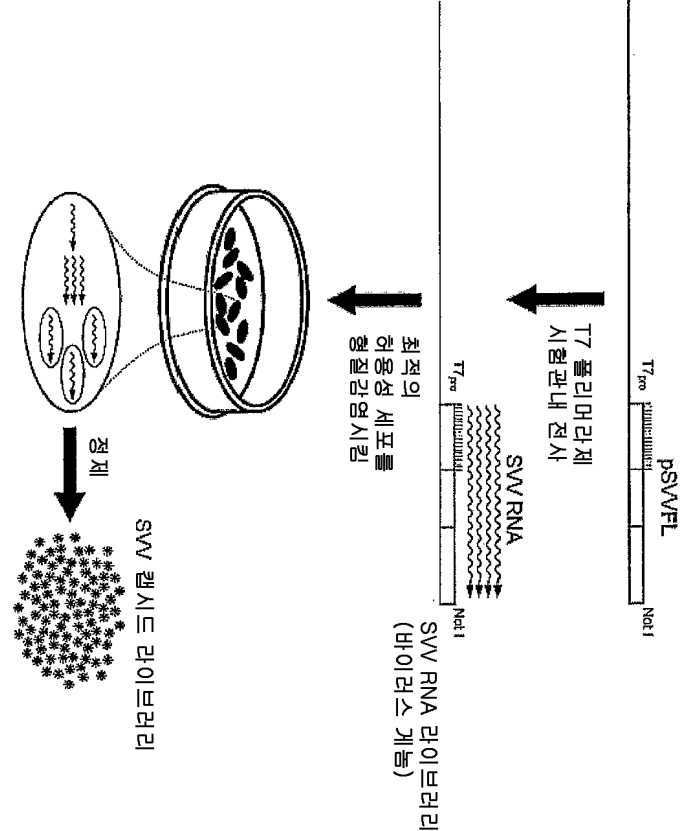
도면57



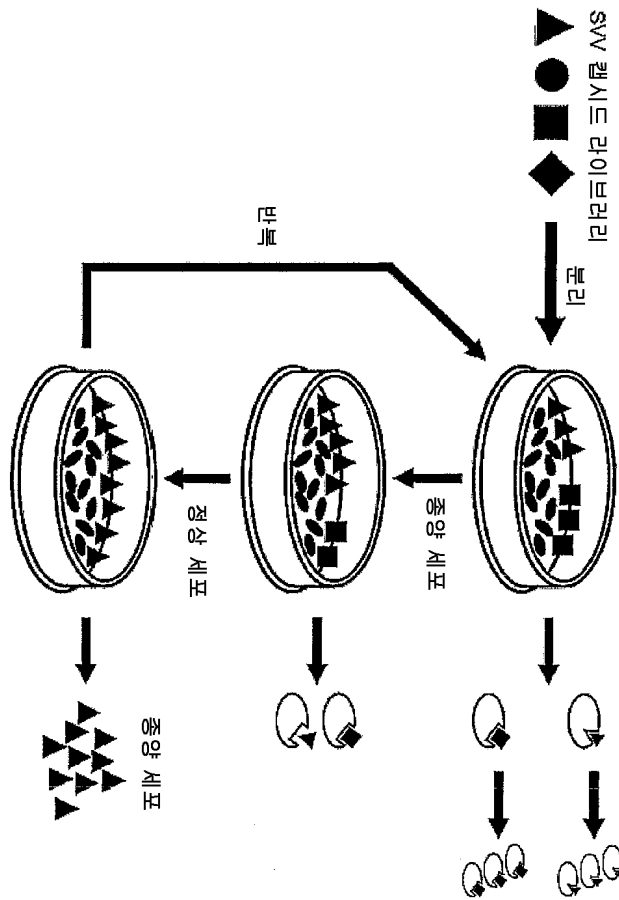
도면58



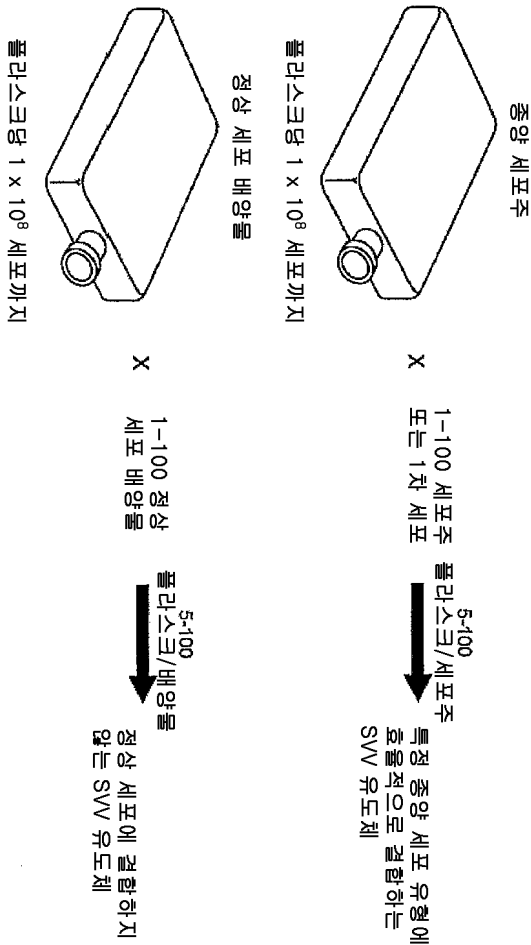
도면59



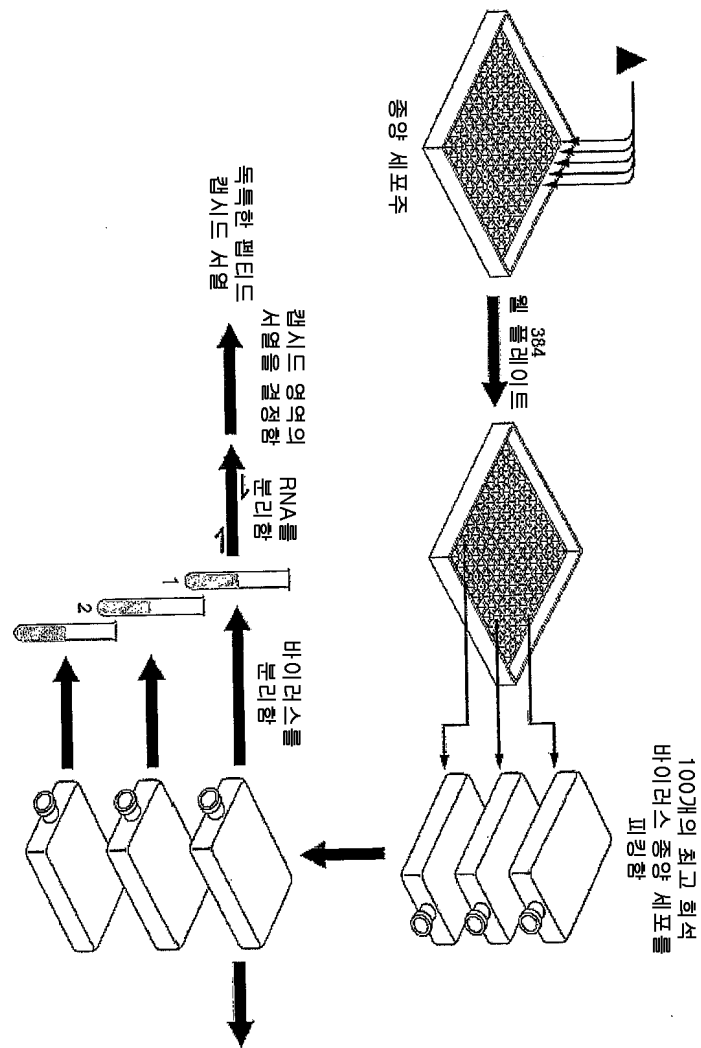
도면60



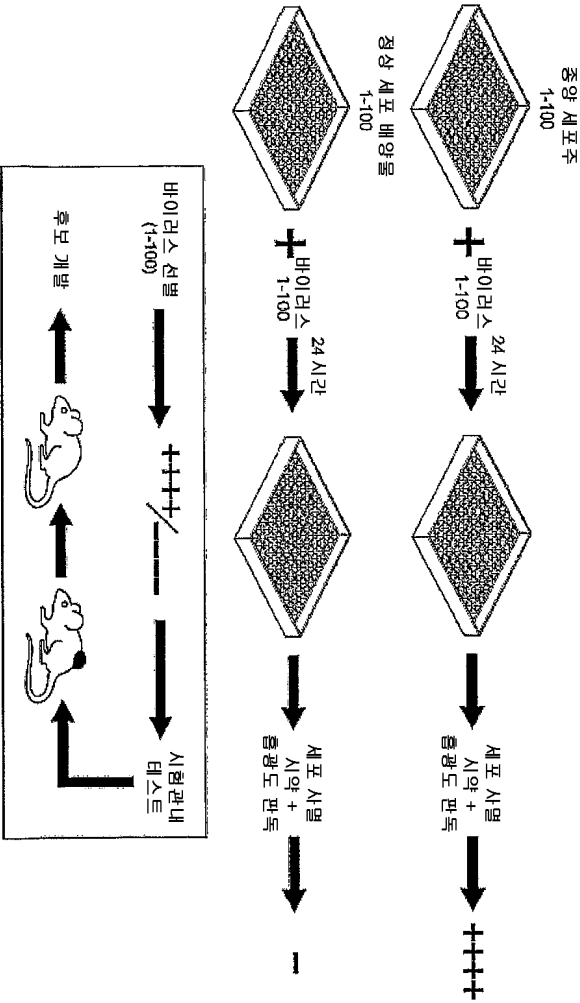
도면61



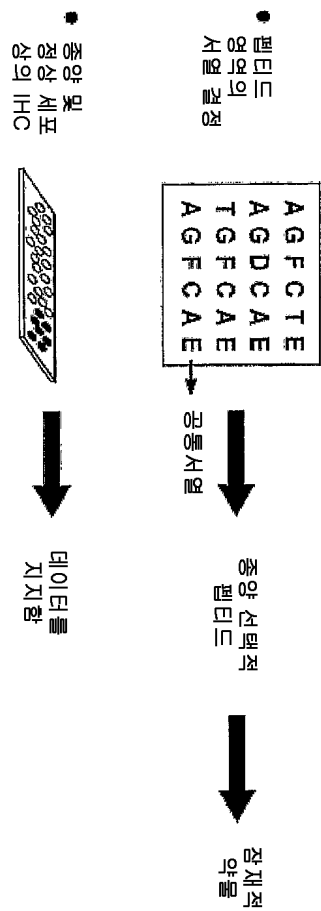
도면62



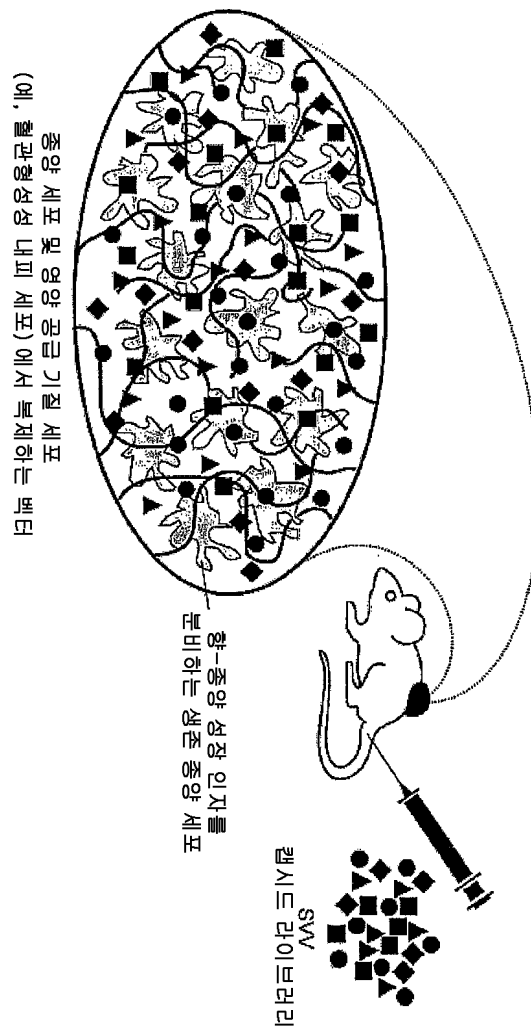
도면63



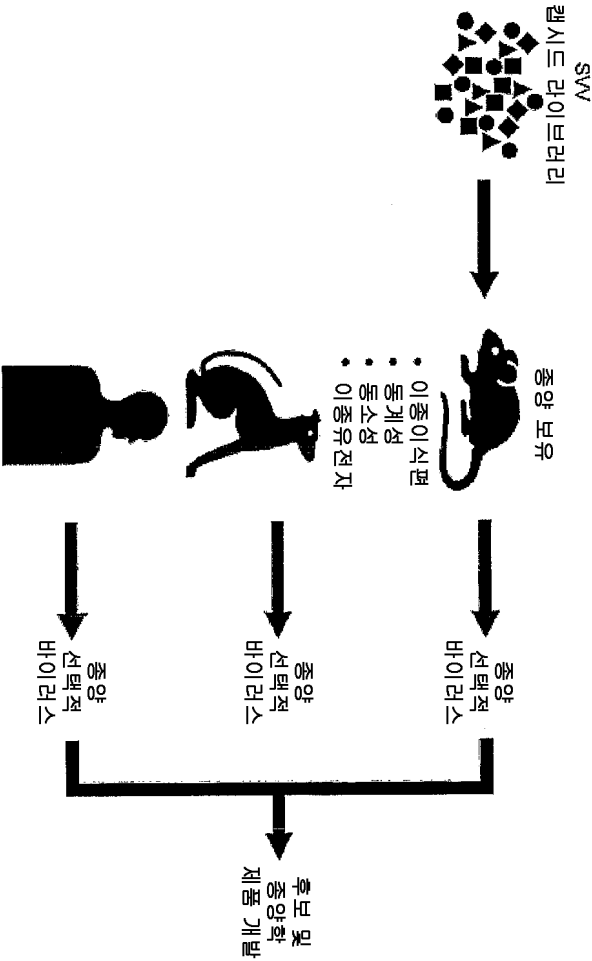
도면64



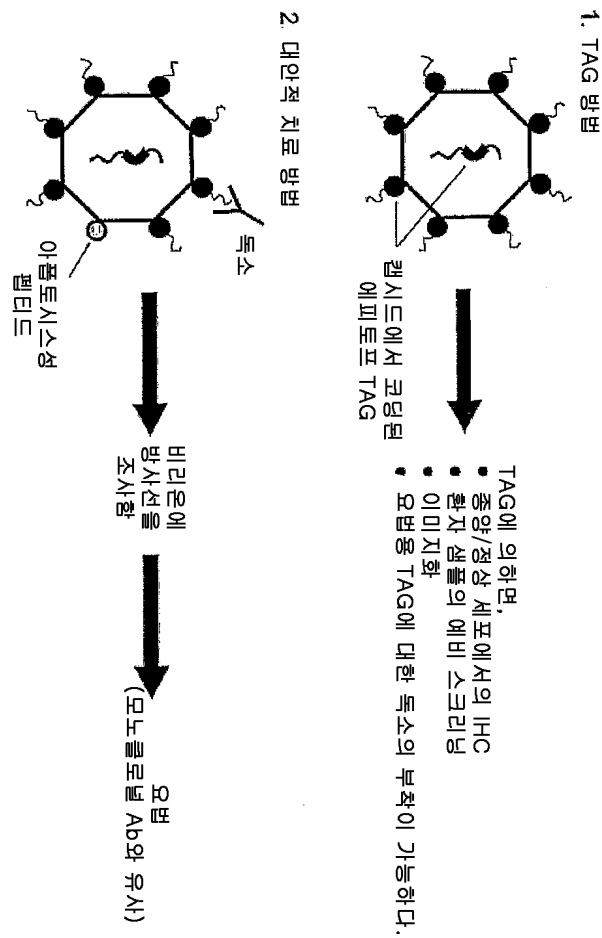
도면65



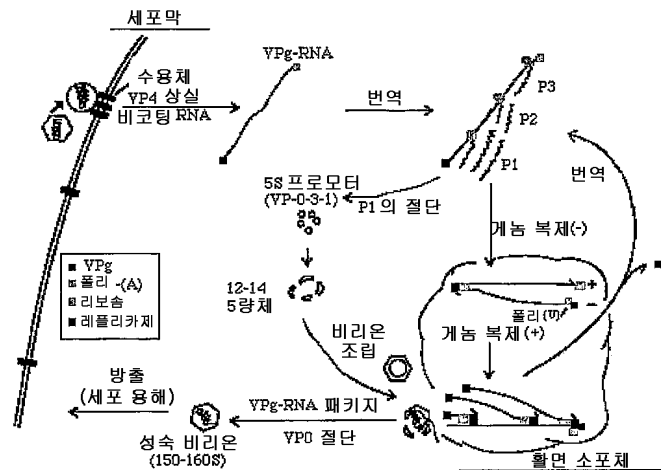
도면66



도면67



도면68



도면69

Attorney Docket No.: 287037.127-WO

다른 피코나바이러스와 비교한 세네카 밸리 바이러스의 폴리펩티드 길이

	SVV	EMCV	TIMEV	EBBV-1	FMDO	ERAV	PTV-1	PV-1	HRV-1B	SV2	PEV-8	DPV	HAV	AEV	AIV	BKV	HPoV-1	LV
폴리단백질	?	2292		2590	2332	2249		2209	2157				2227	2134	2432	2463	2180	2253
P1	?	834		880	736	784		881	857				791	757	846	857	776	820
P2	465	618		616	488	467		575	559				631	590	636	634	598	606
P3	785	773		875	907	789		753	741				805	787	780	785	808	827
리더	?	67		219	201	209		-	-				-	-	170	187	-	-
VP0	?	326		327	303	310		341	332				245	242	370	367	289	259
VP4	?	70		71	85	80		69	69				23	19	-	-	-	-
VP2	?	256		256	218	230		272	263				222	223	-	-	-	-
VP3	239	231		229	220	226		238	238				246	245	223	223	253	244
VP1	259	277		324	211	248		302	287				300	270	253	267	234	317
2A	14	143		16	18	16		149	142				45	13	136	134	147	135
2B	128	150		283	154	136		97	95				251	251	165	165	122	138
2C	323	325		317	318	315		329	322				335	326	335	335	329	333
3A	90	88		133	153	95		87	77				74	65	95	94	117	130
3B	22	20		21	23-24†	24		22	21				23	21	27	30	20	29
3C	211	205		252	213	205		183	183				219	215	190	192	200	198
3D	462	460		469	470	465		461	460				489	486	468	469	469	470

*, NPG로 종결되는 20 aa의 펩티드가 VP1의 C-말단이라고 가정함

†, FMDO는 직렬로 3 카피의 VP8를 가짐

na, 이러한 계계의 폴리펩티드는 이들 바이러스에는 존재하지 않음

도면70

	10	20
PTV-1 Teschen-Konratice [AF231		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-2 T80 [AF296087]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-3 O2b [AF296088]		GPASSFSILKQAGDVEENPGF
PTV-4 PS36 [AF296089]		GPASNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-4 Vir 2500/99 [AF296113]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-5 F26 [AF296090]		GPAA NFSILKQAGDVEENPGF
PTV-6 PS27 [AF296091]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-7 F43 [AF296092]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-8 UKG/173/74 [AF296093]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-9 Ger-2899/84 [AF296094]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-10 Vir 461/88 [AF296119]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
PTV-11 Dresden [AF296096]		GPATNFSILKQAGDVEENPGF
AY593829_FMDV-O6/UK/1/24_ (iso5	---	TLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593828_FMDV-O5/India/62_ (iso	---	LLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593774_FMDV-A2/Spain/43_ (iso	---	LLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593759_FMDV-A1/Bavaria/GER/4	---	LLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593810_FMDV-C/UK/149/34_ (iso	---	LLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593807_FMDV-C3/Resende/ERA/5	---	LSNFDILKLAGDVEENPGF
AY593795_FMDV-Asial/PAK/1/54_ (i	---	LLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593796_FMDV-Asial/ISR/3/63_ (i	---	TLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593797_FMDV-Asial/Kimron_ (is	---	ALNFDILKLAGDVEENPGF
AY593798_FMDV-Asial/LEB/89_ (is	---	VLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593839_FMDV-SAT1/RV/11/37_ (i	---	MCSFDILKLAGDVEENPGF
AY593838_FMDV-SAT1/BEC/1/48_ (i	---	LCNFDILKLAGDVEENPGF
AY593841_FMDV-SAT1/ISR/2/58_ (is	---	LCNFDILKLAGDVEENPGF
AY593844_FMDV-SAT1/ISR/14/62_ (i	---	MANFALILKLAGDVEENPGF
AY593845_FMDV-SAT1/BOT/1/68_ (i	---	LSNFDILKLAGDVEENPGF
AY593847_FMDV-SAT2/RHO/1/48_ (i	---	LFNFDILKLAGDVEENPGF
AY593848_FMDV-SAT2/SA/106/59_ (i	---	LCNFDILKLAGDVEENPGF
AY593849_FMDV-SAT2/KEN/11/60_ (i	---	LLNFDILKLAGDVEENPGF
AY593850_FMDV-SAT3/SA/57/59_ (i	---	LCNFDILKLAGDVEENPGF
AY593853_FMDV-SAT3/BEC/1/65_ (i	---	MCNFDILKLAGDVEENPGF
ERAV		NKQCTNYALILKLAGDVEENPGF
ERBV-1		SEGATNFSILKLAGDVEENPGF
ERBV-2		SQCATNFDILKLAGDVEENPGF
EMCV-R		NAHYAGYFADLLIEDVEENPGF
EMCV-BC		NAHYAGYFADLLIEDVEENPGF
Mengo		ETHYAGYFADLLIEDVEENPGF
SVV		FRSYKQKMLQSGEDVEENPGF
TMEV-BeAn		RGYHADYYKORLIEDVEENPGF
TMEV-GD7		RGYHADYYKORLIEDVEENPGF
TMEV-DA		RAYHADYYKORLIEDVEENPGF
Rat TLV		REYHAAYYKORLIEDVEENPGF
LV_87-012		EMDFAGGKFNQCGDVEENPGF
LV_174F		EMDFAGGKFNQCGDVEENPGF
LV_145SL		EMDYSGGKFNQCGDVEENPGF
LV_M1146		EMDYSGGKFNQCGDVEENPGF
SVV		FRSYKQKMLQSGEDVEENPGF
Trypanosoma brucei		AISSTIRTKMLLSGDVEENPGF
Trypanosoma cruzi		AVCDAQROMLLSGDVEENPGF
BoRotavirus_C_strain_Shintoku		ANSKFPQIDKILISGDVEENPGF
HuRotavirus_C_strain_Bristol		ANSKFPQIDKILISGDVEENPGF
PoRotavirus_C_strain_Cowden		ANAKFPQIDKILISGDVEENPGF
Drosophila C virus		KQEAARQMLLLSGDVEENPGF
Cricket paralysis virus		RAFLRKRTQLMGSGDVEENPGF
Acute bee paralysis virus		HCGSWTDILLLSGDVEENPGF
Cricket paralysis virus		TLTRAIEDEGLIRAGTSGDVEENPGF
Perina nuda picorna-like virus		VTAQGVVPTQVDSGDEENPGF
Ectropis obliqua picorna-like virus		VTAQGVVPTQVDSGDEENPGF
Perina nuda picorna-like virus		NIIGGGQRITQVDSGDEENPGF
Ectropis obliqua picorna-like virus		NIIGGGQRITQVDSGDEENPGF
Deformed wing virus		NLLQLSNFVQAKPEMDNTPGFI
Kakugo virus		NLLQLSNFVQAKPEMDNTPGFI

도면71a

1 MATTMEQETC AHSITFEBCP KCSALQYRNG FYLLKYDEEW YPEELLTDGE DDVFDPELDM
61 EVVFELQGNS TSSDKNNSSS EGNBEGVIINN FYSNQYQNSI DLSANAAGSD PPRTYQGFNS
121 LPSGAVNAFS NMLPLLADQN TEEMENLSDR VSQDTAGNTV TINTQSTVGRL VGYGTVHDGE
181 HPASCADTAS EKILAVERY YTFKVNDWTST QKPFYIRIP LPHVLSGEDG GVFGAALRRH
241 YLVKTGWRVQ VQCNASQFHA GSLLVFMAPE YPTLDAFAMD NRWSKDNLPN GTRTQTNKKG
301 PFAMDHQNFW QWTLYPHQFL NLRNTNTVDL EVFYVNIAPT SSWTQHASWT LVIAVVAPLT
361 YSTGASTSLD ITASIQPVRP VFNGLRHETL SRQSPFPVTI REHAGTWYST LPDSTVPIYG
421 KTPVAPSNYM VGEYKDFLEI AQIPTFIGNK IPNAVPIEA SNTAVKTQPL ATYQVTLSCS
481 CLANTFLAAL SRNFAQYRGS LVYTFVFTGT AMMKGKFLIA YTPPGAGKPT SRDQAMQATY
541 AIWDLGLNSS YSFTVPFISP THFRMVGTDQ VNITNADGWV TVWQLTPLY PPGCPTSAPI
601 LTMVSAGKDF SLKMPISFAP WSPQGVENAE KGVTEENTAT ADFVAQPVYL PENQTKVAFF
661 YNRSSPIGAF TVKSGSLESG FAPFNGTCTP NSVILTPGEQ FDPAYDQLRP QRLTEIWNG
721 NEETSKVFPL KSKQDYSFCL FSPFVYKCD LEVTLSPHTS GNHGLLVRWC PTGTPTKPTT
781 QVLHEVSSLS EGRTPQVISA GPGISNQISF VVPYNSPLSV LSAVWYNGHK RFDNTGSLGI
841 APNSDFGTLF FAGTKPDIK TVYLRYKNKR VFCPRPTVFF PWPTSGDKID MTPRAGVLM
901 ESPNALDISR TYPTLHLIQ FNHRGLEVRL FRHGHFWAET RADVILRSKT KQVSFLSNGN
961 YPSMDSRAPW NPWKNTYQAV LRAEPCRVIM DIYYKVRPF RLPLVQKEWP VREENVFGLY
1021 RIFNAHYAGY FADLLIHDI TNPPPFMFRP RKQVFQTOGA AVSSMAQTLL PNDLASKAMG
1081 SAFTALLDAN EDAQKAMKII KTLSSLSDAW ENVKETLNNP EFWQQLSRC VQLIAGMTIA
1141 VMHPDPLTLL CLGTLTAAEI TSQTSLEBBI AAKFKTIFIT PPPRFPPTISL FQQQSPLKQV
1201 NDIFSLAKNL DWAIVTVEKV VDWFGTWIVQ EEKEQTLQDL LQRPPEHAKR ISDLRNGMAA
1261 YVECKESFDF FEKLYNQAVK EKRTGLAAVC EKFRQKHDA TARCEPVVIV LRGDAGQKKS
1321 LSSQVIAQAV SKTIFGRQSV YSLPPDSDFD DGYENQFAAI MDDLQNPDPG SDFTTCQMW
1381 STTNFLPNMA SLERKGTPTT SQLVVATTNL PEFRPVTIAH YPAVERRITF DYVSAGFVC

도면71b

1441 SKTEAGYKVL DVERAFRPTG EAPLPCFQNN CLFLEKAGLQ FRDNRTEKII SLVDVIERAV
1501 ARIERKKKVL TTVQTLVAQG PVDEVSFHSV VQQLKARQA TDEQLEELQE AFAKVQERN
1561 VFSDWLKISA MLCAATLALS QVVKMAKAVK QMVKPDLVRV QLDEQEQQPY NETARVKPKT
1621 LQLLDIQGPN PVMDFEKYVA KHVTAPIGFV YPTGVSTQTC LLVRGRTLTV NRHMAESDWT
1681 SIVVRGVTHA RSTVKILAI KAGKETDVSF IRLSSGPLFR DNTSKFVKAG DVLPTGAAPV
1741 TGIMNTDIPM MYTGTFLKAG VSVPVETGQT FNHCIIHYKAN TRKGWCGSAL LADLGGSKKI
1801 LGIHSAGSMG IAAASIVSQE MIRAVVNAFE PQGALERLPD GPRIHVPRKT ALRPTVARQV
1861 FQPAYAPAVL SKFDPRTDAD VDEVAFSKHT SNQESLPPVF RMVAKEYANR VFTLLGKDNG
1921 RLTVKQALEG LEGMDPMDRN TSPGLPYTAL GMRRTDVVDW ESATLIPFAA ERLRKMNEGD
1981 FSEVVYQTFI KDELRLPIKV QAAKTRIVDV PPFEHCILGR QLLGKFASKF QTQPGLELGS
2041 AIGCDPDVHW TAFGVAMQGF ERVYDVVDYSN FDSHVSAMF RLLAEFFFTF ENGFDPLTRE
2101 YLESIAISTH AFEEKRFLIT GGLPSGCAAT SMLNTIMNMI IIRAGLYLTY KNFEFDDVKV
2161 LSYGDDLVA TNYQLDFDKV RASLAKTGYK ITPANKTSTF PLNSTLEDV FLKRKFKEG
2221 PLYRPVMNRE ALEAMLSYR PGTLSKXLT SITMLAVHSGK QEYDRLFAPF REVGVVVPFS
2281 ESVEYRWRSI FW (서열 번호 :23)

도면72a

1 MATTMEQETC AHSLTFEECP KCSALQYRNG FYLLKYDEEW YPEELLTDGE DDVDFPELDM
61 EVVFELQGNS TSSDKNNSSS EGNNEGIINN FYSNQYQNSI DLSANAAGSD PPRTYGQFSN
121 LFSGAVNAFS NMLPLLADQN TEEMENLSDR VSQDTAGNTV TNTQSTVGRL VGYGTVHDGE
181 HPASCADTAS EKILAVERY YTFKVNDWTST QKPFYIRIP LPHVLSGEDG GVFGAALRRH
241 YLVKTGWRVQ VQCNASQFHA GSSLVFMape YPTLDTFVMD NRWSDNLEPN GARTQTNNKG
301 PFAMDHQNFQ QWTLYPHQFL NLRNTTVDL EYPYVNIAPT SSWTQHASWT LVIAVAVPLT
361 YSTGASTSLD ITASIQFVRP VFNGLRHETL SRQSPIPVTI REHAGTWYST LPDSTVPIYG
421 KTFVAPSNYM VGEYKDFLEI AQIPTFIGNK IPNAVPIEA SNTAVKTQPL ATYQVTLSCS
481 CLANTFLAAL SRNFAQYRGS LVYTFVFTGT AMMKGKFLIA YTPPGAGKPT SRDQAMQATY
541 AIWDLGLNSS YSFTVPFISP THFRMVGTDQ VNITNADGWV TVWQLTPLY PPGCPTSAKI
601 LTMVSAGKDF SLKMPISPAP WSPQGVENAE KGV TENADAT ADFVAQPVYL PENQTKVAFF
661 YDRSSPIGAF TVQSGSLESF FAPFSNKTCP NSVILTPGPQ FDPAYDQLRP QRLTEIWNGG
721 NEETSKVFPL KSKQDYSFCL FSPFVYKCD LEVTLSPHTS GNHGLLVRC PTGTPTKPTT
781 QVLHEVSSLS EGRTPVQYSA GPGISNQISF VVPYNSPLSV LPAVWYNGHK RFDNTGSLGI
841 APNSDFGTLF FAGTKPDIKF TVYLRYKNMR VFCPRPTVEF FWTSGDKID MTPRAGVML
901 ESPNALDISR TYPTLHVLIQ FNHRGLEVRL FRHGQFWAET RADVILRSKT KQVSFLSNGN
961 YPSMDSRAPW NPWKNTYQAV LRAEPCRVTM DIYYKVRPF RLPLVQKEWR VREENVFGLY
1021 RIFNAHYAGY FADLLIHDIE TNPGFPMFRP RKQVFQTQGA AVSSMAQTLL PNDLASKAMG
1081 SAFTALLDAN EDARKAMKII KTLSSLSDAW ENVKETLNNP EFWKQLLSRC VQLIAGMTIA
1141 VMHPDPLTLL CLGTLTAAEI TSQTSLECEI AAKFKTIFIT PPPRFTTISL FQQQSPLKQV
1201 NDFFSLAKNL DWAVKTVEKV VDWFGTWIVQ EEKEQTLDQL LQRPPEHAKR ISDLRNGMAA
1261 YVECKESFDF FEKLYNQAVK EKRTGIAAVC EKFRQXHDHA TARCEPVVIV LRGDAGQGKS
1321 LSSQVIAQAV SKTIFGRQSV YSLPPDSDFD DGYENQFAAI MDDLGNPDG SDFTTFQCMV

도면72b

1381 STTNFLENMA SLERKGTPTT SQLVVATTNL PEFPRVTIAH YPAVERRITF DYVSAGPVC
1441 SKTEAGYKVL DVERAFRPTG EAPLPCFQNN CLFLEKAGLQ FRDNRTKEII SLVDVIERAV
1501 ARIERKKKVL TTVQTLVAQA PVDEVSFHSV VQQLKARQEA TDEQLEELQE AFAKVQERNS
1561 VFSDWLKISA MLCAATLALS QVVKMAKAVK QMVKPDIVRV QLBQEQGPY NETARAKPT
1621 LQLLDIQGN PVMDFEKYVA KHVTAIDFV YPTGVSTQTC LLVRGRTLAV NRHMAESDWT
1681 SIVVRGVTHA RSTVKILAIA KAGKETDVSF IRLSSGPLFR DNTSKFVKAG DVLPTGAAPV
1741 TGIMNTDIPM MYTGTFKAG VSVPVETGQT FNHCIIHYKAN TRKGWCGSAL LADLGGSKKI
1801 LGIHSAGSMG IAAASIVSQE MIRAVVNAFE PQGALERLPD GPRIHVPRKT ALRPTVARQV
1861 FQPAYAPAVL SKFDPRTAD VDEVAFSKHT SNQESLPPVF RMVAKEYANR VFTLLGKDNG
1921 RLTVKQALEG LEGMDPMDRN TSPGLPYTAL GMRRTDVVDW ESATLIPFAA ERLRKMNEG
1981 FSEVVYQTFI KDELRPKEV QAAKTRIVDV PPFEHCILGR QLLGKFASKF QTPGLELGS
2041 AIGCDPDVHW TAFGVAMQGF ERVYDVDSYN FDSHVSAMF RLLAEEFFTP ENGFDPLTRE
2101 YLESIAISTH AFEEKRFLIT GGLPSGCAAT SMLNTIMNII IIRAGLYLTY KNFEFDDVKV
2161 LSYGDDLLVA TNYQLDFDKV RASLAKTGYK ITPANKTSTF PLNSTLEDVV FLKRKFKKEG
2221 PLYRFVMNRE ALEAMLSYR PGTLSKLT S ITMLAVHSGK QEYDRLFAPF RBGVVVVPSF
2281 ESVEYRWRSI FW (서열 번호 :24)

도면73a

1 MATTMEQEIC AHSLLTKGCP KCSALQYRNG FYLLKYDEEW YPEELLTDGE DDVFDPELDM
 61 EVVFELQGNS TSSDKNNSSS DGNFVVIINN FYSNQYQNSI DLSANATGSD PPRTYGQFSN
 121 LLSGAVNAFS NMIPLLADQN TEEMENLSDR VLQDTAGNTV TNTQSTVGRL VGYGAVHDGE
 181 HPASCADTAS EKILAVERY YTFKVDWNTST QKPFYIRIP LPHVLSGEDG GVFGAALRRH
 241 YLVKTGWRVQ VQCNASQFHA GSSLVFMape YPTLDAFAMD NRMSKDNLPN GTKTQTNRKG
 301 PFAMDHQNFW QWTLYPHQFL NLRTNTTVDL EVPNVIAPT SSWTQHASWT LVIAVVAPLT
 361 YSTGASTSLD ITASIQPVPR VFNGLRHETL SRQSPIPVTI REHAGTWYST LPDSTVPIYG
 421 KTPVAPANYM VGEYKDFLEI AQIPTFIGNK IPNAVPIYEA SNTAVKTQPL ATYQVTLSCS
 481 CLANTFLAAL SRNFAQYRGS LVYTFVFTGT AMMKGKFLIA YTPPGAGKPT SRDQAMQATY
 541 AIWDLGLNSS YSFTVPFISF THFRMVGTQD VNIINVDGWV TVWQLTPLY PPGCPTSAKI
 601 LTMVSAGKDF SLKMPISPAP WSPQGVENAE RGVTEDTDAT ADFVAQPVYL PENQTKVAFV
 661 YDRSSPIGAF TVKSGSLESF FTFPSNQTCP NSVILTFGPQ FDPAYDQLRP QRLTEIWNGG
 721 NEETSKVFPL KSKQDYSFCL FSPFVYKCD LEVTLSPHTS GNHGLLVRC PTGTPTKPTT
 781 QVLHEVSSLS EGRTPQVISA GPGITNQISF VVPYNSPLSV LPAVWYNGHK RFDNTGSLGI
 841 APNSDFGTLF FAGTKPDIKF TVYLRYKNMR VFCPRPTVFF PWPSSGDKID MTPRAGVLM
 901 ESPNALDISR TYPTLHILIQ FNHGLEIRL FRHGMFWAEA HADVILSRT KQISFLNNGS
 961 FPSMDARAPW NPWKNTYHAV LRABPYRVTM DVYHKRIRPF RLPLVQKEWN VREENVFLY
 1021 GIFNAHYAGY FADLLIHDIE TNPGFMAKP KKQVFQTOGA AVSSMAQTL PNDLASKVMG
 1081 SAFTALLDAN EDAQKAMRII KTLSSLSDAW ENVKETLNNP EFWKQLLSRC VQLIAGMTIA
 1141 VMHPDPLTL CLGTLTAAEI TSQTSLECEI VAKFKKIFTT PPPRFPPTISL FQQQSPLKQV
 1201 NDVFLAKNL DWAVKTVEKV VDWFGTWVVQ EEKEQTLDQL LQRFPEHAKR ISDLRNGMSA
 1261 YVECKESFDF FEKLYNQAVK EKRTGIAAVC EKFRQKHDHA TARCEPVVIV LRGDAGQGKS
 1321 LSSQVIAQAV SKTIFGRQSV YSLPPDSDF DGYENQFAAI MDDLQONPDG SDFTTFQCMV

도면73b

1381 STTNFLPNMA SLERNTPFT SQIVVATTNL PEFRPVTIAH YPAVERRITF DYSVSAGPVC
 1441 SKTEAGYKVL DVERAFRPTG DAPLPCFQNN CLFLEKAGLQ FRDNRTKEIL SLVDVIERAV
 1501 ARIERKKKVL TTVQTLVAQA PVDEVSPHSV VOQLKARQEA TDEQLEELQE AFAKTQERS
 1561 VFSDDMKISA MLCAATLALS QVVKMAKTVK QMVRPDLVRV QLDEQEQGPY NEAVRAKPKT
 1621 LQLLDIQGN PVMDFEKYVA KFVTAPIDFV YPTGVSTQTC LLVKGRTLAV NRHMAESDWS
 1681 SIVVRGVTHA RSTVRILAI KAGKETDVSF IRLSSGFLPR DNTSKFVKAD DVLPATSAV
 1741 IGIMNTDIPM MFTGTFLKAG VSVFVETGQT FNHCIFYKAN TRKGWCGSAL LADLGKKKI
 1801 LGMHSAGSMG RTAASIVSQE MICAVVSAFE PQGALERLPD GPRIHVPRKT ALRPTVARRV
 1861 FQPAYAPAVL SKFDPRTAD VDEVAFSKHT SNQESLPPVF RMVAKEYANR VFTLLGRDNG
 1921 RLTVKQALEG LEGMDPMDKN TSPGLPYTAL GMRRTDVVDW ESATLIPYAA DRLKKMNEGD
 1981 FSDIVYQTF KDELRPVEKV QAAKTRIVDV PPFEHCILGR QLLGRFASKF QTQPGLELGS
 2041 AIGCDPDVHW TAFGVAMQGF ERVVDVDYSN FDSTHSVAMP RLLABEEFFTP ENGFDPLVKE
 2101 YLESLAISTH AFEEKRYLIT GGLPSGCAAT SMLNTIMNNI IIRAGLYLTY KNFEFDVVKV
 2161 LSYGDDLLVA TNYQLNFDKV RASLAKTGYK ITPANKTSTF PLDSTLEDDV FLKRKFKKES
 2221 PLYRPVMNRE ALEAMLSYR PGTLSEKLT ITMLAVHSGK PEYDRLPAPF REVGVVVPSP
 2281 ESVEYRWRS L FW (서열 번호 :25)

도면74a

1 MATTMEQEIC AHSITFKGCP KCSALQYRNG FYLLKYDEEW YPEELLTDGE DDVFDPELDM
61 EVVFELQGNS TSSDKNNSSS DNEGVIINN FYSNQYQNSI DLSANATGSD PPRTYQGQFSN
121 LLSGAVNAFS NMIPLLADQN TEEMENLSDR VLQDTAGNTV TNTQSTVGR L VGYGAVHDGE
181 HPASCADTAS EKILAVERY Y TFKVNDWTST QKPFYIRIP LPHVLSGEDG GVFGAALRRH
241 YLVKTGWRVQ VQCNASQFHA GSLIVFMAPE YPTLDAFAMD NRWSKDNLPN GTKTQTNKRG
301 PFAMDHQNFW QWTLYPHQFL NLRTNTTVDL EVFYVNIAPT SSWTQHASWT LVIAVAVPLT
361 YSTGASTSLD ITASTIQVVRP VFNGLRHETL SRQSPIPVTI REHAGTWYST LPDSTVPIYG
421 KTFVAPANYM VGEYKDFLEI AQIPTFIGNK IPNAVPIEA SNTAVKTQPL ATYQVTLSCS
481 CLANTFLAAL SRNFAQYRGS LVYTFVFTGT AMMKGKFLIA YTPPGAGKPT SRDQAMQATY
541 AIWDLGLNSS YSFTVPFISP THFRMVGTDQ VNITNVDGWV TVWQLTPLY PPGCPTS AKI
601 LTMVSAGKDF SLKMPISPAP WSPQGVENAE RGVTEDTDAT ADFVAQPVYL PENQTKVAFF
661 YDRSSPIGAF AVKSGSLESG FAFPSNETCP NSVILTPGPQ FDPAYDQLRP QRLTEIWGN
721 NEETSKVPPL KSKQDYSFCL FSPFVYKCD LEVTLSPHTS GNHGLLVRC PTGTAKPTT
781 QVLHEVSSLS EGRTPOVISA GPGISNQISF VVPYNSPLSV LPAVWYNGHK RFDNTGSLGI
841 APNSDFGTLF FAGTKPDIKF TVYLRYKNMR VFCPRPTVFF PWPSSGDKID MTPRAGVLM
901 ESNALDISR TYPTLHILIQ FNHGGLEIRL FRHGMFWAEA HADVILRSRT KQISFLNNGS
961 FPSMDARAPW NPWKNTYHAV LRAEPYRVTM DVYHKRIRPF RLPLVQKEWN VREENVFGLY
1021 GIFNAHYAGY FADLLIHDIE TNPFPMAKP KKQVFQTGA AVSSMAQTLL PNDLASKVMG
1081 SAFTALLDAN EDAQKAMRII KTLSSLSDAW ENVKETLNNP EFWQQLSRC VQLIAGMTIA
1141 VMHPDPLTLL CLGTLTAABI TSQTSLECEI VAKFKKIPTT PPRFPTISL FQQQSPLKQV
1201 NDVFSIAKLN DWAVKTVEKV VDWFGTVVWV EKEQTLQDL LQRFPEHAKR ISDLRNGMSA
1261 YVECKESPDF FEKLYNQAVK EKRTGIAAVC EKFRQKHDHA TARCEPVVIV LRGDAGQGKS
1321 LSSQVIAQAV SKTIFGRQSV YSLPPDSDF DGYENQFAAI MDDLQONPDG SDFTTFCQMV

도면74b

1381 STTNFLPNMA SLERNGTPTT SQIVVATTNL PEFRPVTHAH YPAVERRITF DYVSAGPVC
1441 SKTEAGYKVL DVERAFRPTG DAPLPCFQNN CLFLEKAGLQ FRDNRKEL SLVDVIERAV
1501 ARIERKKKVL TTQTLVAQA PVAEVSFHSV VQQLKARQEA TDEQLEELQE AFAKTQERS
1561 VFSWDMKISA MLCATLALS QVVKMAKTVK QMVRPDLVRV QLDEQEQGPY NEAVRAKPKT
1621 LQLLDIQGPN PVMDFEKYVA KFVTAPIDFV YPTGVSTQTC LLVKGRTLAV NRHMAESDWS
1681 SIVVRGVTHA RSTVRILAIA KAGKETDVSF IRLSSGPLER DNTSKFVKAD DVLPAATAPV
1741 IGIMNTDIPM MFTGTFLKAG VSVFVETGQT FNHCIIHYKAN TRKGWCGSAL LADLGKKKI
1801 LGMHSAGSMG RTAASIVSQE MICAVSAFE PQGALERLED GPRIHVPRKT ALRPTVARV
1861 FQPAYAPAVL SKFDPRTDAD VDEVAFSKHT SNQESLPPVF RMVAKEYANR VFTLLGRDNG
1921 RLTVKQALEG LEGMDPMDKN TSPGLPYTAL GMRRTDVVDW ESATLIPYAA DRLKKMNEGD
1981 FSDIVYQTFL KDELRPVEKV QAAKTRIVDV PPFECILGR QLLGRFASKF QTQPGLELGS
2041 AIGCDPDVHW TAFQVAMQGF ERVYDVSYN FDSHVSAMF RLLAEFFFTP ENGFDPLVKE
2101 YLESIAISTH AFEEKRYLIT GGLPSGCAAT SMLNTIMNNI IIRAGLYLTY KNFEPDDVKV
2161 LSYGDDLLVA TNYQLNFDKV RASIAKTGYK ITPANKTSTF PLDSTLEDVV FLKRFKKEG
2221 PLYRPMNRE ALEAMLSYR PGTLSKLT SMTLAVHSGK PEYDRLPAP REVGVVVPSP
2281 ESVEYRWRS L FW (서열 번호 :26)

도면75a

1 MATTMEQEIC AHSLTFKGCP KCSALQYRNG FYLLKYDEEW YPEELLTDGE DDVFDPELDM
61 EVVFELQGNS TSSDKNNSSS DGNEGVIINN FYSNQYQNSI DLSANATGSD PPRTYGQFSN
121 LLSGAVNAFS NMIPLLADQN TEEMENLSDR VLQDTAGNTV TNTQSTVGRRL VGYGAVHDGE
181 HPASCADTAS EKILAVERYV TFKVNDWTST QKPFYIRIP LPHVLSGEDG GVFGAALRRH
241 YLVKTGWVPVQ VQCNASQFHA GSLLVFMAPE YPTLDAFAMD NRWSKDNLPN GTKTQTNRKG
301 PFAMDHQNFQ QWTLYPHQFL NLRNTTVDL EVFYVNIAPT SSWTQHASWT LVIADVAPLT
361 YSTGASTSLD ITASIQPVRP VFNGLRHETL SRQSPPIVTI REHAGTWYST LPDSTVPIYG
421 KTPVAPANYM VGEYKDFLEI AQIPTFIGNK IPNAVPIEA SNTAVKTQPL ATYQVTLSCS
481 CLANTFLAAL SRNFAQYRGS LVYTFVFTGT AMMKGKFLIA YTPPGAGKPT SRDQAMQATY
541 AIWDLGLNSS YSFTVPFISP THFRMVGTDQ VNITNVDGWV TVWQLTPLTY PPGCPTSARI
601 LTMVSAGKDF SLKMPISPAP WSPQGVENAE RGVTEDDAT ADFVAQPVYL PENQTKVAFF
661 YDRSSPIGAF TVKSGSLESG FAPFSNETCP NSVILTPGPQ FDPAYDQLRP QRLTEIWNGG
721 NEETSKVPPL KSKQDYSFCL FSPFVYKCD LEVTLSPHTS GNHGLLVRC PTGTAPAKPTT
781 QVLHEVSSLS EGRTPQVISA GPGVSNQISF VVPYNSPLSV LPAVWYNGHK RFDNTGSLGI
841 APNSDFGTLF FAGTKPDIKF TVYLRYKNMR VFCPRPTVFF PWPSSGDKID MTPRAGVLM
901 ESPNALDISR TYPTLHILIQ FNHGGLEIRL FRHVQFWAEA HADVILRSRT KQISFLNNGS
961 FPSMDARAPW NPWKNTYHAV LRAEPYRVTM DVYHKRIRPF RLPLVQKEWN VREENVFGLY
1021 GIFNAHYAGY FADLLIHDIE TNPGPFMAKP KKQVFQTOGA AVSSMAQTLL PNDLASKVMG
1081 SAFTALLDAN EDAQKAMRII KTLSSLSDAW ENVKETLNNP EFWKQLLSRC VQLIAGMTIA
1141 VMHPDPLTLL CLGTLTAAEI TSQTSLEEBI VAKFKKIFTT PPPRFTTISL FQQQSPLKQV
1201 NDVFSLAKNL DWAVKTVEKV VDWFGTWVVQ EEKEQTLQDL LQRFPEHAKR ISDLRNGMSA
1261 YVECKESFDF FEKLYNQAVK EKRTGIAAVC EKFRQKHDHA TARCEPVVIV LRGDAGQGKS

도면75b

1321 LSSQVIAQAV SKTIFGRQSV YSLPPDSDFD DGYENQFAAI MDDLGNPDG SDFTTFCQMV
1381 STTNFLPNMA SLERNGTPTT SQLVVATTNL PEFRPVITAH YPAVERRITF DYSSVSAGPVC
1441 SKTEAGYKVL DVERAFRPTG DAPLPCFQNN CLFLEKAGLQ FRDNRKTEIL SLVDVIERAV
1501 ARIERKKKVL TTVQTLVAQA PVAEVSFHSV VQQLKARQEA TDEQLEELQE AFAKTQERS
1561 VFSDDWKISA MLCAATLALT QVVKMAKTVK QMVRPDLVRV QLDBEQGPY NEAVRAKPKT
1621 LQLLDIQGN PVMDFEKYVA KFVTAPIDFV YPTGVSTQTC LLVKGRTLAV NRHMAESDWS
1681 SIVVRGVTHA RSTVRILAIA KAGKETDVSF IRLSSGPLEFR DNTSKFVKAD DVLPTSAPV
1741 IGIMNTDIFM MFTGTFLKAG VSPVETGQT FNHCIIHYKAN TRKGWCGSAL LADLGKKKI
1801 LGMHSAGSMG VAAASIVSQE MICAVSAFE PQGALERLPD GPRIHVPRKT ALRFTVARQV
1861 FQPAYAPAVL SKFDPRTDAD VDEVAFSKHT SNQESLPPVF RMVAKEYANR VFTLLGRDNG
1921 RLTVKQALEG LEGMDPMDKN TSPGLPYTAL GMRRTDVVDV ESATLIPYAA DRLKKMNEG
1981 FSDIVYQTFL KDELRPVEKV QAAKTRIVDV PPFEHCILGR QLLGRFASKF QTQPGLELGS
2041 AIGCDPDVHW TAFGVAMQGF ERVYDVVYSN FDSTHSVAMF RLLABEFFTP ENGFDPLVKE
2101 YLESLSAISTH AFEEKRYLIT GGLPSGCAAT SMLNTIMNNI IIRAGLYLTY KNFEFDDVKV
2161 LSYGDDLLVA TNYQLNFDKV RASLAKTGYK ITPANKTSTF PLDSTLEDVV FLKRKFKEG
2221 PLYRPMNRE ALEAMLSYYR PGTLSSEKLT ITMLAVHSGK PEYDRLEFAPF REVGVVVPSP
2281 ESVEYRWRSI FW (서열 번호 : 27)

도면76a

1 MATTMEQEIC AHSITFKGCP KCSALQYRNG FYLLKYDEEW YPEELLTDGE DDVFDPELDM
61 EVVFELQONS TSSDKNNSSS DNEGVIINN FYSNQYQNSI DLSANATGSD PPRTYQGFSN
121 LLSGAVNAFS NMIFLLADQN TEEMENLSDR VLQDTAGNTV TNTQSTVGRL VGYGAHVHGE
181 HPASCADTAS EKILAVERY YTFKVNDWTST QKPFYVIRIP LPHVLSGEDG GVFGAALRRH
241 YLVKTGWRVQ VQCNASQFHA GSLLVFMape YPTLDAFAMD NRWSKDNLPN GTKITQNRKG
301 PFAMDHQNFW QWTLYPHQFL NLRNTTTVDL EYPYVNIAPT SSWTQHASWT LVIAVVAPLT
361 YSTGASTSLD ITASIQPVRP VFNGLRHETL SRQSPIPVTI REHAGTWYST LPDSTVPIYG
421 KTPVAPANYM VGEYKDFLEI AQIPTFIGNK IPNAVPIEIA SNTAVKTQPL ATYQVTLSCS
481 CLANTFLAAL SRNFAQYRGS LVYTFVFTGT AMMKGKFLIA YTPPGAGKPT SRDQAMQATY
541 AIWDLGLNSS YSFTVPPFISP THFRMVGTQD VNIINVDGWV TVWQLTPLY PPGCPTSAKI
601 LTMVSAGKDF SLKMPISPAP WSPQGVENAE RGVTEDTDAT ADFVAQPVYL PENQTKVAFF
661 YDRSSPIGAF TVKSGSLESF FAPFSNKTCP NSVILTPGPQ FDPAYDQLRP QRLTEIWGNR
721 NEETSKVFPL KSKQDYSFCL FSPFVYKCD LEVTLSPHTS GNHGLLVRC PTGTPAKPTT
781 QVLHEVSSLS EGRTPQVISA GPGISNQISF VVPYNSPLSV LPNAVWYNGHK RFDNTGSLGI
841 APNSDFGTLF FAGTKPDIF TVYLRYKNMR VFCPRPTVFF PWPSSGDKID MTPRAGVLM
901 ESPNALDISR TYPTLHILIQ FNHGGLEIRL FRHGQFWAEA HADVILRSRT KQISFLNNGS
961 FPSMDARAPW NPWKNTYHAV LRAEPYRVTM DVYHKRIRPF RLPLVQKEWN VREENVFGLY
1021 SIFNAHYAGY FADLLIHDIE TNPGPFMAKP KKQVFQTQGA AVSSMAQTL L PNDLASKVMG
1081 SAFTALLDAN EDAQKAMRII KTLSSLSDAW ENVKETLNNP EFWQLLSRC VQLIAGMTIA
1141 VMHPDPLTL CLGTLTAABI TSQTSLEEEI VAKFKIFTT PPPRPTISL FQQQSPLKQV
1201 NDVFLAKNL DWAVKTVEKV VDWFGTWVQ EKEQTLQDL LQRFPEHAKR ISDLRNGMSA
1261 YVECKESFDF FEKLYNQAVK EKRTGIAAVC EKFRQKHDHA TARCEPVVIV LRGDAGQGKS
1321 LSSQVIAQAV SKTIFGRQSV YSLPPDSDF DGYENQFAAI MDDLQONPDG SDFTTFCQMV

도면76b

1381 STTNFLPNMA SLERKGTFTT SQLVVATNL PEFRPVTIAH YPAVERRITF DYSVSAGPVC
1441 SKTEAGYKVL DVERAFRPTG DAPLPCFQNN CLFLEKAGLQ FRDNRTKEIL SLVDVIERAV
1501 ARIERKKKVL TTVQTLVAQA PVDEVFSHSV VQQLKARQEA TDEQLEBLQE AFAKTQBRSS
1561 VFSWMMKISA MLCAATLALT QVVKMAKTVK QMVRPDLVRV QLDEQEQQPY NEAVRAKPKT
1621 LQLLDIQGN PVMDFEKYVA KFTVAPIDFV YPTGVSTQTC LLVKGRTLAV NRHMAESDWS
1681 SIVVRGVTHA RSTVRILAIA KAGKETDVSF IRLSSGPLFR DNTSKFVKAD DVLPATSAFV
1741 IGIMNTDIPM MFTGTFLKAG VSVPVETGQT FNHCIIHYKAN TRKGWCGSAL LADLGGKKKI
1801 LGMHSAGSMG RTAASIVSQE MICAVVSAFE PQGALERLPD GPRIHVPRKT ALRPTVARQV
1861 FQPAYAPAVL SKFDPRTAD VDEVAFSKHT SNQESLPPVF RMVAKEYANR VFTLLGRDNG
1921 RLTVKQALEG LEGMDPMDKN TSPGLPYTAL GMRRTDVVDW ESATLIPYAA DRLKGMNEGD
1981 FSDIVYQTF LKDELRFVEKV QAAKTRIVDV PPFEHCILGR QLLGRFASKF QTQPGLELGS
2041 AIGCDPDVHW TAFGVAMQGF ERVYDVVDYSN FDSHVSAMF RLLABEEFTF ENGFDPLVKE
2101 YLESIAISTH AFEEKRYLIT GGLPSGCAAT SMLNTIMNNI IIRAGLYLTY KNFEFDVVKV
2161 LSYGDDLLVA TNYQLNFDKV RASLAKTGK ITPANKTSTF PLDSTLEDVV FLKRKFKKEG
2221 PLYRPFVMNR ALEAMLSYR PGTLSKLT SMTLAVHSGK PEYDRLFAPF REVGVVVPSP
2281 ESVEYRWRS L FW (서열 번호 :28)

도면77a

1 MATIMEQEIC AHSMTFEECP KCSALQYRNG FYLLKYDEEW YPEBSLTDGE DDVFDPLDLM
61 EVVFETQONS TSSDKNNSSS EGNELVLIIN FYSNQYQNSI DLSANATGSD PPKTYGQFSN
121 LLSGAVNAFS NMLPLLADQN TEEMENLSDR VSQDTAGNTV TNTQSTVGRL VGYGTVDHGE
181 HPASCADTAS EKILAVERY YTFKVNWDWTST QKPFYIRIP LPHVLSGEDG GVPFATLRRH
241 YLVKTGWRVQ VQCNASQFHA GSLLVFMAPE YPTLDVFAMD NRWSKDNLPN GTRTQTNRK
301 PFAMDHQNFQ QWTLYPHQFL NLRNTTVDL EYPYVNIAPT SSWTQHASWT LVIAVAVPLT
361 YSTGASTSLD ITASIQPVRP VFNGLRHEVL SRQSPIPVTI REHAGTWYST LPDSTVPIYG
421 KTPVAPANYM VGEYKDFLEI AQIPTFIGNK VPNAVPIIEA SNTAVKTQPL AVYQVTLSCS
481 CLANTFLAAL SRNFAQYRGS LVYTFVFTGT AMMKGKFLIA YTPPGAGKPT SRDQAMQATY
541 AIWDLGLNSS YSPTVPFISF THFRMVGTQ ANITNVGDWV TVWQLTPLY PPGCPTSAPI
601 LTMVSAGKDF SLKMPISPAP WSPQGVENAE KGVTEINTAT ADFVAQPVYL PENQTKVAFF
661 YDRSSPIGAF AVKSGSLESF FAPFSNKACP NSVILTPGPQ FDPAYDQLRP QRLTEIWNGG
721 NEETSEVFPL KTKQDYSFCL FSPFVYKCD LEVTLSPHTS GAHGLLVRWC PTGTPTKPTT
781 QVLHEVSSLS EGRTPQVISA GPGTSNQISF VVPYNSPLSV LPAVWYNGHK RPDNTGDLGI
841 APNSDFGLTF FAGTKPDIK TVILRYKNMR VFCRPTVFF PWPTSGDKID MTPRAGVLM
901 ESPNPLDVSK TYPTLHILLQ FNHRGLEARI FRHGLWAET HAEVVLRSKT KQISFLSNGS
961 YPSMDATTPL NPWKSTYQAV LRAEPHRVTM DVYHKRIRPF RLPLVQKEWR TCEENVGLY
1021 HVFETHYAGY FSDLLIHDVE TNPGEFTFKP RQRPVFQTQG AAVSSMAQTL LPNDLASKAM
1081 GSAFTALLDA NEDAQKAMKI IKTLSSLSDA WENVKGTLLN PEFWKQLLSR CVQLIAGMTI
1141 AVMHDPDLTL LCLGVLTAAE ITSQTSLEE IAAKFKTIFT TPPRFPVIS LFQQQSPKQ
1201 VNDVFSIAKN LDWAVKTVEK VDWFGTWVA QEEREQLDQ LLQRFPEHAK RISDLRNGMA
1261 AYVECKESFD FFEKLYNQAV KEKRTGIAAV CEKFRQKHDX ATARCEPVVI VLRGDAGQGG

도면77b

1321 SLSSQIIAQ VSKTIFGRQS VYSLPPDSDF FDGYENQFAA IMDDLQONPD GSDFTTFCQM
1381 VSTTNLLPNM ASLERKGTFF TSQLVVATTN LPEFRPVTTA HYPVERRIT FDYSVSAGPV
1441 CSKTEAGCKV LDVERAFRPT GDAPLPCFQN NCLFLEKAGL QFRDNRSKEI LSLVDVIERA
1501 VTTRIERKKV LTAVQTLVAQ GPVDEVSPYS VVQQLKARQE ATDEQLBELLQ BAFARVQERS
1561 SVFSDWMKIS AMLCAATLAL TQVVKMAKAV KQMRVPDLVR VQLDEQEQQG YNETTRIKPK
1621 TLQLLDVQGF NPTMDFEKFV AKFVTAPIGF VYPTGVSTQT CLLVKGRTLA VNRHMAESDW
1681 TSIVVRGVSH TRSSVKIIAI AKAGKETDVS FIRLSSGPLF RDNTSKFVKA SDVLPHESSP
1741 LIGIMNVDP MMYTGTFLLA GVSVPVETGQ TFNHCIIHYKA NTRKGWCGSA ILADLGSSKK
1801 ILGFHSAGSM GVAAASIIISQ EMIDAVVQAF EPQGALERLP DGPRIHVPRK TALEPTVARQ
1861 VFQPAFAPAV LSKFDPRTDA DVDEVAFSKH TSNQETLPPV FRMVAREYAN RVFALLGRDN
1921 GRLSVKQALD GLEGMDPMDK NTSFGLPYTT LGMERTDVVD WETATLIPPA AERLEKMNK
1981 DFDSDIVYQTF LKDELRPIEK VQAAKTRIVD VPPFEHCILG RQLLGKFAK FQTQPGLELG
2041 SAIGCDPDVH WTAFGVAMQG FERVYDVVDS NFDSTHSAI PRLLAEEFFS EENGFDPLVK
2101 DYLESIAISK HAYEEKRYLI TGGLPSGCAA TSMINTIMNN IIRAGLYLT YKNFEFDDVK
2161 VLSYGDDLLV ATNYQLNFD RVTSLAKTGY KITPANKTST FPLESTLEDV VFLKRKFKKE
2221 GPLYRPVMNR EALEAMLSY RPTGLSEKLT SITMLAVHSG KQEYDRLFAP PREVGIVPT
2281 FESVEYRWRS LFW (서열 번호 :29)

도면78a

1 MACKHGYPDV CPICTAVDVT PGFEYLLAD GEWFPTDLLC VDLDDEVFWP SNSSNQSETM
 61 EWTDLPLVRD IVMEPQGNAS SSDKSNSQSS GNEGVLIINF YSNQYQNSID LSASGGNAGD
 121 APQNGQQLSN ILGGAANAFATMAPLLLDQN TEEMENLSDR VASDKAGNSA TNTQSTVGR
 181 CGYGEAHGGE HPASCADTAT DKVLAERYT TIDLASWTTT QEAFSHIRIP LPHVLAGEDG
 241 GVFGATLRRH YLCKTGWRVQ VQCNASQFHA GSLLVFMAPE FYTGKGTKTG DMEPTDPFTM
 301 DTTWRAPQGA PTGYRYSRT GFFAMNHQNO QWTVVYPHQI LNLRTNTTVD LEVPYVNIAP
 361 TSSWTQHANN TLVVAVFSPL QYASGSSSDV QITASIQPVN PVFNGLRHET VIAQSPIAVT
 421 VREHKGCIFY TNPDTTVPIY GKTISTPNDY MCGEFSDLLE LCKLPTFLGN PNSNNKRYFY
 481 FSATNSVPTT SLVDYQVALS CSCMCNSMLA AVARNFNQYR GSLNFLFVFT GAAMVKGKFL
 541 IAYTPPGAGK PTTDQAMQA TYAIWDLGLN SSFVFTAPFI SPTHYRQTSY TSATIASVDG
 601 WVTWQQLTPL TYPGAPVNS DILTLVSAGD DFTLRMPISP TKWAPQGSND AEGKGKVNDD
 661 ASVDFVAEPV KLPENQTRVA FFYDRAVPIG MLRPGQNIET TFVYQENDLR LNCLLLTPLP
 721 SFCPDSTSGP VKTKAPVQWR WVRSGGTINF PLMTKQDYAF LCFSPTTYK CDLEVTVSAL
 781 GTDITASVLR WAPTGAADV TDQLIGYTPS LGETRNPHMW LVGAGNTQIS FVVPYNSPLS
 841 VLPAAFWNGW SDFGNTKDFG VAPNADFGRL WIQNTSASV RIRYKMKVF CPRPTLFFPW
 901 PVSTRSKINA DNPVPILELE NPAAFYRIDL FITFIDEFIT FDYKVHGRPV LTFRIPGFG
 961 TPAGRMLVCM GEKPAHGFFT SSRSLYHVIF TATCSSFSFS IYKGRYSWK KPIHDELVDR
 1021 GYTTTGEFFR AVRAYHADY QORLIHDVEM NPGPVQSVFQ PQGAVLTKSL APOAGIQNLL
 1081 LRLLGIDGDC SEVSKAITVV TDLFAAWERA KTLVSPFW SKLILKTKF IAASVLYLHN
 1141 PDFTTTVCLS LMTGVDLLTN DSVFDWLKNK LSSFFRTPPP VCPNVLPQPG PLREANEGFT
 1201 FAKNIEWAMK TIQSIVNWL TSWFKQEDHP QSKLDKFLME FPDHCRNIMD MRNGRKAYCE
 1261 CTASFYKDFE LYNLAVTCKR IPLASLCEKF KNRHDHVSVR PEPVVVVLRG AAGQKSVTS
 1321 QIIAQSVSKM AFGRSQVISM PPDSEYFDGY ENQFSVIMDD LGQNPDGEDF TVFCQMVST

도면78b

1381 NFLPNMAHLE RKGTFPTSSF IVATTNLPKF RPTVVAHYPA VDRRITFDFT VTAGPHCTTS
 1441 NGMLDIEKAF DEIPGSKPQL ACFSADCELL HKRGVMFTCN RTKAVYNLQQ VVKMVDNTIT
 1501 RKTENVKMN SLVAQSPDW EHFENILTCL RQNNALQDQ LDELQEAFAQ ARERSDFLSD
 1561 WLKVSATIFA GIASLSAVIK LASKFKESI WPSVVRVLESE GEQAAYAGRA RAQKQALQVL
 1621 DIQGGGKVLQ QAGNFVMDFE LFCAKNMVAP ITFYYPDKAE VTQSCLLLRA HLFVVNRHVA
 1681 ETEWTAFLK DVRHERDIV TRSVNRSGAE TDLTFIKVTK GPLFKDNVKN FCSNKDDFFA
 1741 RNDAVTGIMN TGLAFVYSGN FLIGNQPVNT TTGACFNHCL HYRAQTRRGW CGSAVICNVN
 1801 GKKAVYGMHS AGGGGLAAAT IITRELIEAA EKSMLELEPQ GAIVDISTGS VHVPRKTKL
 1861 RRTVAHDVQ PKFEPVLSR YDPRTDKDVD VVAFSKHTTN MESLPPVFDI VCDEYANRVF
 1921 TILGKDNGLL TVEQAVLGLP GMDPMEKDTG PGLPYTQQL RRTDLLNFNT AKMTPQLDIA
 1981 HSKLVLGVDV DVVYQSFLK EIRPLEKIHE AKTRIVDVPP FAHCIWGRQL LGRFASKFQT
 2041 KPGLELGSAT GTDPDVWTP YAAELSGFNY VYDVYSNFD ASHSTAMFEC LIKNFFTEQN
 2101 GFDRRIAEL RSLAVSRHAY EDRRVLRGG LLSGCAATSM LNTIMNNVII RAALYLYTSN
 2161 FEFDDIKVLS YGDDLLIGTN YQIDFNLVKE RLAPFGYKIT PANKTTTTPPL TSHLQDVFTL
 2221 KRRFVRFNSY LFRPQMDAVN LKAMVSYCKP GTLKEKLMSI ALLAVHSGPD IYDEIFLPPR
 2281 NVGIVVPTYS SMLYRWLSLF R (서열 번호 : 30)

도면79a

1 MACKHGYPDV CPICITAVDAT PDFEYLLMAD GEWFPTDLLC VDLDDDVFWP SDTSTQPQTM
61 BWTDVPLVCD TVMBPQGNAS SSDKSNSSQS GNEGVIINNF YSNQYQNSID LSASGGNAGD
121 APQNNQQLSS ILGGAANAFATMAPLLMDQN TEEMENLSDR VASDKAGNSA TNTQSTVGRL
181 CGYGKSHHGE HPTSCADAAT DKVLAAERYT TIDLASWTTT QEAFPSHIRIP LPHVLAGEDG
241 GVFGATLRRH YLCKTGWRVQ VQCNASQFHA GSLLVFMAPE FVTGKGTKSG TMEPSDPFTM
301 DTTWRSPQSA PTGYRYDRQA GFFAMNHQNO WQWTVYPHQI LNLRTNTTVD LEVFPVNVAP
361 SSSWTQHANN TLVVAVLSP LQYATGSSPDV QITASLQPVN PVFNGLRHET VLAQSPPIVT
421 VREHQGCFYS TNPDTTVPIY GKTISTPSDY MCEGFSDLLE LCKLPTFLGN PSTDNKRYPY
481 FSATNSVPAT SLVDYQVALS CSCTANSMLA AVARNFNQYR GSINFLFVFT GAAMVKGKFR
541 IAYTPPGAGK PTTDQAMQA TYAIWDLGLN SSFNFTAPFT SPTHYRQTSY TSPTITSVDG
601 WVTWQLTPL TYPSTGTPHS DILTLVSAGD DFTLRMPISP TKWVPQGIDN AEKGKVSND
661 ASVDFVAEPV KLPENQTRVA FFYDRAVPIG MLRPGQNMET TFSYQENDFR LNCLLTFLP
721 SYCPDSSSGP VRTKAPVQWR WVRSGGANGA NFPLMTKQDY AFLCFSPFTY YKCDLEVTVS
781 AMGAGTVSSV LRWAPTGAPA DVTDLQIGYT PSLGETRNPH MWIVGSGNSQ ISFVVPYNSP
841 LSVLPAWAFN GWSDFGNTKD FGVAPTSDFG RIWIQGNSSA SVRIRYKMK VFCPRPTLFF
901 PWPTPTTTKI NADNFVPILE LENPASLYRI DLFITFTDEL ITFDYKVHGR PVLTFRIPGF
961 GLTPAGRLV CMGAKPAHSP FTSSKSLYHV IFTSTCNSFS FTIYKGRYS WKKPIHDELV
1021 DRGYTTFREF FKAIRGYHAD YYQRLLIHDV EMNPGPVQSV FQPGQAVLTK SLAPQAGION
1081 ILLRLLGIEG DCSEVSKAIT VVTDLVAWE KAKTTLVSPE FWSLILKTT KPIAASVLYL
1141 HNPDTTTCV LSLMTGVDLL TNDVFDWLK SKLSFFFTP PPACPNVMQP QGPLREANEG
1201 FTFKAKNIEWA TKTIQSIWNV LTSWFKQED HPQSKLDKLL MEFPDHCNRI MDMRNGRKAY
1261 CECTASFKYF DDLYNLAVTC KRIPLASLCE KFKNRHDSV TRPEPVVAVL RGAAGQKSV
1321 TSQIIAQSVS KMAFGRQSVY SMPDSEYFD GYENQFSVIM DDLGQNPDEG DFTVFCQMV
1381 STNFLPNMAH LERKGTPTFS SFIVATTNLP KFRPVTVAHY PAVDRRITFD FTVTAGPHCK

도면79b

1441 TPAGMLDIEK AFDEIPGSKP QLACFSADCP LLHKRGVMFT CNRTKTVYNL QQVVKMVDN
1501 ITRKTENVKK MNSLVAQSFP DWQHFENILT CLRQNNALQ DQVDELQEF TQARERSDFL
1561 SDWLKVSAIL FAGIVLSAV IKLASKFKES IWFTFVRVEL SEGEQAAAYG RARAQKQALQ
1621 VLDIQGGGKV LAQAGNPVMD FELFCANMV SPITFYYPDK AEVTQSCLLL RAHLFVVNRH
1681 VAETEWTAFF LRDVRHERDT VVMRSVNRSG AETDLTFVKV TKGPLFKDNV NKFCSNKDDF
1741 PARNDTVTGI MNIGLAFVYS GNFLIGNQPV NTTGACFNH CLHYRAQTRR GWCGSAIICN
1801 VNGKAVYGM HSAGGGGLAA ATITRELE AAEKSMLALE PQGAIVDIST GSVVHVPRKT
1861 KLRRTVAHDV FQPKFEPVAVL SRYDPRTDKD VDVVAFSKHT TNMESLEPIF DIVCGEYANR
1921 VFTILGKDNQ LLTVEQAVLG LSGMDPMEKD TSPGLPYTQQ GLRRTDLLDF NTAKMTPLD
1981 YAHSKLVLG VYDDVYQSFL KDEIRPLEKI HEAKTRIVDV PPFACIHWGR QLLGRFASKE
2041 QTKPGFELGS AIGTDPDVW TRYAAELSGF NYVYDVDSN FDSASHSTAMP ECLINFFTE
2101 QNGFDRRIAE YLRS LAVSRH AYEDRRVLIR GGLPSGCAAT SMLNTIMNNV IIRAALYLT
2161 SNFEFDDIKV LSYGDDLLIG TNYQIDPNLV KERLAPFGYK ITPANKTTTF PLTSHLQDVT
2221 FLKRRFVRFN SYLFRPQMDA VNLKAMVSYC KPGTLKEKLM SIALLAHVSG PDYDEIFLP
2281 FRNVGIVVPT YDSMLYRWLS LFR (서열 번호 :31)

도면80a

1 MACKHGYPDV CPICTAVDAT PGFEYLLMAD GEWYPTDLLC VDLDDVFWP SDTSNQSQT
61 DWTDVPLIRD IVMEPQGNSS SSDKSNSQSS GNEGVIINN F YSNQYQNSID LSASGGNAGD
121 APQTNQQLSN ILGGAANAF TMAPLLLDQN TEEMENLSDR VASDKAGNSA TNTQSTVGR
181 CGYCKSHHGE HPASCADTAT DKVLAERY TIDLASWTT QEAFSHIRIP LPHVLAGEDG
241 GVFGATLRRH YLCKTGWRVQ VQCNASQFHA GSSLVFMape FYTGKGTGTG TMPSDPPTM
301 DTEWRSPQGA PTGYRYDSRT GFFATNHQNO QWTVYPHQI LNLRTNTTVD LEVPYVNVAP
361 SSSWTQHAW TLVAVLSPL QYATGSSPDV QITASLQPVN PVFNGLRHET VIAQSPIPVT
421 VREHKCFYS TNPDTTVPIY GKTISTPSDY MCGEFSDLLE LCKLPTFLGN PNTNNKRYPY
481 FSATNSVPAT SMVDYQVALS CSCMANSM LA AVARNFNQYR GSLNFLFVFT GAAMVKGKFL
541 IAYTPPGAGK PTTDQAMQS TYAIWDLGLN SSFNFTAPFI SPTHYRQTSY TSPTITSVDG
601 WVTWKLTLPL TYPSTPTNS DILTLSAGD DFTLRMPISP TKWVPQGVND AEKGKVSND
661 ASVDFVABEV KLPENQTRVA FFYDRAVPIG MLRPGQNMET TFNYQENDYR LNCLLLTPLP
721 SFCPDSSSGP QKTKAPVQNR WVRSGGVNGA NFPLMTKQDY AFLCFSPPTF YKCDLEVTVS
781 ALGMTRVASV LRWAPTGA PA DVTDLIGYT PSLGETRNP MMLVGAGNSQ VSFVVPYNSP
841 LSVLPAAWFN GWSDFGNTKD FGVA PNADFG RLWIQGN TSA SVRIYKMKM VFCPRPTLFF
901 PWPTPTTKI NADNPVPILE LENPAALYRI DLFITFTDEF ITFDYKVHGR PVLTFRIPGF
961 GLTFAGRMLV CMGEQPAHGP FTSSRSLYHV IFTATCSSFS FSIYKGRYS WKKPIHDELV
1021 DRGYTTFGEF FKA VRGYHAD YRQRLIHDV ETNPGPVQSV FQPGGAVLTK SLAPQAGIQN
1081 LLLRLLGIDG DCSEVSKAIT VVTDLVAWE KAKTTLVSPE FWSKLILKT KFIASVLYL
1141 HNPDTTTCV LSLMTGVDLL TND SVFDWLK QKLSFFRTP PPACPNVMQP QGPLREANEG
1201 FTFAKNIEWA MKTIQSVVNW L TSWFKEED HPQSKLDKLL MEFPDHCRI MDMRNGKAY
1261 CECTASFYF DELYNLAVTC KRIPLASLCE KFKNRHDSV TRPEPVVVL RGAAGQGSV
1321 TSQIIAQSVS KMAFGRQSVY SMPDSEYFD GYENQFSVIM DDLGQNPGE DFTVFCQMV
1381 STNPLNMAH LERKGTPTS SFIVATTNLP KFRPVTVAHY PAVDRRITFD FTVIAGPHCK

도면80b

1441 TPAGMLDVEK AFDEIPGSKP QLACFSADCP LLHKGVMFT CNRTQTVYNL QQVVKMNDT
1501 ITRKTENVKK MNSLVAQSP DWEHFENILT CLRQNNALQ DQLDELQEF AQARERSDFL
1561 SDWLKVSAIL FAGIASLSAV IKLASKFKES IWPTFVRVEL SEGEQAAYAG RARAQKQALQ
1621 VLDIQGGGKV LAQAGNPVMD FELFCAKNIV APITFYYPDK AEVTQSCLLL RAHLFVVRH
1681 VAETDWTAFK LKDVRRHERT VALRSVNRSG AKTDLTFIKV TKGPLFKDNV NKPCS NKDDF
1741 PARNDTVTGI MNTGLAFVYS GNFLIGNQPV NTTGACPNH CLHYRAQTRR GWCGSAIICN
1801 VNGKAVYGM HSAGGGGLAA ATITKELIE ABEKSMLALE PQGAIVDIAT GSVVHVPRKT
1861 KLRRITVAHDV FQPKFEPVL SRYDPRDKD VDVVAFSKHT TNMESLPPIF DVVCGEYANR
1921 VFTILGKENG LLTVEQAVLG LPMGDPMEKD TSPGLPYTQQ GLRRTDLLNF ITAKMTPQLD
1981 YAHSKLVIGV YDDVYQSFL KDEIRPIEKI HEAKTRIVDV PPFACIWRGR QLLGRFASKF
2041 QTKFGLLEGS AIGTDPDWDV TRYAVELSGF NYVYDVDSN FDASHSTAMF ECLINNFFTE
2101 QNGFDRRIAE YLRSLAVSRH AYEDRRVLIR GGLPSGCAAT SMLNTIMNNV IIRAALYLY
2161 SNFDFDDIKV LSYGDDLLIG TNYQIDFNLV KERLAPFGYK ITPANKTTTF PLTSHLQDVT
2221 FLKRRFVRFN SYLFRPQMDA VNLKAMVSYC KPGTLKEKIM SIALLAHVSG PDIYDEIFLP
2281 FRNVGIVVPT YSSMLYRWLS LFR (서열 번호 :32)

도면81a

1 MMACIHGYPS VCPICATAIDK SSDGMYLLLA DNEWFPADLL TMDLDDVFW PNDESIVSET
61 MDWTDLPFIL DTIMEPQONS TSSDKSNSQS SGNEGVIINN FYSNQYQNSI DLSANGGNAG
121 GAPKTEGQLG NILGNAANAF STMAPLLLDQ NTEEMENLSD RVDSKDAGNS AVNTQSSVGR
181 LCGYGMHHKG KHPASCADTA TDKVLSAERY YTIDLATWTT TLGTFSHIRI PLPHVLAGED
241 GGVFGSTLRR HYLCKCGWRI QVQCNASQFH AGSLLVFMAP EFYTGHTPVT GTTEPATPFT
301 MDSSWQTPQQ NFVGFRYDGR TGYFALNHQN YWQWMVYPHQ IILNLRNTSV DLEVFPFNIA
361 PTSSWTQHAN WTLVVAVLTP LQYAAGSATD VQITASIQPV KPVFNGLRHE AVVPQSPIPV
421 TVREHQGTFF STNPDTTTPI YGKTIATPSD YMCGEFSDLV ELCKLPTFLG NPANTSPAGG
481 RYPYFSATNS VPATALASYQ VALSCSCMSN SMLAAVARNF NQYRGSNLFL FVFTGTAMTK
541 GKFLIAYTPP GAGKPTTREQ AMQATYAIWD LGLNSSYNFT VPFISPTHYR QTSYTSISIT
601 SVDGWLTVWQ LTPLTYPANT PPNADILTLV SAGDDFTLRM FISPTKWIPQ GVDNAEKGKV
661 SNDDATVDFV AEPVKEPDNQ TKVSFFYDRS VPLGLLRPAQ GMEQDFAYAA NDSRANSILL
721 TPLPSYAPDS TTGPTETQAP IQWRWLRGTS DGSTTFPLMT KQDYAFLLFS PFTYYKADLE
781 VTLSAISNSN NVTVVRWAPT GAPADISRQL SGYTPSIGDT RDPHLWVFVA GNSQTSFVVP
841 YNSPLSVLPA ANFNWGSDFG NTKDFGVAPN ADFGRLWIQG NTSVAVRVRY KMKVFCPRP
901 TLFLPWPSTT TTRIHADNPV SVMELQNPFY FYRVDLFITF TDELITFDYK VHGRPVLQYQ
961 VPGGLGLTCAG RMLVCMGQMP NHAPFSTVRH LYHVVFVTSR NSFGVVIYYK RHRPWKKPLH
1021 EELHDYGFEC FSDFFKHVRE YHAAYYQRL MHDVETNPGP PVQSVFRPQG GVLTKSQAPM
1081 SGIQNLFLRA LGIDADHGEF TRAVTMITDL CNTWEKAKNT LVSPFEFTVL IMKTVKFIAA
1141 SVLYLHNPDL TATICLSLMT GVDVLTNESI FNWLSNKLK LPHTPPPPTS PLLQAQSPLR
1201 EANDGFNLAK NIEWAIKTQV KIVDWLMSWF KQEEAHPQAK LDKMLADFPE HCASILAMRN
1261 GRKAYTDCAG AFKYFEDLYN LAVQCKRIPL ATLCEKFKNK HDHAVARPEP VVVVLRGNAG
1321 QGKSVTSQII AQAVSKLAFG RQSVYSIPPD SDYLDGYENQ FSVIMDDLQ NPDEGDFKVF
1381 QMVSTSTNFI PMMAHLEKKG TPFTSNFIVA TTNLPKFRPV TVAHYPAVDR RITFDLTVEA

도면81b

1441 GPACKTPTGM LDVEKAFQEI PGEFQLDCFS SDCALLHKRG VQFICNRTKK IYNLQQIVKM
1501 VKDTIDNKVA NLKKMNTLVA QSPNNGNDME HIITCLRQNN AALQDQIDEL QEAFQAQER
1561 QNFLSDWMKV SAIIFAGIAS LSAVCKLVGR LKNLIWPSFV HVELSEGEQA AYAGAKRGAK
1621 QALQVLDLQG GGRIIAQAGN PVMDYEVCA KMMVAPITFY YADKAQVTQS CLLVKGRFLV
1681 VNRHVAETDW VSFELRDVRH ERDTVTRSV NRSMEVDLT FIKVTKGPLE KDNTKKFCSN
1741 KDDFPQKNET VTGIMNTGLP FVFNGKFIIG NHPVNTTGA TFNHCLHYRA NTRRGWCGSA
1801 VICQVNGKKA VYGMHSAGGG GLAAATITQ ELVEAAEQNM DRLVPQGAIM EIGTGSVVHV
1861 PRKTKLRRTV AHEIFLPKFE PAVLSRYDPR TEKDDVQVAF SKHTNMEEL PAVFSMVAKE
1921 YANRVFTKLK KENQLLTQO AILGLPGMDP MEKDTSPGLP YTQQLRRTD LVNFETGKMD
1981 HNLDYAHSL MLGHYEDVYV QSFLKDEIRP IEKIHEAKTR IVDVPPFHC IWGRQLGRF
2041 ASRFQTNPGL DLGSAIGTDP DVDWTVFAHQ LAEFKYIYDV DYSNFDASHS TAIFELLIQE
2101 FFTFQNGFDP RIGEYLRSLA VSRHAYEDRR VLIRGGLPSG CAATSMINTI INNIVIRAAL
2161 YMTYANFEFD DIKVLVSYGDD LLIATNYEIN FNLVKERLAP FNYKITPANK TSTFPQTSHL
2221 QDVVFLKRRF VQFNSFLFRP QMETENLKAM VSYCRPGVLK EKLSIALLA VHSQPDVYDE
2281 IFMPFRRIGV VVPEYSTMLY RWLNLF (서열 번호 :33)

도면82

1 MACKHGYPDV CPICTAIDVT PGFEYLLAD GEWFPTDLLC VLDLDDVFWP SDSSNQSQTM
61 EWTDIPLICD TVMEPQGNST SSDKSNQSS GNEGVIINNF YSNQYQNSID LSANGGNAGD
121 GPKTEGQLSN ILGGAANAF A TMAPLLLDEN TEEMENLSDR VSDKAGNSA TNTQSSVGRL
181 HGVGATHRGD HPASCADTAT DKVLAAERY TIDLATWTTA QTTFSHIRVP LPHALAGEHG
241 GVFGATLRRH YLAKCGWRVQ VQCNASQFHA GSSLVFLAPE FYTGTGVATS GQEPNKVFLM
301 DTTWQEPQAA PTGFRYDGN GFFTLNHQNY WQWTVYPHQI LNLRTNTSVD LEVPYVNVAP
361 TSSWTQHAW ALVVAVLTPL QYSTGAATDV AITVSLQFVN PVFNGLRHEA QVPQSFVAVT
421 VREHQGSFYS TNPDTTVPIY GKTIVTPSDY MCGEFTDLLE LCKLPTFLGN LSNDTRVPPF
481 TATNSVPTES LVEYQVTLSC SCMSNSMLAS VARNFNQYRG SLNFLFVFTG SAMTKGKFLI
541 AYTPPGAGKP TTRDQAXQST YAIWDLGLNS SYNFTVPPIS PSHYRQTSYT SPSIAAVDGW
601 LTVWQLTPLT FPAVVPSSD ILTLVSAGND FTLRMPISPT KWIPQGVDNA EKGKVSDDNA
661 SVDFVAEPIK LPENQTRVNF FYDRSSPIGL LRPNQAIEN PSYSADNGA TNCALLTPLP
721 SYSPDRPGQS PDTSKAPIQW RWISAVTESG TVSNTPFTRT RQDYAFLLFS PFTYYKCDLE
781 VTLSSVGNV VASLVRWAPT GAPADITTQL TTSTPSIGDT RDPHMLVGA GNSQTSFVIP
841 YNSPLSVLPA AWFNGWSNFS NTYDFGIAPC SDFGRLWIQ NAPLAIRVRY KMRVFCPRP
901 TLFFPWPTPT TTKVNADNPV PILDLENPAA (서열 번호 :34)

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG
<120> SENECA VALLEY VIRUS BASED COMPOSITIONS AND METHODS FOR
TREATING DISEASE
<130> 287037.127-WO
<140> PCT/US2004/031504
<141> 2004-09-23
<150> 60/506,182
<151> 2003-09-26
<160> 167
<170> PatentIn Ver. 3.2
<210> 1
<211> 5752
<212> DNA
<213> Seneca Valley Virus
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(2)
<223> a, t, c or g

<400> 1

```

nntctagccc accatggcaa caagaagagc ttacaggagc tgaatgaaga acagtgggtg 60
gaaatgtctg acgattaccg gaccgggaaa aacatgcctt ttcagtctct tggcacatac 120
tatcggtccc ctaactggac ttgggggtccc aatttcatca acccctatca agtaacggtt 180
ttcccacacc aaattctgaa cgcgagaacc tctacctcgg tagacataaa cgtcccatac 240
atcggggaga cccccacgca atcctcagag acacagaact cctggaccct cctcgttatg 300
gtgctcgttc ccctagacta taaggaagga gccacaactg acccagaaat tacattttct 360
gtaaggccta caagtcccta cttcaatggg cttcgcaacc gctacacggc cgggacggac 420
gaagaacagg ggcccattcc tacggcacc cagagaaaatt cgcttatgtt tctctcaacc 480
ctccctgacg aactgtccc tgcctacggg aatgtgcgta cccctcctgt caattacctc 540
cctggtgaaa taaccgacct tttgcaactg gccgcatac cactctcat ggcatttgag 600
cgggtgcctg aaccctgtgc tgcctcagac acatatgtgc cctacgttgc cgttcccacc 660
cagttcgatg acaggcctct catctccttc ccgatcacc tttcagatcc cgtctatcag 720
aacaccctgg ttggcgccat cagttcaaatt ttgcgaatt accgtgggtg tatccaaatc 780
actctgacat tttgtggacc catgatggcg agagggaat tctgtctctc gtattctccc 840
ccaaatggaa cgcaaccaca gactctttcc gaagctatgc agtgcacata ctctatttgg 900
gacataggct tgaactctag ttggaccttc gtcgtcccct acatctcgcc cagtgactac 960
cgtgaaactc gagccattac caactcgggt tactccgctg atggttggtt tagcctgcac 1020
aagttgacca aaattactct accacctgac tgtccgcaaa gtccctgcat tctctttttc 1080
gcttctgctg gtgaggatta cactctccgt ctcccgttg attgtaatcc ttcctatgtg 1140
ttccactcca ccgacaacgc cgagaccggg gttattgagg cgggtaacac tgacaccgat 1200
ttctctggtg aactggcggc tcttgccct aaccacacta atgtcaagtt cctgtttgat 1260
cgatctcgat tattgaatgt aatcaaggta ctggagaagg acgccgtttt ccccgccct 1320
ttccctacac aagaagggtg gcagcaggat gatggttact tttgtcttct gacccccgc 1380
ccaacagtcg cttcccgacc cgccactcgt ttccggcctgt acgccaatcc gtccggcagt 1440
ggtgttcttg ctaaaccttc actggacttc aatttttata gcttggcctg tttcacttac 1500
tttagatcgg accttgaggt tacggtggtc ttagtagagc cggatctgga atttgctgta 1560
gggtggtttc cttctggcag tgaataccag gcttccagct ttgtctacga ccagctgcat 1620
gtgcccttcc actttactgg gcgcactccc cgcgctttcg ctagcaaggg tgggaaggta 1680
tctttcgtgc tcccttgga ctctgtctcg tctgtgctcc ccgtgcgctg ggggggggct 1740
tccaagctct cttctgctac gcggggtcta ccggcgcatg ctgattgggg gactatttac 1800
gcctttgtcc cccgtcctaa tgagaagaaa agcacgctg taaaacacgt ggccgtgtac 1860
attcgttaca agaacgcacg tgcctggtgc ccagcatgc ttccctttcg cagctacaag 1920
cagaagatgc tgatgcaatc tggcgatatc gagaccaatc ctggtcctgc ttctgacaac 1980
ccaatttttg agtttcttga agcagaaaat gatctagtca ctctggcctc tctctggaag 2040
atggtgcact ctgttcaaca gacctggaga aagtatgtga agaacgatga tttttggccc 2100
aatttactca gcgagctagt gggggaaggc tctgtgcgct tggccgccac gctatccaac 2160
caagcttcag taaaggctct tttgggctg cactttctct ctcgggggct caattacact 2220
gacttttact ctttactgat agagaaatgc tctagtttct ttaccgtaga accacctcct 2280
ccaccagctg aaaacctgat gaccaagccc tcagtgaagt cgaaattccg aaaactgttt 2340
aagatgcaag gacccatgga caaagtcaaa gactggaacc aaatagctgc cggcttgaag 2400
aattttcaat ttgttcgtga ctagtcaaaa gaggtggctg attggctgca ggcctggatc 2460
aacaagaga aagccagccc tgtcctccag taccagttgg agatgaagaa gctcgggcct 2520
gtggccttgg ctcatgacgc tttcatggct gggtccgggc cccctcttag cgacgaccag 2580
attgaatacc tccagaacct caaatctctt gccctaacac tggggaagac taatttggcc 2640
caaagtctca ccactatgat caatgcaaaa caaagttcag cccaacgagt tgaaccgctt 2700
gtggtggtcc ttagaggcaa gccgggatgc ggcaagggtc tggcctctac gttgattgcc 2760
caggctgtgt ccaagcgctt ctatggctcc caaagtgtat attctcttcc ccagatcca 2820
gatttcttct atggatacaa aggacagttc gtgaccttga tggatgattt gggacaaaac 2880
ccgatggac aagatttccc cacttttctg cagatgggtg cgaccgcca atttctcccc 2940
aacatggcgg accttgcaga gaaagggcgt ccctttacct ccaatctcat cattgcaact 3000

```

```

acaaatctcc cccacttcag tccgtgcacc attgctgac cttctgcagt ctctcgccgt 3060
atcaactacg atctgactct agaagtatct gaggcctaca agaaacacac acggctgaat 3120
tttgacttgg ctttcaggcg cacagacgcc cccccattt atccttttgc tgcccatgtg 3180
ccctttgtgg acgtagctgt gcgcttcaaa aatggtcacc agaattttaa tctcctagag 3240
ttggtcgatt ccatttgtac agacattoga gccaaagcaac aaggtgcccg aaacatgcag 3300
actctggttc tacagagccc caacgagaat gatgacaccc ccgtcgacga ggcgttgggt 3360
agagttctct ccccgctgc ggtcgatgag gcgcttgtcg acctactcc agaggccgac 3420
ccggttggcc gtttggctat tcttgccaag ctaggctctt ccctagctgc ggtcaccct 3480
ggtctgataa tcttggcagt gggactctac aggtacttct ctggctctga tgcagaccaa 3540
gaagaaacag aaagtgaggg atctgtcaag gcacccagga gcgaaaatgc ttatgacggc 3600
ccgaagaaaa actctaagcc ccctggagca ctctctctca tggaaatgca acagcccaac 3660
gtggacatgg gctttgaggc tgcggtcgct aagaaagtgg tcgtcccat taccttcatg 3720
gttcccaaca gaccttctgg gcttacacag tccgctcttc tggtgaccgg ccggaccttc 3780
ctaatcaatg aacatacatg gtccaatccc tccctggacca gcttcacaat ccgcggtgag 3840
gtacacactc gtgatgagcc cttccaaacg gttcatttca ctaccacgg tattcccaca 3900
gatctgatga tggtagctct cggaccgggc aattctttcc ctaacaatct agacaagttt 3960
ggacttgacc agatgccggc acgcaactcc cgtgtggttg gcgtttcgct cagttacgga 4020
aacttcttct tctctggaat tttcctcgga tttgttgatt ccgtcacctc tgaacaagga 4080
acttacgcaa gactctttag gtacaggggtg acgacctaca aaggatggtg cggctcggcc 4140
ctgggtctgtg aggccggttg cgtccgacgc atcattggcc tgcattctgc tggcgccgcc 4200
ggtatcggcg ccgggacctt tatctcaaaa ttaggactaa tcaaagccct gaaacacctc 4260
ggtgaacctt tggccacaat gcaaggactg atgactgaat tagagcctgg aatcacgta 4320
catgtacccc ggaaatccaa attgagaaag acgaccgcac acgcggtgta caaacggag 4380
tttgagcctg ctgtgttgtc aaaatttgat ccagactga acaaggatgt tgacttggat 4440
gaagtaattt ggtctaaaca cactgccaat gtcccttacc aacctcctt gttctacaca 4500
tacatgtcag agtacgctca tcgagtcttc tcttcttgg ggaaagacaa tgacattctg 4560
accgtcaaag aagcaattct gggcatcccc ggactagacc ccatggatcc ccacacagct 4620
ccgggtctgc cttacgccat caacggcctt cgacgtactg atctcgtcga ttttgtgaac 4680
ggtacagtag atgcggcgct ggctgtacaa atccagaaat tcttagacgg tgactactct 4740
gaccatgtct tccaaacttt tctgaaagat gagatcagac cctcagagaa agtccgagcg 4800
ggaaaaacc gcattgttga tgtgccctcc ctggcgcat gcattgtggg cagaatgtt 4860
cttgggcgct ttgtgccaa gtttcaatcc catcctggct ttctcctcgg ctctgctatc 4920
gggtctgacc ctgatgtttt ctggaccgct ataggggctc aactcgaggg gagaaagaac 4980
acgtatgacg tggactacag tgcctttgac tcttcacacg gactggctc cttcgaggct 5040
ctcatctctc actttttcac cgtggacaat ggttttagcc ctgcgctggg accgtatctc 5100
agatccctgg ctgtctcggt gcacgcttac ggcgagcgtc gcatcaagat taccggtggc 5160
ctccctccg gttgtgccgc gaccagcctg ctgaacacag tgctcaacaa tgtgatcatc 5220
aggactgtc tggcattgac ttacaaggaa tttgagtatg acacggttga tatcatcgcc 5280
tacggtgacg accttctggt tggcacggat tacgatctgg acttcaatga ggtggcacga 5340
cgcgtgcca agttggggta taagatgact cctgccaaac agggttctgt cttccctccg 5400
acttctctc tttccgatgc tgtttttcta aagcgcaaat tcgtccaaaa caacgacggc 5460
ttatacaaac cagttaatgga tttaaagaat ttggaagcca tgctctccta cttcaaacca 5520
ggaacactac tcgagaagct gcaatctggt tctatgttgg ctcaacattc tggaaaagaa 5580
gaatatgata gattgatgca ccccttcgct gactacggtg ccgtaccgag tcacgagtac 5640
ctgcaggcaa gatggagggc cttgttcgac tgaccagat agcccaaggc gcttcggtgc 5700
tgccggcgat tctgggagaa ctcagtcgga acagaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5752

```

<210> 2

<211> 1890

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> variable amino acid

<400> 2

```

Xaa Leu Ala His His Gly Asn Lys Lys Ser Leu Gln Glu Leu Asn Glu
  1              5              10              15

Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg Thr Gly Lys Asn Met
      20              25              30

Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro Pro Asn Trp Thr Trp
      35              40              45

Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr Val Phe Pro His Gln
      50              55              60

Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp Ile Asn Val Pro Tyr
      65              70              75              80

Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr Gln Asn Ser Trp Thr
      85              90              95

Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr Lys Glu Gly Ala Thr
      100             105             110

Thr Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro Thr Ser Pro Tyr Phe
      115             120             125

Asn Gly Leu Arg Asn Arg Tyr Thr Ala Gly Thr Asp Glu Glu Gln Gly
      130             135             140

Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu Met Phe Leu Ser Thr
      145             150             155             160

Leu Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn Val Arg Thr Pro Pro
      165             170             175

Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu Leu Gln Leu Ala Arg
      180             185             190

Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Glu Arg Val Pro Glu Pro Val Pro Ala
      195             200             205

Ser Asp Thr Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro Thr Gln Phe Asp Asp
      210             215             220

Arg Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser Asp Pro Val Tyr Gln
      225             230             235             240

Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe Ala Asn Tyr Arg Gly

```

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

Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu His Val Pro Phe His
 530 535 540
 Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Ala Ser Lys Gly Gly Lys Val
 545 550 555 560
 Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Val Arg
 565 570 575
 Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr Arg Gly Leu Pro Ala
 580 585 590
 His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Val Pro Arg Pro Asn Glu
 595 600 605
 Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val Tyr Ile Arg Tyr Lys
 610 615 620
 Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro Phe Arg Ser Tyr Lys
 625 630 635 640
 Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu Thr Asn Pro Gly Pro
 645 650 655
 Ala Ser Asp Asn Pro Ile Leu Glu Phe Leu Glu Ala Glu Asn Asp Leu
 660 665 670
 Val Thr Leu Ala Ser Leu Trp Lys Met Val His Ser Val Gln Gln Thr
 675 680 685
 Trp Arg Lys Tyr Val Lys Asn Asp Asp Phe Trp Pro Asn Leu Leu Ser
 690 695 700
 Glu Leu Val Gly Glu Gly Ser Val Ala Leu Ala Ala Thr Leu Ser Asn
 705 710 715 720
 Gln Ala Ser Val Lys Ala Leu Leu Gly Leu His Phe Leu Ser Arg Gly
 725 730 735
 Leu Asn Tyr Thr Asp Phe Tyr Ser Leu Leu Ile Glu Lys Cys Ser Ser
 740 745 750
 Phe Phe Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Pro Ala Glu Asn Leu Met Thr
 755 760 765
 Lys Pro Ser Val Lys Ser Lys Phe Arg Lys Leu Phe Lys Met Gln Gly
 770 775 780
 Pro Met Asp Lys Val Lys Asp Trp Asn Gln Ile Ala Ala Gly Leu Lys
 785 790 795 800
 Asn Phe Gln Phe Val Arg Asp Leu Val Lys Glu Val Val Asp Trp Leu

805	810	815
Gln Ala Trp Ile Asn Lys Glu Lys Ala Ser Pro Val Leu Gln Tyr Gln		
820	825	830
Leu Glu Met Lys Lys Leu Gly Pro Val Ala Leu Ala His Asp Ala Phe		
835	840	845
Met Ala Gly Ser Gly Pro Pro Leu Ser Asp Asp Gln Ile Glu Tyr Leu		
850	855	860
Gln Asn Leu Lys Ser Leu Ala Leu Thr Leu Gly Lys Thr Asn Leu Ala		
865	870	875
Gln Ser Leu Thr Thr Met Ile Asn Ala Lys Gln Ser Ser Ala Gln Arg		
885	890	895
Val Glu Pro Val Val Val Val Leu Arg Gly Lys Pro Gly Cys Gly Lys		
900	905	910
Gly Leu Ala Ser Thr Leu Ile Ala Gln Ala Val Ser Lys Arg Leu Tyr		
915	920	925
Gly Ser Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro Pro Asp Pro Asp Phe Phe Asp		
930	935	940
Gly Tyr Lys Gly Gln Phe Val Thr Leu Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn		
945	950	955
Pro Asp Gly Gln Asp Phe Ser Thr Phe Cys Gln Met Val Ser Thr Ala		
965	970	975
Gln Phe Leu Pro Asn Met Ala Asp Leu Ala Glu Lys Gly Arg Pro Phe		
980	985	990
Thr Ser Asn Leu Ile Ile Ala Thr Thr Asn Leu Pro His Phe Ser Pro		
995	1000	1005
Val Thr Ile Ala Asp Pro Ser Ala Val Ser Arg Arg Ile Asn Tyr Asp		
1010	1015	1020
Leu Thr Leu Glu Val Ser Glu Ala Tyr Lys Lys His Thr Arg Leu Asn		
1025	1030	1035
Phe Asp Leu Ala Phe Arg Arg Thr Asp Ala Pro Pro Ile Tyr Pro Phe		
1045	1050	1055
Ala Ala His Val Pro Phe Val Asp Val Ala Val Arg Phe Lys Asn Gly		
1060	1065	1070
His Gln Asn Phe Asn Leu Leu Glu Leu Val Asp Ser Ile Cys Thr Asp		
1075	1080	1085

Ile Arg Ala Lys Gln Gln Gly Ala Arg Asn Met Gln Thr Leu Val Leu
1090 1095 1100

Gln Ser Pro Asn Glu Asn Asp Asp Thr Pro Val Asp Glu Ala Leu Gly
1105 1110 1115 1120

Arg Val Leu Ser Pro Ala Ala Val Asp Glu Ala Leu Val Asp Leu Thr
1125 1130 1135

Pro Glu Ala Asp Pro Val Gly Arg Leu Ala Ile Leu Ala Lys Leu Gly
1140 1145 1150

Leu Ala Leu Ala Ala Val Thr Pro Gly Leu Ile Ile Leu Ala Val Gly
1155 1160 1165

Leu Tyr Arg Tyr Phe Ser Gly Ser Asp Ala Asp Gln Glu Glu Thr Glu
1170 1175 1180

Ser Glu Gly Ser Val Lys Ala Pro Arg Ser Glu Asn Ala Tyr Asp Gly
1185 1190 1195 1200

Pro Lys Lys Asn Ser Lys Pro Pro Gly Ala Leu Ser Leu Met Glu Met
1205 1210 1215

Gln Gln Pro Asn Val Asp Met Gly Phe Glu Ala Ala Val Ala Lys Lys
1220 1225 1230

Val Val Val Pro Ile Thr Phe Met Val Pro Asn Arg Pro Ser Gly Leu
1235 1240 1245

Thr Gln Ser Ala Leu Leu Val Thr Gly Arg Thr Phe Leu Ile Asn Glu
1250 1255 1260

His Thr Trp Ser Asn Pro Ser Trp Thr Ser Phe Thr Ile Arg Gly Glu
1265 1270 1275 1280

Val His Thr Arg Asp Glu Pro Phe Gln Thr Val His Phe Thr His His
1285 1290 1295

Gly Ile Pro Thr Asp Leu Met Met Val Arg Leu Gly Pro Gly Asn Ser
1300 1305 1310

Phe Pro Asn Asn Leu Asp Lys Phe Gly Leu Asp Gln Met Pro Ala Arg
1315 1320 1325

Asn Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ser Ser Tyr Gly Asn Phe Phe Phe
1330 1335 1340

Ser Gly Asn Phe Leu Gly Phe Val Asp Ser Val Thr Ser Glu Gln Gly
1345 1350 1355 1360

Thr Tyr Ala Arg Leu Phe Arg Tyr Arg Val Thr Thr Tyr Lys Gly Trp

1365	1370	1375
Cys Gly Ser Ala Leu Val Cys Glu Ala Gly Gly Val Arg Arg Ile Ile		
1380	1385	1390
Gly Leu His Ser Ala Gly Ala Ala Gly Ile Gly Ala Gly Thr Tyr Ile		
1395	1400	1405
Ser Lys Leu Gly Leu Ile Lys Ala Leu Lys His Leu Gly Glu Pro Leu		
1410	1415	1420
Ala Thr Met Gln Gly Leu Met Thr Glu Leu Glu Pro Gly Ile Thr Val		
1425	1430	1435
His Val Pro Arg Lys Ser Lys Leu Arg Lys Thr Thr Ala His Ala Val		
1445	1450	1455
Tyr Lys Pro Glu Phe Glu Pro Ala Val Leu Ser Lys Phe Asp Pro Arg		
1460	1465	1470
Leu Asn Lys Asp Val Asp Leu Asp Glu Val Ile Trp Ser Lys His Thr		
1475	1480	1485
Ala Asn Val Pro Tyr Gln Pro Pro Leu Phe Tyr Thr Tyr Met Ser Glu		
1490	1495	1500
Tyr Ala His Arg Val Phe Ser Phe Leu Gly Lys Asp Asn Asp Ile Leu		
1505	1510	1515
Thr Val Lys Glu Ala Ile Leu Gly Ile Pro Gly Leu Asp Pro Met Asp		
1525	1530	1535
Pro His Thr Ala Pro Gly Leu Pro Tyr Ala Ile Asn Gly Leu Arg Arg		
1540	1545	1550
Thr Asp Leu Val Asp Phe Val Asn Gly Thr Val Asp Ala Ala Leu Ala		
1555	1560	1565
Val Gln Ile Gln Lys Phe Leu Asp Gly Asp Tyr Ser Asp His Val Phe		
1570	1575	1580
Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu Ile Arg Pro Ser Glu Lys Val Arg Ala		
1585	1590	1595
Gly Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Ser Leu Ala His Cys Ile Val		
1605	1610	1615
Gly Arg Met Leu Leu Gly Arg Phe Ala Ala Lys Phe Gln Ser His Pro		
1620	1625	1630
Gly Phe Leu Leu Gly Ser Ala Ile Gly Ser Asp Pro Asp Val Phe Trp		
1635	1640	1645

Thr Val Ile Gly Ala Gln Leu Glu Gly Arg Lys Asn Thr Tyr Asp Val
1650 1655 1660

Asp Tyr Ser Ala Phe Asp Ser Ser His Gly Thr Gly Ser Phe Glu Ala
1665 1670 1675 1680

Leu Ile Ser His Phe Phe Thr Val Asp Asn Gly Phe Ser Pro Ala Leu
1685 1690 1695

Gly Pro Tyr Leu Arg Ser Leu Ala Val Ser Val His Ala Tyr Gly Glu
1700 1705 1710

Arg Arg Ile Lys Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala Ala Thr
1715 1720 1725

Ser Leu Leu Asn Thr Val Leu Asn Asn Val Ile Ile Arg Thr Ala Leu
1730 1735 1740

Ala Leu Thr Tyr Lys Glu Phe Glu Tyr Asp Thr Val Asp Ile Ile Ala
1745 1750 1755 1760

Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Gly Thr Asp Tyr Asp Leu Asp Phe Asn
1765 1770 1775

Glu Val Ala Arg Arg Ala Ala Lys Leu Gly Tyr Lys Met Thr Pro Ala
1780 1785 1790

Asn Lys Gly Ser Val Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val
1795 1800 1805

Phe Leu Lys Arg Lys Phe Val Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Lys Pro
1810 1815 1820

Val Met Asp Leu Lys Asn Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Phe Lys Pro
1825 1830 1835 1840

Gly Thr Leu Leu Glu Lys Leu Gln Ser Val Ser Met Leu Ala Gln His
1845 1850 1855

Ser Gly Lys Glu Glu Tyr Asp Arg Leu Met His Pro Phe Ala Asp Tyr
1860 1865 1870

Gly Ala Val Pro Ser His Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Trp Arg Ala Leu
1875 1880 1885

Phe Asp
1890

<210> 3
<211> 426
<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 3

```
ctagcccacc atggcaacaa gaagagctta caggagctga atgaagaaca gtgggtggaa 60
atgtctgacg attaccggac cgggaaaaaac atgccttttc agtctcttg cacatactat 120
cggcccccta actggacttg ggggtcccaat ttcatacaacc cctatcaagt aacggttttc 180
ccacaccaaa ttctgaacgc gagaacctct acctcggtag acataaacgt cccatacatc 240
ggggagaccc ccacgcaatc ctcagagaca cagaactcct ggaccctcct cgttatgggtg 300
ctcgttcccc tagactataa ggaaggagcc acaactgacc cagaaattac attttctgta 360
aggcctacaa gtccctactt caatgggctt cgcaaccgct acacggccgg gacggacgaa 420
gaacag                                         426
```

<210> 4

<211> 142

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 4

```
Leu Ala His His Gly Asn Lys Lys Ser Leu Gln Glu Leu Asn Glu Glu
  1              5              10              15
```

```
Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg Thr Gly Lys Asn Met Pro
      20              25              30
```

```
Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro Pro Asn Trp Thr Trp Gly
      35              40              45
```

```
Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr Val Phe Pro His Gln Ile
      50              55              60
```

```
Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp Ile Asn Val Pro Tyr Ile
      65              70              75              80
```

```
Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr Gln Asn Ser Trp Thr Leu
      85              90              95
```

```
Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr Lys Glu Gly Ala Thr Thr
      100             105             110
```

```
Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro Thr Ser Pro Tyr Phe Asn
      115             120             125
```

```
Gly Leu Arg Asn Arg Tyr Thr Ala Gly Thr Asp Glu Glu Gln
      130             135             140
```

<210> 5

<211> 717

<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 5

```

gggcccattc ctacggcacc cagagaaaat tcgcttatgt ttctctcaac cctccctgac 60
gacactgtcc ctgcttacgg gaatgtgcgt acccctcctg tcaattacct ccctggtgaa 120
ataaccgacc ttttgcaact ggcccgcata cccactctca tggcatttga gcgggtgcct 180
gaacccgtgc ctgcctcaga cacatatgtg ccctacgttg ccgttccac ccagttcgat 240
gacaggcctc tcactctcct cccgatcacc ctttcagatc ccgtctatca gaacaccctg 300
gttggcgcca tcagttcaaa tttcgccaat taccggtggg gtatccaaat cactctgaca 360
ttttgtggac ccatgatggc gagagggaaa ttctgtctct cgtattctcc cccaaatgga 420
acgcaaccac agactctttc cgaagctatg cagtgcacat actctatttg ggacataggc 480
ttgaactcta gttggacctt cgtcgtcccc tacatctcgc ccagtgacta ccgtgaaact 540
cgagccatta ccaactcggg ttactccgct gatggttggg ttagcctgca caagttgacc 600
aaaattactc taccacctga ctgtccgcaa agtccctgca ttctcttttt cgcttctgct 660
ggtgaggatt acactctccg tctccccggt gattgtaatc cttcctatgt gttccac 717

```

<210> 6

<211> 239

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 6

```

Gly Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu Met Phe Leu Ser
  1             5             10             15

```

```

Thr Leu Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn Val Arg Thr Pro
      20             25             30

```

```

Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu Leu Gln Leu Ala
      35             40             45

```

```

Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Glu Arg Val Pro Glu Pro Val Pro
      50             55             60

```

```

Ala Ser Asp Thr Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro Thr Gln Phe Asp
      65             70             75             80

```

```

Asp Arg Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser Asp Pro Val Tyr
      85             90             95

```

```

Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe Ala Asn Tyr Arg
      100            105            110

```

```

Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro Met Met Ala Arg
      115            120            125

```

```

Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly Thr Gln Pro Gln
      130            135            140

```

```

Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile Trp Asp Ile Gly
      145            150            155            160

```

```

Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Val Pro Tyr Ile Ser Pro Ser Asp

```

165 170 175

Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr Ser Ala Asp Gly
180 185 190

Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu Pro Pro Asp Cys
195 200 205

Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala Gly Glu Asp Tyr
210 215 220

Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr Val Phe His
225 230 235

<210> 7

<211> 777

<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 7

tccaccgaca acgccgagac cgggggttatt gaggcgggta acactgacac cgattttctct 60
ggtgaactgg cggtccttgg ccctaaccac actaatgtca agttcctggt tgatcgatct 120
cgattattga atgtaatcaa ggtactggag aaggacgccg ttttcccccg ccctttccct 180
acacaagaag gtgcgcagca ggatgatggt tacttttgtc ttctgacccc ccgccaaca 240
gtcgcttccc gaccgccac tcgtttcggc ctgtacgcca atccgtccgg cagtgggtgtt 300
cttgctaaca cttcactgga cttcaatttt tatagcttgg cctgtttcac ttactttaga 360
tcggaccttg aggttacggt ggtctcacta gagccggatc tggaatttgc tgtaggggtgg 420
tttctttctg gcagtgaata ccaggcttcc agctttgtct acgaccagct gcatgtgccc 480
ttccacttta ctgggcgcac tccccgcgt ttcgctagca aggggtgggaa ggtatctttc 540
gtgctccctt ggaactctgt ctgctctgtg ctccccgtgc gctggggggg ggcttccaag 600
ctctcttctg ctacgcgggg tctaccggcg catgctgatt gggggactat ttacgccttt 660
gtccccgctc ctaatgagaa gaaaagcacc gctgtaaaac acgtggccgt gtacattcgg 720
tacaagaacg cacgtgcctg gtgccccagc atgcttcctt ttcgcagcta caagcag 777

<210> 8

<211> 259

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 8

Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly Asn Thr Asp
1 5 10 15

Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Pro Asn His Thr Asn
20 25 30

Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val Ile Lys Val
35 40 45

Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr Gln Glu Gly

[illegible]

$\langle 210 \rangle$ 9

<211> 42

<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 9

aagatgctga tgcaatctgg cgatatcgag accaatcctg gt

42

$\langle 210 \rangle$ 10

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 10
 Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu Thr Asn Pro Gly
 1 5 10

<210> 11
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 11
 cctgcttctg acaacccaat tttggagttt cttgaagcag aaaatgatct agtcactctg 60
 gcctctctctt ggaagatggt gcactctggt caacagacct ggagaaagta tgtgaagaac 120
 gatgattttt ggccaattt actcagcgag ctagtggggg aaggctctgt cgccttg gcc 180
 gccacgctat ccaaccaagc ttcagtaaag gctcttttgg gcctgcactt tctctctcgg 240
 gggctcaatt aactgactt ttactcttta ctgatagaga aatgctctag tttctttacc 300
 gtagaaccac ctctccacc agctgaaaac ctgatgacca agccctcagt gaagtcgaaa 360
 ttccgaaaac tgtttaagat gcaa 384

<210> 12
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 12
 Pro Ala Ser Asp Asn Pro Ile Leu Glu Phe Leu Glu Ala Glu Asn Asp
 1 5 10 15
 Leu Val Thr Leu Ala Ser Leu Trp Lys Met Val His Ser Val Gln Gln
 20 25 30
 Thr Trp Arg Lys Tyr Val Lys Asn Asp Asp Phe Trp Pro Asn Leu Leu
 35 40 45
 Ser Glu Leu Val Gly Glu Gly Ser Val Ala Leu Ala Ala Thr Leu Ser
 50 55 60
 Asn Gln Ala Ser Val Lys Ala Leu Leu Gly Leu His Phe Leu Ser Arg
 65 70 75 80
 Gly Leu Asn Tyr Thr Asp Phe Tyr Ser Leu Leu Ile Glu Lys Cys Ser
 85 90 95
 Ser Phe Phe Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Pro Ala Glu Asn Leu Met
 100 105 110
 Thr Lys Pro Ser Val Lys Ser Lys Phe Arg Lys Leu Phe Lys Met Gln

115

120

125

<210> 13
<211> 966
<212> DNA
<213> Seneca Valley Virus

<400> 13
ggacccatgg acaaagtcaa agactggaac caaatagctg ccggccttgaa gaattttcaa 60
tttgttcgtg acctagtcaa agagggtggc gattggctgc aggccctggat caacaaagag 120
aaagccagcc ctgtcctcca gtaccagttg gagatgaaga agctcgggcc tgtggccttg 180
gctcatgacg ctttcatggc tggttccggg cccctcttta ggcacgacca gattgaatac 240
ctccagaacc tcaaattctct tgccctaaca ctggggaaga ctaatttggc ccaaagtctc 300
accactatga tcaatgcca acaaagtcca gcccaacgag ttgaaccctg tgtgggtggc 360
cttagaggca agccgggatg cggcaagggc ttggcctcta cgttgattgc ccaggctgtg 420
tccaagcgcc tctatggctc ccaaagtgtg tattctcttc cccagatcc agatttcttc 480
gatggataca aaggacagtt cgtgaccttg atggatgatt tgggacaaaa cccggatgga 540
caagatttcc ccaccttttg tcagatgggtg tcgaccgccc aatttctccc caacatggcg 600
gaccttgacg agaaagggcg tccctttacc tccaatctca tcattgcaac taaaaatctc 660
cccacttca gtcctgtcac cattgctgat ccttctgcag tctctcgccg tatcaactac 720
gatctgactc tagaagtatc tgaggcctac aagaaacaca cacggctgaa ttttgacttg 780
gctttcaggc gcacagacgc cccccccatt tatccttttg ctgcccattg gccctttgtg 840
gacgtagctg tgcgcttcaa aaatgggtcac cagaatttta atctcctaga gttggtcgat 900
tccatttgta cagacattcg agccaagcaa caagggtgcc gaaacatgca gactctggtt 960
ctacag 966

<210> 14
<211> 322
<212> PRT
<213> Seneca Valley Virus

<400> 14
Gly Pro Met Asp Lys Val Lys Asp Trp Asn Gln Ile Ala Ala Gly Leu
1 5 10 15
Lys Asn Phe Gln Phe Val Arg Asp Leu Val Lys Glu Val Val Asp Trp
20 25 30
Leu Gln Ala Trp Ile Asn Lys Glu Lys Ala Ser Pro Val Leu Gln Tyr
35 40 45
Gln Leu Glu Met Lys Lys Leu Gly Pro Val Ala Leu Ala His Asp Ala
50 55 60
Phe Met Ala Gly Ser Gly Pro Pro Leu Ser Asp Asp Gln Ile Glu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Asn Leu Lys Ser Leu Ala Leu Thr Leu Gly Lys Thr Asn Leu

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

<210> 15

$\langle 211 \rangle$ 270

<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 15

```
agccccaacg agaatgatga cccccccgtc gacgagggcgt tgggtagagt tctctccccc 60
gctgcgggtcg atgaggcgct tgtcgacctc actccagagg cggaccgggt tggccgtttg 120
gctattcttg ccaagctagg tcttgcccta gctgcgggtca cccctgggtct gataatcttg 180
gcagtgggac tctacaggta cttctctggc tctgatgcag accaagaaga aacagaaagt 240
gagggatctg tcaaggcacc caggagcgaa 270
```

<210> 16

<211> 90

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 16

```
Ser Pro Asn Glu Asn Asp Asp Thr Pro Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg
  1              5              10              15
```

```
Val Leu Ser Pro Ala Ala Val Asp Glu Ala Leu Val Asp Leu Thr Pro
      20              25              30
```

```
Glu Ala Asp Pro Val Gly Arg Leu Ala Ile Leu Ala Lys Leu Gly Leu
      35              40              45
```

```
Ala Leu Ala Ala Val Thr Pro Gly Leu Ile Ile Leu Ala Val Gly Leu
      50              55              60
```

```
Tyr Arg Tyr Phe Ser Gly Ser Asp Ala Asp Gln Glu Glu Thr Glu Ser
      65              70              75              80
```

```
Glu Gly Ser Val Lys Ala Pro Arg Ser Glu
      85              90
```

<210> 17

<211> 66

<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 17

```
aatgcttatg acggcccgaa gaaaaactct aagccccctg gagcactctc tctcatggaa 60
atgcaa 66
```

<210> 18

<211> 22

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 18

```
Asn Ala Tyr Asp Gly Pro Lys Lys Asn Ser Lys Pro Pro Gly Ala Leu
  1              5              10              15
```

Ser Leu Met Glu Met Gln
20

<210> 19

<211> 633

<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 19

```
cagcccaacg tggacatggg ctttgagggt ggggtcgcta agaaagtggg cgtccccatt 60
accttcatgg ttcccaacag accttctggg cttacacagt ccgctcttct ggtgaccggc 120
cggaccttcc taatcaatga acatacatgg tccaatccct cctggaccag cttcacaatc 180
cgcggtgagg tacacactcg tgatgagccc ttccaaacgg ttcatttcac tcaccacggg 240
attcccacag atctgatgat ggtacgtctc ggaccgggca attctttccc taacaatcta 300
gacaagtttg gacttgacca gatgccggca cgcaactccc gtgtgggttg cgtttcgtcc 360
agttacggaa acttcttctt ctctggaaat ttctcggat ttgttgattc cgtcacctct 420
gaacaaggaa cttacgcaag actctttagg tacaggggtga cgacctaaa aggatgggtg 480
ggctcggccc tgggtctgtga ggccggtggc gtccgacgca tcattggcct gcattctgct 540
ggcgccgccc gtatcggcgc cgggacctat atctcaaaat taggactaat caaagccctg 600
aaacacctcg gtgaaccttt ggccacaatg caa 633
```

<210> 20

<211> 211

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 20

```
Gln Pro Asn Val Asp Met Gly Phe Glu Ala Ala Val Ala Lys Lys Val
  1              5              10              15
```

```
Val Val Pro Ile Thr Phe Met Val Pro Asn Arg Pro Ser Gly Leu Thr
      20              25              30
```

```
Gln Ser Ala Leu Leu Val Thr Gly Arg Thr Phe Leu Ile Asn Glu His
      35              40              45
```

```
Thr Trp Ser Asn Pro Ser Trp Thr Ser Phe Thr Ile Arg Gly Glu Val
      50              55              60
```

```
His Thr Arg Asp Glu Pro Phe Gln Thr Val His Phe Thr His His Gly
      65              70              75              80
```

```
Ile Pro Thr Asp Leu Met Met Val Arg Leu Gly Pro Gly Asn Ser Phe
      85              90              95
```

```
Pro Asn Asn Leu Asp Lys Phe Gly Leu Asp Gln Met Pro Ala Arg Asn
      100             105             110
```

```
Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ser Ser Tyr Gly Asn Phe Phe Phe Ser
```

115

120

125

Gly Asn Phe Leu Gly Phe Val Asp Ser Val Thr Ser Glu Gln Gly Thr
130 135 140

Tyr Ala Arg Leu Phe Arg Tyr Arg Val Thr Thr Tyr Lys Gly Trp Cys
145 150 155 160

Gly Ser Ala Leu Val Cys Glu Ala Gly Gly Val Arg Arg Ile Ile Gly
165 170 175

Leu His Ser Ala Gly Ala Ala Gly Ile Gly Ala Gly Thr Tyr Ile Ser
180 185 190

Lys Leu Gly Leu Ile Lys Ala Leu Lys His Leu Gly Glu Pro Leu Ala
195 200 205

Thr Met Gln
210

<210> 21

<211> 1389

<212> DNA

<213> Seneca Valley Virus

<400> 21

```

ggactgatga ctgaattaga gcctggaatc accgtacatg taccgccgaa atccaaattg 60
agaaagacga ccgcacacgc ggtgtacaaa ccggagtttg agcctgctgt gttgtcaaaa 120
tttgatccca gactgaacaa ggatgttgac ttggatgaag taatttggtc taaacacact 180
gccaatgtcc cttaccaacc tcctttgttc tacacatata tgtcagagta cgctcatcga 240
gtcttctcct tcttggggaa agacaatgac attctgaccg tcaaagaagc aattctgggc 300
atccccggac tagaccccat ggatccccac acagctccgg gtctgcctta cgccatcaac 360
ggccttcgac gtactgatct cgctcgatttt gtgaacggta cagtagatgc ggcgctggct 420
gtacaaatcc agaaattctt agacgggtgac tactctgacc atgtcttcca aacttttctg 480
aaagatgaga tcagaccctc agagaaagtc cgagcgggaa aaaccgcgat tgttgatgtg 540
ccctccctgg cgcattgcat tgtgggcaga atgttgcttg ggcgctttgc tgccaagttt 600
caatcccatc ctggctttct cctcggtctt gctatcggtt ctgaccctga tgttttctgg 660
accgtcatag gggctcaact cgaggggaga aagaacacgt atgacgtgga ctacagtgcc 720
tttgactctt cacacggcac tggctccttc gaggtctctc tctctcactt tttcaccgtg 780
gacaatgggt ttagccctgc gctgggaccg tatctcagat ccctggctgt ctcggtgcac 840
gcttacggcg agcgtcgcat caagattacc ggtggcctcc cctccggttg tgccgcgacc 900
agcctgctga acacagtgtt caacaatgtg atcatcagga ctgctctggc attgacttac 960
aaggaatttg agtatgacac ggttgatata atgcctacg gtgacgacct tctggttggc 1020
acggattacg atctggactt caatgaggtg gcacgacgag ctgccaagtt ggggtataag 1080
atgactcctg ccaacaaggg ttctgtcttc cctccgactt cctctctttc cgatgctgtt 1140
tttctaaagc gcaaattcgt ccaaaacaac gacggcttat acaaaccagt tatggattta 1200
aagaatttgg aagccatgct ctctacttc aaaccaggaa cactactcga gaagctgcaa 1260
tctgtttcta tgttggtcga acattctgga aaagaagaat atgatagatt gatgcacccc 1320
ttcgtgact acggtgccgt accgagtcac gagtacctgc aggcaagatg gagggccttg 1380
ttcgactga                                     1389

```

<210> 22

<211> 462

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 22

Gly Leu Met Thr Glu Leu Glu Pro Gly Ile Thr Val His Val Pro Arg
1 5 10 15

Lys Ser Lys Leu Arg Lys Thr Thr Ala His Ala Val Tyr Lys Pro Glu
20 25 30

Phe Glu Pro Ala Val Leu Ser Lys Phe Asp Pro Arg Leu Asn Lys Asp
35 40 45

Val Asp Leu Asp Glu Val Ile Trp Ser Lys His Thr Ala Asn Val Pro
50 55 60

Tyr Gln Pro Pro Leu Phe Tyr Thr Tyr Met Ser Glu Tyr Ala His Arg
65 70 75 80

Val Phe Ser Phe Leu Gly Lys Asp Asn Asp Ile Leu Thr Val Lys Glu
85 90 95

Ala Ile Leu Gly Ile Pro Gly Leu Asp Pro Met Asp Pro His Thr Ala
100 105 110

Pro Gly Leu Pro Tyr Ala Ile Asn Gly Leu Arg Arg Thr Asp Leu Val
115 120 125

Asp Phe Val Asn Gly Thr Val Asp Ala Ala Leu Ala Val Gln Ile Gln
130 135 140

Lys Phe Leu Asp Gly Asp Tyr Ser Asp His Val Phe Gln Thr Phe Leu
145 150 155 160

Lys Asp Glu Ile Arg Pro Ser Glu Lys Val Arg Ala Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Ile Val Asp Val Pro Ser Leu Ala His Cys Ile Val Gly Arg Met Leu
180 185 190

Leu Gly Arg Phe Ala Ala Lys Phe Gln Ser His Pro Gly Phe Leu Leu
195 200 205

Gly Ser Ala Ile Gly Ser Asp Pro Asp Val Phe Trp Thr Val Ile Gly
210 215 220

Ala Gln Leu Glu Gly Arg Lys Asn Thr Tyr Asp Val Asp Tyr Ser Ala
225 230 235 240

Phe Asp Ser Ser His Gly Thr Gly Ser Phe Glu Ala Leu Ile Ser His

245	250	255
Phe Phe Thr Val Asp Asn Gly Phe Ser Pro Ala Leu Gly Pro Tyr Leu		
260	265	270
Arg Ser Leu Ala Val Ser Val His Ala Tyr Gly Glu Arg Arg Ile Lys		
275	280	285
Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala Ala Thr Ser Leu Leu Asn		
290	295	300
Thr Val Leu Asn Asn Val Ile Ile Arg Thr Ala Leu Ala Leu Thr Tyr		
305	310	315
Lys Glu Phe Glu Tyr Asp Thr Val Asp Ile Ile Ala Tyr Gly Asp Asp		
325	330	335
Leu Leu Val Gly Thr Asp Tyr Asp Leu Asp Phe Asn Glu Val Ala Arg		
340	345	350
Arg Ala Ala Lys Leu Gly Tyr Lys Met Thr Pro Ala Asn Lys Gly Ser		
355	360	365
Val Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val Phe Leu Lys Arg		
370	375	380
Lys Phe Val Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Lys Pro Val Met Asp Leu		
385	390	395
Lys Asn Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Phe Lys Pro Gly Thr Leu Leu		
405	410	415
Glu Lys Leu Gln Ser Val Ser Met Leu Ala Gln His Ser Gly Lys Glu		
420	425	430
Glu Tyr Asp Arg Leu Met His Pro Phe Ala Asp Tyr Gly Ala Val Pro		
435	440	445
Ser His Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Trp Arg Ala Leu Phe Asp		
450	455	460

<210> 23

<211> 2292

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 23

Met Ala Thr Thr Met Glu Gln Glu Thr Cys Ala His Ser Leu Thr Phe
1 5 10 15

Glu Glu Cys Pro Lys Cys Ser Ala Leu Gln Tyr Arg Asn Gly Phe Tyr

20	25	30
Leu Leu Lys Tyr Asp Glu Glu Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Leu Thr Asp		
35	40	45
Gly Glu Asp Asp Val Phe Asp Pro Glu Leu Asp Met Glu Val Val Phe		
50	55	60
Glu Leu Gln Gly Asn Ser Thr Ser Ser Asp Lys Asn Asn Ser Ser Ser		
65	70	75
Glu Gly Asn Glu Gly Val Ile Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr		
85	90	95
Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser Ala Asn Ala Ala Gly Ser Asp Pro Pro		
100	105	110
Arg Thr Tyr Gly Gln Phe Ser Asn Leu Phe Ser Gly Ala Val Asn Ala		
115	120	125
Phe Ser Asn Met Leu Pro Leu Leu Ala Asp Gln Asn Thr Glu Glu Met		
130	135	140
Glu Asn Leu Ser Asp Arg Val Ser Gln Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val		
145	150	155
Thr Asn Thr Gln Ser Thr Val Gly Arg Leu Val Gly Tyr Gly Thr Val		
165	170	175
His Asp Gly Glu His Pro Ala Ser Cys Ala Asp Thr Ala Ser Glu Lys		
180	185	190
Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Tyr Thr Phe Lys Val Asn Asp Trp Thr		
195	200	205
Ser Thr Gln Lys Pro Phe Glu Tyr Ile Arg Ile Pro Leu Pro His Val		
210	215	220
Leu Ser Gly Glu Asp Gly Gly Val Phe Gly Ala Ala Leu Arg Arg His		
225	230	235
Tyr Leu Val Lys Thr Gly Trp Arg Val Gln Val Gln Cys Asn Ala Ser		
245	250	255
Gln Phe His Ala Gly Ser Leu Leu Val Phe Met Ala Pro Glu Tyr Pro		
260	265	270
Thr Leu Asp Ala Phe Ala Met Asp Asn Arg Trp Ser Lys Asp Asn Leu		
275	280	285
Pro Asn Gly Thr Arg Thr Gln Thr Asn Lys Lys Gly Pro Phe Ala Met		
290	295	300

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

580	585	590
Gly Cys Pro Thr Ser Ala Lys Ile Leu Thr Met Val Ser Ala Gly Lys		
595	600	605
Asp Phe Ser Leu Lys Met Pro Ile Ser Pro Ala Pro Trp Ser Pro Gln		
610	615	620
Gly Val Glu Asn Ala Glu Lys Gly Val Thr Glu Asn Thr Asn Ala Thr		
625	630	635
Ala Asp Phe Val Ala Gln Pro Val Tyr Leu Pro Glu Asn Gln Thr Lys		
645	650	655
Val Ala Phe Phe Tyr Asn Arg Ser Ser Pro Ile Gly Ala Phe Thr Val		
660	665	670
Lys Ser Gly Ser Leu Glu Ser Gly Phe Ala Pro Phe Ser Asn Gly Thr		
675	680	685
Cys Pro Asn Ser Val Ile Leu Thr Pro Gly Pro Gln Phe Asp Pro Ala		
690	695	700
Tyr Asp Gln Leu Arg Pro Gln Arg Leu Thr Glu Ile Trp Gly Asn Gly		
705	710	715
Asn Glu Glu Thr Ser Lys Val Phe Pro Leu Lys Ser Lys Gln Asp Tyr		
725	730	735
Ser Phe Cys Leu Phe Ser Pro Phe Val Tyr Tyr Lys Cys Asp Leu Glu		
740	745	750
Val Thr Leu Ser Pro His Thr Ser Gly Asn His Gly Leu Leu Val Arg		
755	760	765
Trp Cys Pro Thr Gly Thr Pro Thr Lys Pro Thr Thr Gln Val Leu His		
770	775	780
Glu Val Ser Ser Leu Ser Glu Gly Arg Thr Pro Gln Val Tyr Ser Ala		
785	790	795
Gly Pro Gly Ile Ser Asn Gln Ile Ser Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser		
805	810	815
Pro Leu Ser Val Leu Ser Ala Val Trp Tyr Asn Gly His Lys Arg Phe		
820	825	830
Asp Asn Thr Gly Ser Leu Gly Ile Ala Pro Asn Ser Asp Phe Gly Thr		
835	840	845
Leu Phe Phe Ala Gly Thr Lys Pro Asp Ile Lys Phe Thr Val Tyr Leu		
850	855	860

Arg Tyr Lys Asn Lys Arg Val Phe Cys Pro Arg Pro Thr Val Phe Phe
865 870 875 880

Pro Trp Pro Thr Ser Gly Asp Lys Ile Asp Met Thr Pro Arg Ala Gly
885 890 895

Val Leu Met Leu Glu Ser Pro Asn Ala Leu Asp Ile Ser Arg Thr Tyr
900 905 910

Pro Thr Leu His Val Leu Ile Gln Phe Asn His Arg Gly Leu Glu Val
915 920 925

Arg Leu Phe Arg His Gly His Phe Trp Ala Glu Thr Arg Ala Asp Val
930 935 940

Ile Leu Arg Ser Lys Thr Lys Gln Val Ser Phe Leu Ser Asn Gly Asn
945 950 955 960

Tyr Pro Ser Met Asp Ser Arg Ala Pro Trp Asn Pro Trp Lys Asn Thr
965 970 975

Tyr Gln Ala Val Leu Arg Ala Glu Pro Cys Arg Val Thr Met Asp Ile
980 985 990

Tyr Tyr Lys Arg Val Arg Pro Phe Arg Leu Pro Leu Val Gln Lys Glu
995 1000 1005

Trp Pro Val Arg Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr Arg Ile Phe Asn
1010 1015 1020

Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile Glu
1025 1030 1035 1040

Thr Asn Pro Gly Pro Phe Met Phe Arg Pro Arg Lys Gln Val Phe Gln
1045 1050 1055

Thr Gln Gly Ala Ala Val Ser Ser Met Ala Gln Thr Leu Leu Pro Asn
1060 1065 1070

Asp Leu Ala Ser Lys Ala Met Gly Ser Ala Phe Thr Ala Leu Leu Asp
1075 1080 1085

Ala Asn Glu Asp Ala Gln Lys Ala Met Lys Ile Ile Lys Thr Leu Ser
1090 1095 1100

Ser Leu Ser Asp Ala Trp Glu Asn Val Lys Glu Thr Leu Asn Asn Pro
1105 1110 1115 1120

Glu Phe Trp Lys Gln Leu Leu Ser Arg Cys Val Gln Leu Ile Ala Gly
1125 1130 1135

Met Thr Ile Ala Val Met His Pro Asp Pro Leu Thr Leu Leu Cys Leu

1140	1145	1150
Gly Thr Leu Thr Ala Ala Glu Ile Thr Ser Gln Thr Ser Leu Cys Glu		
1155	1160	1165
Glu Ile Ala Ala Lys Phe Lys Thr Ile Phe Ile Thr Pro Pro Pro Arg		
1170	1175	1180
Phe Pro Thr Ile Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ser Pro Leu Lys Gln Val		
1185	1190	1195
1200		
Asn Asp Ile Phe Ser Leu Ala Lys Asn Leu Asp Trp Ala Val Lys Thr		
1205	1210	1215
Val Glu Lys Val Val Asp Trp Phe Gly Thr Trp Ile Val Gln Glu Glu		
1220	1225	1230
Lys Glu Gln Thr Leu Asp Gln Leu Leu Gln Arg Phe Pro Glu His Ala		
1235	1240	1245
Lys Arg Ile Ser Asp Leu Arg Asn Gly Met Ala Ala Tyr Val Glu Cys		
1250	1255	1260
Lys Glu Ser Phe Asp Phe Phe Glu Lys Leu Tyr Asn Gln Ala Val Lys		
1265	1270	1275
1280		
Glu Lys Arg Thr Gly Ile Ala Ala Val Cys Glu Lys Phe Arg Gln Lys		
1285	1290	1295
His Asp His Ala Thr Ala Arg Cys Glu Pro Val Val Ile Val Leu Arg		
1300	1305	1310
Gly Asp Ala Gly Gln Gly Lys Ser Leu Ser Ser Gln Val Ile Ala Gln		
1315	1320	1325
Ala Val Ser Lys Thr Ile Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro		
1330	1335	1340
Pro Asp Ser Asp Phe Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ala Ala Ile		
1345	1350	1355
1360		
Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Ser Asp Phe Thr Thr Phe		
1365	1370	1375
Cys Gln Met Val Ser Thr Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala Ser Leu		
1380	1385	1390
Glu Arg Lys Gly Thr Pro Phe Thr Ser Gln Leu Val Val Ala Thr Thr		
1395	1400	1405
Asn Leu Pro Glu Phe Arg Pro Val Thr Ile Ala His Tyr Pro Ala Val		
1410	1415	1420

Glu Arg Arg Ile Thr Phe Asp Tyr Ser Val Ser Ala Gly Pro Val Cys
1425 1430 1435 1440

Ser Lys Thr Glu Ala Gly Tyr Lys Val Leu Asp Val Glu Arg Ala Phe
1445 1450 1455

Arg Pro Thr Gly Glu Ala Pro Leu Pro Cys Phe Gln Asn Asn Cys Leu
1460 1465 1470

Phe Leu Glu Lys Ala Gly Leu Gln Phe Arg Asp Asn Arg Thr Lys Glu
1475 1480 1485

Ile Ile Ser Leu Val Asp Val Ile Glu Arg Ala Val Ala Arg Ile Glu
1490 1495 1500

Arg Lys Lys Lys Val Leu Thr Thr Val Gln Thr Leu Val Ala Gln Gly
1505 1510 1515 1520

Pro Val Asp Glu Val Ser Phe His Ser Val Val Gln Gln Leu Lys Ala
1525 1530 1535

Arg Gln Gln Ala Thr Asp Glu Gln Leu Glu Glu Leu Gln Glu Ala Phe
1540 1545 1550

Ala Lys Val Gln Glu Arg Asn Ser Val Phe Ser Asp Trp Leu Lys Ile
1555 1560 1565

Ser Ala Met Leu Cys Ala Ala Thr Leu Ala Leu Ser Gln Val Val Lys
1570 1575 1580

Met Ala Lys Ala Val Lys Gln Met Val Lys Pro Asp Leu Val Arg Val
1585 1590 1595 1600

Gln Leu Asp Glu Gln Glu Gln Gly Pro Tyr Asn Glu Thr Ala Arg Val
1605 1610 1615

Lys Pro Lys Thr Leu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Gly Pro Asn Pro Val
1620 1625 1630

Met Asp Phe Glu Lys Tyr Val Ala Lys His Val Thr Ala Pro Ile Gly
1635 1640 1645

Phe Val Tyr Pro Thr Gly Val Ser Thr Gln Thr Cys Leu Leu Val Arg
1650 1655 1660

Gly Arg Thr Leu Val Val Asn Arg His Met Ala Glu Ser Asp Trp Thr
1665 1670 1675 1680

Ser Ile Val Val Arg Gly Val Thr His Ala Arg Ser Thr Val Lys Ile
1685 1690 1695

Leu Ala Ile Ala Lys Ala Gly Lys Glu Thr Asp Val Ser Phe Ile Arg

1700	1705	1710
Leu Ser Ser Gly Pro Leu Phe Arg Asp Asn Thr Ser Lys Phe Val Lys		
1715	1720	1725
Ala Gly Asp Val Leu Pro Thr Gly Ala Ala Pro Val Thr Gly Ile Met		
1730	1735	1740
Asn Thr Asp Ile Pro Met Met Tyr Thr Gly Thr Phe Leu Lys Ala Gly		
1745	1750	1755
Val Ser Val Pro Val Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn His Cys Ile His		
1765	1770	1775
Tyr Lys Ala Asn Thr Arg Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Leu Ala		
1780	1785	1790
Asp Leu Gly Gly Ser Lys Lys Ile Leu Gly Ile His Ser Ala Gly Ser		
1795	1800	1805
Met Gly Ile Ala Ala Ala Ser Ile Val Ser Gln Glu Met Ile Arg Ala		
1810	1815	1820
Val Val Asn Ala Phe Glu Pro Gln Gly Ala Leu Glu Arg Leu Pro Asp		
1825	1830	1835
Gly Pro Arg Ile His Val Pro Arg Lys Thr Ala Leu Arg Pro Thr Val		
1845	1850	1855
Ala Arg Gln Val Phe Gln Pro Ala Tyr Ala Pro Ala Val Leu Ser Lys		
1860	1865	1870
Phe Asp Pro Arg Thr Glu Ala Asp Val Asp Glu Val Ala Phe Ser Lys		
1875	1880	1885
His Thr Ser Asn Gln Glu Ser Leu Pro Pro Val Phe Arg Met Val Ala		
1890	1895	1900
Lys Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe Thr Leu Leu Gly Lys Asp Asn Gly		
1905	1910	1915
Arg Leu Thr Val Lys Gln Ala Leu Glu Gly Leu Glu Gly Met Asp Pro		
1925	1930	1935
Met Asp Arg Asn Thr Ser Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Ala Leu Gly Met		
1940	1945	1950
Arg Arg Thr Asp Val Val Asp Trp Glu Ser Ala Thr Leu Ile Pro Phe		
1955	1960	1965
Ala Ala Glu Arg Leu Arg Lys Met Asn Glu Gly Asp Phe Ser Glu Val		
1970	1975	1980

Val Tyr Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu Leu Arg Pro Ile Glu Lys Val
1985 1990 1995 2000

Gln Ala Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Glu His Cys
2005 2010 2015

Ile Leu Gly Arg Gln Leu Leu Gly Lys Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr
2020 2025 2030

Gln Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser Ala Ile Gly Cys Asp Pro Asp Val
2035 2040 2045

His Trp Thr Ala Phe Gly Val Ala Met Gln Gly Phe Glu Arg Val Tyr
2050 2055 2060

Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ser Thr His Ser Val Ala Met Phe
2065 2070 2075 2080

Arg Leu Leu Ala Glu Glu Phe Phe Thr Pro Glu Asn Gly Phe Asp Pro
2085 2090 2095

Leu Thr Arg Glu Tyr Leu Glu Ser Leu Ala Ile Ser Thr His Ala Phe
2100 2105 2110

Glu Glu Lys Arg Phe Leu Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala
2115 2120 2125

Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile Met Asn Asn Ile Ile Ile Arg Ala
2130 2135 2140

Gly Leu Tyr Leu Thr Tyr Lys Asn Phe Glu Phe Asp Asp Val Lys Val
2145 2150 2155 2160

Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Ala Thr Asn Tyr Gln Leu Asp
2165 2170 2175

Phe Asp Lys Val Arg Ala Ser Leu Ala Lys Thr Gly Tyr Lys Ile Thr
2180 2185 2190

Pro Ala Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Leu Asn Ser Thr Leu Glu Asp
2195 2200 2205

Val Val Phe Leu Lys Arg Lys Phe Lys Lys Glu Gly Pro Leu Tyr Arg
2210 2215 2220

Pro Val Met Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Tyr Arg
2225 2230 2235 2240

Pro Gly Thr Leu Ser Glu Lys Leu Thr Ser Ile Thr Met Leu Ala Val
2245 2250 2255

His Ser Gly Lys Gln Glu Tyr Asp Arg Leu Phe Ala Pro Phe Arg Glu

2260 2265 2270

Val Gly Val Val Val Pro Ser Phe Glu Ser Val Glu Tyr Arg Trp Arg
2275 2280 2285

Ser Leu Phe Trp
2290

<210> 24
<211> 2292
<212> PRT
<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 24
Met Ala Thr Thr Met Glu Gln Glu Thr Cys Ala His Ser Leu Thr Phe
1 5 10 15

Glu Glu Cys Pro Lys Cys Ser Ala Leu Gln Tyr Arg Asn Gly Phe Tyr
20 25 30

Leu Leu Lys Tyr Asp Glu Glu Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Leu Thr Asp
35 40 45

Gly Glu Asp Asp Val Phe Asp Pro Glu Leu Asp Met Glu Val Val Phe
50 55 60

Glu Leu Gln Gly Asn Ser Thr Ser Ser Asp Lys Asn Asn Ser Ser Ser
65 70 75 80

Glu Gly Asn Glu Gly Val Ile Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr
85 90 95

Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser Ala Asn Ala Ala Gly Ser Asp Pro Pro
100 105 110

Arg Thr Tyr Gly Gln Phe Ser Asn Leu Phe Ser Gly Ala Val Asn Ala
115 120 125

Phe Ser Asn Met Leu Pro Leu Leu Ala Asp Gln Asn Thr Glu Glu Met
130 135 140

Glu Asn Leu Ser Asp Arg Val Ser Gln Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val
145 150 155 160

Thr Asn Thr Gln Ser Thr Val Gly Arg Leu Val Gly Tyr Gly Thr Val
165 170 175

His Asp Gly Glu His Pro Ala Ser Cys Ala Asp Thr Ala Ser Glu Lys
180 185 190

Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Tyr Thr Phe Lys Val Asn Asp Trp Thr

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

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

755		760		765
Trp Cys Pro Thr Gly Thr Pro Thr Lys Pro Thr Thr Gln Val Leu His				
770		775		780
Glu Val Ser Ser Leu Ser Glu Gly Arg Thr Pro Gln Val Tyr Ser Ala				
785		790		800
Gly Pro Gly Ile Ser Asn Gln Ile Ser Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser				
	805		810	815
Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Val Trp Tyr Asn Gly His Lys Arg Phe				
	820		825	830
Asp Asn Thr Gly Ser Leu Gly Ile Ala Pro Asn Ser Asp Phe Gly Thr				
	835		840	845
Leu Phe Phe Ala Gly Thr Lys Pro Asp Ile Lys Phe Thr Val Tyr Leu				
	850		855	860
Arg Tyr Lys Asn Met Arg Val Phe Cys Pro Arg Pro Thr Val Phe Phe				
	865		870	875
Pro Trp Pro Thr Ser Gly Asp Lys Ile Asp Met Thr Pro Arg Ala Gly				
	885		890	895
Val Leu Met Leu Glu Ser Pro Asn Ala Leu Asp Ile Ser Arg Thr Tyr				
	900		905	910
Pro Thr Leu His Val Leu Ile Gln Phe Asn His Arg Gly Leu Glu Val				
	915		920	925
Arg Leu Phe Arg His Gly Gln Phe Trp Ala Glu Thr Arg Ala Asp Val				
	930		935	940
Ile Leu Arg Ser Lys Thr Lys Gln Val Ser Phe Leu Ser Asn Gly Asn				
	945		950	955
Tyr Pro Ser Met Asp Ser Arg Ala Pro Trp Asn Pro Trp Lys Asn Thr				
	965		970	975
Tyr Gln Ala Val Leu Arg Ala Glu Pro Cys Arg Val Thr Met Asp Ile				
	980		985	990
Tyr Tyr Lys Arg Val Arg Pro Phe Arg Leu Pro Leu Val Gln Lys Glu				
	995		1000	1005
Trp Arg Val Arg Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr Arg Ile Phe Asn				
	1010		1015	1020
Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile Glu				
	1025		1030	1035
				1040

Thr Asn Pro Gly Pro Phe Met Phe Arg Pro Arg Lys Gln Val Phe Gln
1045 1050 1055

Thr Gln Gly Ala Ala Val Ser Ser Met Ala Gln Thr Leu Leu Pro Asn
1060 1065 1070

Asp Leu Ala Ser Lys Ala Met Gly Ser Ala Phe Thr Ala Leu Leu Asp
1075 1080 1085

Ala Asn Glu Asp Ala Arg Lys Ala Met Lys Ile Ile Lys Thr Leu Ser
1090 1095 1100

Ser Leu Ser Asp Ala Trp Glu Asn Val Lys Glu Thr Leu Asn Asn Pro
1105 1110 1115 1120

Glu Phe Trp Lys Gln Leu Leu Ser Arg Cys Val Gln Leu Ile Ala Gly
1125 1130 1135

Met Thr Ile Ala Val Met His Pro Asp Pro Leu Thr Leu Leu Cys Leu
1140 1145 1150

Gly Thr Leu Thr Ala Ala Glu Ile Thr Ser Gln Thr Ser Leu Cys Glu
1155 1160 1165

Glu Ile Ala Ala Lys Phe Lys Thr Ile Phe Ile Thr Pro Pro Pro Arg
1170 1175 1180

Phe Pro Thr Ile Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ser Pro Leu Lys Gln Val
1185 1190 1195 1200

Asn Asp Phe Phe Ser Leu Ala Lys Asn Leu Asp Trp Ala Val Lys Thr
1205 1210 1215

Val Glu Lys Val Val Asp Trp Phe Gly Thr Trp Ile Val Gln Glu Glu
1220 1225 1230

Lys Glu Gln Thr Leu Asp Gln Leu Leu Gln Arg Phe Pro Glu His Ala
1235 1240 1245

Lys Arg Ile Ser Asp Leu Arg Asn Gly Met Ala Ala Tyr Val Glu Cys
1250 1255 1260

Lys Glu Ser Phe Asp Phe Phe Glu Lys Leu Tyr Asn Gln Ala Val Lys
1265 1270 1275 1280

Glu Lys Arg Thr Gly Ile Ala Ala Val Cys Glu Lys Phe Arg Gln Lys
1285 1290 1295

His Asp His Ala Thr Ala Arg Cys Glu Pro Val Val Ile Val Leu Arg
1300 1305 1310

Gly Asp Ala Gly Gln Gly Lys Ser Leu Ser Ser Gln Val Ile Ala Gln

1315	1320	1325
Ala Val Ser Lys Thr Ile Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro		
1330	1335	1340
Pro Asp Ser Asp Phe Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ala Ala Ile		
1345	1350	1355 1360
Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Ser Asp Phe Thr Thr Phe		
1365	1370	1375
Cys Gln Met Val Ser Thr Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala Ser Leu		
1380	1385	1390
Glu Arg Lys Gly Thr Pro Phe Thr Ser Gln Leu Val Val Ala Thr Thr		
1395	1400	1405
Asn Leu Pro Glu Phe Arg Pro Val Thr Ile Ala His Tyr Pro Ala Val		
1410	1415	1420
Glu Arg Arg Ile Thr Phe Asp Tyr Ser Val Ser Ala Gly Pro Val Cys		
1425	1430	1435 1440
Ser Lys Thr Glu Ala Gly Tyr Lys Val Leu Asp Val Glu Arg Ala Phe		
1445	1450	1455
Arg Pro Thr Gly Glu Ala Pro Leu Pro Cys Phe Gln Asn Asn Cys Leu		
1460	1465	1470
Phe Leu Glu Lys Ala Gly Leu Gln Phe Arg Asp Asn Arg Thr Lys Glu		
1475	1480	1485
Ile Ile Ser Leu Val Asp Val Ile Glu Arg Ala Val Ala Arg Ile Glu		
1490	1495	1500
Arg Lys Lys Lys Val Leu Thr Thr Val Gln Thr Leu Val Ala Gln Ala		
1505	1510	1515 1520
Pro Val Asp Glu Val Ser Phe His Ser Val Val Gln Gln Leu Lys Ala		
1525	1530	1535
Arg Gln Glu Ala Thr Asp Glu Gln Leu Glu Glu Leu Gln Glu Ala Phe		
1540	1545	1550
Ala Lys Val Gln Glu Arg Asn Ser Val Phe Ser Asp Trp Leu Lys Ile		
1555	1560	1565
Ser Ala Met Leu Cys Ala Ala Thr Leu Ala Leu Ser Gln Val Val Lys		
1570	1575	1580
Met Ala Lys Ala Val Lys Gln Met Val Lys Pro Asp Leu Val Arg Val		
1585	1590	1595 1600

Gln Leu Asp Glu Gln Glu Gln Gly Pro Tyr Asn Glu Thr Ala Arg Ala
1605 1610 1615

Lys Pro Lys Thr Leu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Gly Pro Asn Pro Val
1620 1625 1630

Met Asp Phe Glu Lys Tyr Val Ala Lys His Val Thr Ala Pro Ile Asp
1635 1640 1645

Phe Val Tyr Pro Thr Gly Val Ser Thr Gln Thr Cys Leu Leu Val Arg
1650 1655 1660

Gly Arg Thr Leu Ala Val Asn Arg His Met Ala Glu Ser Asp Trp Thr
1665 1670 1675 1680

Ser Ile Val Val Arg Gly Val Thr His Ala Arg Ser Thr Val Lys Ile
1685 1690 1695

Leu Ala Ile Ala Lys Ala Gly Lys Glu Thr Asp Val Ser Phe Ile Arg
1700 1705 1710

Leu Ser Ser Gly Pro Leu Phe Arg Asp Asn Thr Ser Lys Phe Val Lys
1715 1720 1725

Ala Gly Asp Val Leu Pro Thr Gly Ala Ala Pro Val Thr Gly Ile Met
1730 1735 1740

Asn Thr Asp Ile Pro Met Met Tyr Thr Gly Thr Phe Leu Lys Ala Gly
1745 1750 1755 1760

Val Ser Val Pro Val Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn His Cys Ile His
1765 1770 1775

Tyr Lys Ala Asn Thr Arg Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Leu Ala
1780 1785 1790

Asp Leu Gly Gly Ser Lys Lys Ile Leu Gly Ile His Ser Ala Gly Ser
1795 1800 1805

Met Gly Ile Ala Ala Ala Ser Ile Val Ser Gln Glu Met Ile Arg Ala
1810 1815 1820

Val Val Asn Ala Phe Glu Pro Gln Gly Ala Leu Glu Arg Leu Pro Asp
1825 1830 1835 1840

Gly Pro Arg Ile His Val Pro Arg Lys Thr Ala Leu Arg Pro Thr Val
1845 1850 1855

Ala Arg Gln Val Phe Gln Pro Ala Tyr Ala Pro Ala Val Leu Ser Lys
1860 1865 1870

Phe Asp Pro Arg Thr Glu Ala Asp Val Asp Glu Val Ala Phe Ser Lys

1875	1880	1885
His Thr Ser Asn Gln Glu Ser Leu Pro Pro Val Phe Arg Met Val Ala		
1890	1895	1900
Lys Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe Thr Leu Leu Gly Lys Asp Asn Gly		
1905	1910	1915 1920
Arg Leu Thr Val Lys Gln Ala Leu Glu Gly Leu Glu Gly Met Asp Pro		
	1925	1930 1935
Met Asp Arg Asn Thr Ser Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Ala Leu Gly Met		
	1940	1945 1950
Arg Arg Thr Asp Val Val Asp Trp Glu Ser Ala Thr Leu Ile Pro Phe		
	1955	1960 1965
Ala Ala Glu Arg Leu Arg Lys Met Asn Glu Gly Asp Phe Ser Glu Val		
	1970	1975 1980
Val Tyr Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu Leu Arg Pro Ile Glu Lys Val		
1985	1990	1995 2000
Gln Ala Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Glu His Cys		
	2005	2010 2015
Ile Leu Gly Arg Gln Leu Leu Gly Lys Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr		
	2020	2025 2030
Gln Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser Ala Ile Gly Cys Asp Pro Asp Val		
	2035	2040 2045
His Trp Thr Ala Phe Gly Val Ala Met Gln Gly Phe Glu Arg Val Tyr		
	2050	2055 2060
Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ser Thr His Ser Val Ala Met Phe		
2065	2070	2075 2080
Arg Leu Leu Ala Glu Glu Phe Phe Thr Pro Glu Asn Gly Phe Asp Pro		
	2085	2090 2095
Leu Thr Arg Glu Tyr Leu Glu Ser Leu Ala Ile Ser Thr His Ala Phe		
	2100	2105 2110
Glu Glu Lys Arg Phe Leu Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala		
	2115	2120 2125
Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile Met Asn Asn Ile Ile Ile Arg Ala		
	2130	2135 2140
Gly Leu Tyr Leu Thr Tyr Lys Asn Phe Glu Phe Asp Asp Val Lys Val		
2145	2150	2155 2160

Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Ala Thr Asn Tyr Gln Leu Asp
2165 2170 2175

Phe Asp Lys Val Arg Ala Ser Leu Ala Lys Thr Gly Tyr Lys Ile Thr
2180 2185 2190

Pro Ala Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Leu Asn Ser Thr Leu Glu Asp
2195 2200 2205

Val Val Phe Leu Lys Arg Lys Phe Lys Lys Glu Gly Pro Leu Tyr Arg
2210 2215 2220

Pro Val Met Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Tyr Arg
2225 2230 2235 2240

Pro Gly Thr Leu Ser Glu Lys Leu Thr Ser Ile Thr Met Leu Ala Val
2245 2250 2255

His Ser Gly Lys Gln Glu Tyr Asp Arg Leu Phe Ala Pro Phe Arg Glu
2260 2265 2270

Val Gly Val Val Val Pro Ser Phe Glu Ser Val Glu Tyr Arg Trp Arg
2275 2280 2285

Ser Leu Phe Trp
2290

<210> 25

<211> 2292

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 25

Met Ala Thr Thr Met Glu Gln Glu Ile Cys Ala His Ser Leu Thr Leu
1 5 10 15

Lys Gly Cys Pro Lys Cys Ser Ala Leu Gln Tyr Arg Asn Gly Phe Tyr
20 25 30

Leu Leu Lys Tyr Asp Glu Glu Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Leu Thr Asp
35 40 45

Gly Glu Asp Asp Val Phe Asp Pro Glu Leu Asp Met Glu Val Val Phe
50 55 60

Glu Leu Gln Gly Asn Ser Thr Ser Ser Asp Lys Asn Asn Ser Ser Ser
65 70 75 80

Asp Gly Asn Glu Gly Val Ile Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr
85 90 95

Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser Ala Asn Ala Thr Gly Ser Asp Pro Pro
100 105 110

Arg Thr Tyr Gly Gln Phe Ser Asn Leu Leu Ser Gly Ala Val Asn Ala
115 120 125

Phe Ser Asn Met Ile Pro Leu Leu Ala Asp Gln Asn Thr Glu Glu Met
130 135 140

Glu Asn Leu Ser Asp Arg Val Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val
145 150 155 160

Thr Asn Thr Gln Ser Thr Val Gly Arg Leu Val Gly Tyr Gly Ala Val
165 170 175

His Asp Gly Glu His Pro Ala Ser Cys Ala Asp Thr Ala Ser Glu Lys
180 185 190

Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Tyr Thr Phe Lys Val Asn Asp Trp Thr
195 200 205

Ser Thr Gln Lys Pro Phe Glu Tyr Ile Arg Ile Pro Leu Pro His Val
210 215 220

Leu Ser Gly Glu Asp Gly Gly Val Phe Gly Ala Ala Leu Arg Arg His
225 230 235 240

Tyr Leu Val Lys Thr Gly Trp Arg Val Gln Val Gln Cys Asn Ala Ser
245 250 255

Gln Phe His Ala Gly Ser Leu Leu Val Phe Met Ala Pro Glu Tyr Pro
260 265 270

Thr Leu Asp Ala Phe Ala Met Asp Asn Arg Trp Ser Lys Asp Asn Leu
275 280 285

Pro Asn Gly Thr Lys Thr Gln Thr Asn Arg Lys Gly Pro Phe Ala Met
290 295 300

Asp His Gln Asn Phe Trp Gln Trp Thr Leu Tyr Pro His Gln Phe Leu
305 310 315 320

Asn Leu Arg Thr Asn Thr Thr Val Asp Leu Glu Val Pro Tyr Val Asn
325 330 335

Ile Ala Pro Thr Ser Ser Trp Thr Gln His Ala Ser Trp Thr Leu Val
340 345 350

Ile Ala Val Val Ala Pro Leu Thr Tyr Ser Thr Gly Ala Ser Thr Ser
355 360 365

Leu Asp Ile Thr Ala Ser Ile Gln Pro Val Arg Pro Val Phe Asn Gly

370	375	380
Leu Arg His Glu Thr Leu Ser Arg Gln Ser Pro Ile Pro Val Thr Ile		
385	390	400
Arg Glu His Ala Gly Thr Trp Tyr Ser Thr Leu Pro Asp Ser Thr Val		
	405	410 415
Pro Ile Tyr Gly Lys Thr Pro Val Ala Pro Ala Asn Tyr Met Val Gly		
	420	425 430
Glu Tyr Lys Asp Phe Leu Glu Ile Ala Gln Ile Pro Thr Phe Ile Gly		
	435	440 445
Asn Lys Ile Pro Asn Ala Val Pro Tyr Ile Glu Ala Ser Asn Thr Ala		
	450	455 460
Val Lys Thr Gln Pro Leu Ala Thr Tyr Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser		
465	470	475 480
Cys Leu Ala Asn Thr Phe Leu Ala Ala Leu Ser Arg Asn Phe Ala Gln		
	485	490 495
Tyr Arg Gly Ser Leu Val Tyr Thr Phe Val Phe Thr Gly Thr Ala Met		
	500	505 510
Met Lys Gly Lys Phe Leu Ile Ala Tyr Thr Pro Pro Gly Ala Gly Lys		
	515	520 525
Pro Thr Ser Arg Asp Gln Ala Met Gln Ala Thr Tyr Ala Ile Trp Asp		
	530	535 540
Leu Gly Leu Asn Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Val Pro Phe Ile Ser Pro		
545	550	555 560
Thr His Phe Arg Met Val Gly Thr Asp Gln Val Asn Ile Thr Asn Val		
	565	570 575
Asp Gly Trp Val Thr Val Trp Gln Leu Thr Pro Leu Thr Tyr Pro Pro		
	580	585 590
Gly Cys Pro Thr Ser Ala Lys Ile Leu Thr Met Val Ser Ala Gly Lys		
	595	600 605
Asp Phe Ser Leu Lys Met Pro Ile Ser Pro Ala Pro Trp Ser Pro Gln		
	610	615 620
Gly Val Glu Asn Ala Glu Arg Gly Val Thr Glu Asp Thr Asp Ala Thr		
625	630	635 640
Ala Asp Phe Val Ala Gln Pro Val Tyr Leu Pro Glu Asn Gln Thr Lys		
	645	650 655

Val	Ala	Phe	Phe	Tyr	Asp	Arg	Ser	Ser	Pro	Ile	Gly	Ala	Phe	Thr	Val	660	665	670	
Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Phe	Thr	Pro	Phe	Ser	Asn	Gln	Thr	675	680	685	
Cys	Pro	Asn	Ser	Val	Ile	Leu	Thr	Pro	Gly	Pro	Gln	Phe	Asp	Pro	Ala	690	695	700	
Tyr	Asp	Gln	Leu	Arg	Pro	Gln	Arg	Leu	Thr	Glu	Ile	Trp	Gly	Asn	Gly	705	710	715	720
Asn	Glu	Glu	Thr	Ser	Lys	Val	Phe	Pro	Leu	Lys	Ser	Lys	Gln	Asp	Tyr	725	730	735	
Ser	Phe	Cys	Leu	Phe	Ser	Pro	Phe	Val	Tyr	Tyr	Lys	Cys	Asp	Leu	Glu	740	745	750	
Val	Thr	Leu	Ser	Pro	His	Thr	Ser	Gly	Asn	His	Gly	Leu	Leu	Val	Arg	755	760	765	
Trp	Cys	Pro	Thr	Gly	Thr	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Thr	Gln	Val	Leu	His	770	775	780	
Glu	Val	Ser	Ser	Leu	Ser	Glu	Gly	Arg	Thr	Pro	Gln	Val	Tyr	Ser	Ala	785	790	795	800
Gly	Pro	Gly	Ile	Thr	Asn	Gln	Ile	Ser	Phe	Val	Val	Pro	Tyr	Asn	Ser	805	810	815	
Pro	Leu	Ser	Val	Leu	Pro	Ala	Val	Trp	Tyr	Asn	Gly	His	Lys	Arg	Phe	820	825	830	
Asp	Asn	Thr	Gly	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Pro	Asn	Ser	Asp	Phe	Gly	Thr	835	840	845	
Leu	Phe	Phe	Ala	Gly	Thr	Lys	Pro	Asp	Ile	Lys	Phe	Thr	Val	Tyr	Leu	850	855	860	
Arg	Tyr	Lys	Asn	Met	Arg	Val	Phe	Cys	Pro	Arg	Pro	Thr	Val	Phe	Phe	865	870	875	880
Pro	Trp	Pro	Ser	Ser	Gly	Asp	Lys	Ile	Asp	Met	Thr	Pro	Arg	Ala	Gly	885	890	895	
Val	Leu	Met	Leu	Glu	Ser	Pro	Asn	Ala	Leu	Asp	Ile	Ser	Arg	Thr	Tyr	900	905	910	
Pro	Thr	Leu	His	Ile	Leu	Ile	Gln	Phe	Asn	His	Gly	Gly	Leu	Glu	Ile	915	920	925	
Arg	Leu	Phe	Arg	His	Gly	Met	Phe	Trp	Ala	Glu	Ala	His	Ala	Asp	Val				

930	935	940
Ile Leu Arg Ser Arg Thr Lys Gln Ile Ser Phe Leu Asn Asn Gly Ser		
945	950	955 960
Phe Pro Ser Met Asp Ala Arg Ala Pro Trp Asn Pro Trp Lys Asn Thr		
	965	970 975
Tyr His Ala Val Leu Arg Ala Glu Pro Tyr Arg Val Thr Met Asp Val		
	980	985 990
Tyr His Lys Arg Ile Arg Pro Phe Arg Leu Pro Leu Val Gln Lys Glu		
	995	1000 1005
Trp Asn Val Arg Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr Gly Ile Phe Asn		
	1010	1015 1020
Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile Glu		
	1025	1030 1035 1040
Thr Asn Pro Gly Pro Phe Met Ala Lys Pro Lys Lys Gln Val Phe Gln		
	1045	1050 1055
Thr Gln Gly Ala Ala Val Ser Ser Met Ala Gln Thr Leu Leu Pro Asn		
	1060	1065 1070
Asp Leu Ala Ser Lys Val Met Gly Ser Ala Phe Thr Ala Leu Leu Asp		
	1075	1080 1085
Ala Asn Glu Asp Ala Gln Lys Ala Met Arg Ile Ile Lys Thr Leu Ser		
	1090	1095 1100
Ser Leu Ser Asp Ala Trp Glu Asn Val Lys Glu Thr Leu Asn Asn Pro		
	1105	1110 1115 1120
Glu Phe Trp Lys Gln Leu Leu Ser Arg Cys Val Gln Leu Ile Ala Gly		
	1125	1130 1135
Met Thr Ile Ala Val Met His Pro Asp Pro Leu Thr Leu Leu Cys Leu		
	1140	1145 1150
Gly Thr Leu Thr Ala Ala Glu Ile Thr Ser Gln Thr Ser Leu Cys Glu		
	1155	1160 1165
Glu Ile Val Ala Lys Phe Lys Lys Ile Phe Thr Thr Pro Pro Pro Arg		
	1170	1175 1180
Phe Pro Thr Ile Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ser Pro Leu Lys Gln Val		
	1185	1190 1195 1200
Asn Asp Val Phe Ser Leu Ala Lys Asn Leu Asp Trp Ala Val Lys Thr		
	1205	1210 1215

Val Glu Lys Val Val Asp Trp Phe Gly Thr Trp Val Val Gln Glu Glu
1220 1225 1230

Lys Glu Gln Thr Leu Asp Gln Leu Leu Gln Arg Phe Pro Glu His Ala
1235 1240 1245

Lys Arg Ile Ser Asp Leu Arg Asn Gly Met Ser Ala Tyr Val Glu Cys
1250 1255 1260

Lys Glu Ser Phe Asp Phe Phe Glu Lys Leu Tyr Asn Gln Ala Val Lys
1265 1270 1275 1280

Glu Lys Arg Thr Gly Ile Ala Ala Val Cys Glu Lys Phe Arg Gln Lys
1285 1290 1295

His Asp His Ala Thr Ala Arg Cys Glu Pro Val Val Ile Val Leu Arg
1300 1305 1310

Gly Asp Ala Gly Gln Gly Lys Ser Leu Ser Ser Gln Val Ile Ala Gln
1315 1320 1325

Ala Val Ser Lys Thr Ile Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro
1330 1335 1340

Pro Asp Ser Asp Phe Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ala Ala Ile
1345 1350 1355 1360

Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Ser Asp Phe Thr Thr Phe
1365 1370 1375

Cys Gln Met Val Ser Thr Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala Ser Leu
1380 1385 1390

Glu Arg Asn Gly Thr Pro Phe Thr Ser Gln Ile Val Val Ala Thr Thr
1395 1400 1405

Asn Leu Pro Glu Phe Arg Pro Val Thr Ile Ala His Tyr Pro Ala Val
1410 1415 1420

Glu Arg Arg Ile Thr Phe Asp Tyr Ser Val Ser Ala Gly Pro Val Cys
1425 1430 1435 1440

Ser Lys Thr Glu Ala Gly Tyr Lys Val Leu Asp Val Glu Arg Ala Phe
1445 1450 1455

Arg Pro Thr Gly Asp Ala Pro Leu Pro Cys Phe Gln Asn Asn Cys Leu
1460 1465 1470

Phe Leu Glu Lys Ala Gly Leu Gln Phe Arg Asp Asn Arg Thr Lys Glu
1475 1480 1485

Ile Leu Ser Leu Val Asp Val Ile Glu Arg Ala Val Ala Arg Ile Glu

1490	1495	1500	
Arg Lys Lys Lys Val Leu Thr Thr Val Gln Thr Leu Val Ala Gln Ala			
1505	1510	1515	1520
Pro Val Asp Glu Val Ser Phe His Ser Val Val Gln Gln Leu Lys Ala			
	1525	1530	1535
Arg Gln Glu Ala Thr Asp Glu Gln Leu Glu Glu Leu Gln Glu Ala Phe			
	1540	1545	1550
Ala Lys Thr Gln Glu Arg Ser Ser Val Phe Ser Asp Trp Met Lys Ile			
	1555	1560	1565
Ser Ala Met Leu Cys Ala Ala Thr Leu Ala Leu Ser Gln Val Val Lys			
	1570	1575	1580
Met Ala Lys Thr Val Lys Gln Met Val Arg Pro Asp Leu Val Arg Val			
1585	1590	1595	1600
Gln Leu Asp Glu Gln Glu Gln Gly Pro Tyr Asn Glu Ala Val Arg Ala			
	1605	1610	1615
Lys Pro Lys Thr Leu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Gly Pro Asn Pro Val			
	1620	1625	1630
Met Asp Phe Glu Lys Tyr Val Ala Lys Phe Val Thr Ala Pro Ile Asp			
	1635	1640	1645
Phe Val Tyr Pro Thr Gly Val Ser Thr Gln Thr Cys Leu Leu Val Lys			
	1650	1655	1660
Gly Arg Thr Leu Ala Val Asn Arg His Met Ala Glu Ser Asp Trp Ser			
1665	1670	1675	1680
Ser Ile Val Val Arg Gly Val Thr His Ala Arg Ser Thr Val Arg Ile			
	1685	1690	1695
Leu Ala Ile Ala Lys Ala Gly Lys Glu Thr Asp Val Ser Phe Ile Arg			
	1700	1705	1710
Leu Ser Ser Gly Pro Leu Phe Arg Asp Asn Thr Ser Lys Phe Val Lys			
	1715	1720	1725
Ala Asp Asp Val Leu Pro Ala Thr Ser Ala Pro Val Ile Gly Ile Met			
	1730	1735	1740
Asn Thr Asp Ile Pro Met Met Phe Thr Gly Thr Phe Leu Lys Ala Gly			
1745	1750	1755	1760
Val Ser Val Pro Val Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn His Cys Ile His			
	1765	1770	1775

Tyr Lys Ala Asn Thr Arg Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Leu Ala
 1780 1785 1790
 Asp Leu Gly Gly Lys Lys Lys Ile Leu Gly Met His Ser Ala Gly Ser
 1795 1800 1805
 Met Gly Arg Thr Ala Ala Ser Ile Val Ser Gln Glu Met Ile Cys Ala
 1810 1815 1820
 Val Val Ser Ala Phe Glu Pro Gln Gly Ala Leu Glu Arg Leu Pro Asp
 1825 1830 1835 1840
 Gly Pro Arg Ile His Val Pro Arg Lys Thr Ala Leu Arg Pro Thr Val
 1845 1850 1855
 Ala Arg Arg Val Phe Gln Pro Ala Tyr Ala Pro Ala Val Leu Ser Lys
 1860 1865 1870
 Phe Asp Pro Arg Thr Glu Ala Asp Val Asp Glu Val Ala Phe Ser Lys
 1875 1880 1885
 His Thr Ser Asn Gln Glu Ser Leu Pro Pro Val Phe Arg Met Val Ala
 1890 1895 1900
 Lys Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe Thr Leu Leu Gly Arg Asp Asn Gly
 1905 1910 1915 1920
 Arg Leu Thr Val Lys Gln Ala Leu Glu Gly Leu Glu Gly Met Asp Pro
 1925 1930 1935
 Met Asp Lys Asn Thr Ser Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Ala Leu Gly Met
 1940 1945 1950
 Arg Arg Thr Asp Val Val Asp Trp Glu Ser Ala Thr Leu Ile Pro Tyr
 1955 1960 1965
 Ala Ala Asp Arg Leu Lys Lys Met Asn Glu Gly Asp Phe Ser Asp Ile
 1970 1975 1980
 Val Tyr Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu Leu Arg Pro Val Glu Lys Val
 1985 1990 1995 2000
 Gln Ala Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Glu His Cys
 2005 2010 2015
 Ile Leu Gly Arg Gln Leu Leu Gly Arg Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr
 2020 2025 2030
 Gln Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser Ala Ile Gly Cys Asp Pro Asp Val
 2035 2040 2045
 His Trp Thr Ala Phe Gly Val Ala Met Gln Gly Phe Glu Arg Val Tyr

2050	2055	2060	
Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ser Thr His Ser Val Ala Met Phe			
2065	2070	2075	2080
Arg Leu Leu Ala Glu Glu Phe Phe Thr Pro Glu Asn Gly Phe Asp Pro			
	2085	2090	2095
Leu Val Lys Glu Tyr Leu Glu Ser Leu Ala Ile Ser Thr His Ala Phe			
	2100	2105	2110
Glu Glu Lys Arg Tyr Leu Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala			
	2115	2120	2125
Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile Met Asn Asn Ile Ile Ile Arg Ala			
	2130	2135	2140
Gly Leu Tyr Leu Thr Tyr Lys Asn Phe Glu Phe Asp Asp Val Lys Val			
2145	2150	2155	2160
Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Ala Thr Asn Tyr Gln Leu Asn			
	2165	2170	2175
Phe Asp Lys Val Arg Ala Ser Leu Ala Lys Thr Gly Tyr Lys Ile Thr			
	2180	2185	2190
Pro Ala Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Leu Asp Ser Thr Leu Glu Asp			
	2195	2200	2205
Val Val Phe Leu Lys Arg Lys Phe Lys Lys Glu Gly Pro Leu Tyr Arg			
	2210	2215	2220
Pro Val Met Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Tyr Arg			
2225	2230	2235	2240
Pro Gly Thr Leu Ser Glu Lys Leu Thr Ser Ile Thr Met Leu Ala Val			
	2245	2250	2255
His Ser Gly Lys Pro Glu Tyr Asp Arg Leu Phe Ala Pro Phe Arg Glu			
	2260	2265	2270
Val Gly Val Val Val Pro Ser Phe Glu Ser Val Glu Tyr Arg Trp Arg			
	2275	2280	2285
Ser Leu Phe Trp			
2290			

<210> 26

<211> 2292

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 26

```

Met Ala Thr Thr Met Glu Gln Glu Ile Cys Ala His Ser Leu Thr Phe
  1             5             10             15

Lys Gly Cys Pro Lys Cys Ser Ala Leu Gln Tyr Arg Asn Gly Phe Tyr
      20             25             30

Leu Leu Lys Tyr Asp Glu Glu Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Leu Thr Asp
      35             40             45

Gly Glu Asp Asp Val Phe Asp Pro Glu Leu Asp Met Glu Val Val Phe
      50             55             60

Glu Leu Gln Gly Asn Ser Thr Ser Ser Asp Lys Asn Asn Ser Ser Ser
      65             70             75             80

Asp Gly Asn Glu Gly Val Ile Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr
      85             90             95

Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser Ala Asn Ala Thr Gly Ser Asp Pro Pro
      100            105            110

Arg Thr Tyr Gly Gln Phe Ser Asn Leu Leu Ser Gly Ala Val Asn Ala
      115            120            125

Phe Ser Asn Met Ile Pro Leu Leu Ala Asp Gln Asn Thr Glu Glu Met
      130            135            140

Glu Asn Leu Ser Asp Arg Val Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val
      145            150            155            160

Thr Asn Thr Gln Ser Thr Val Gly Arg Leu Val Gly Tyr Gly Ala Val
      165            170            175

His Asp Gly Glu His Pro Ala Ser Cys Ala Asp Thr Ala Ser Glu Lys
      180            185            190

Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Tyr Thr Phe Lys Val Asn Asp Trp Thr
      195            200            205

Ser Thr Gln Lys Pro Phe Glu Tyr Ile Arg Ile Pro Leu Pro His Val
      210            215            220

Leu Ser Gly Glu Asp Gly Gly Val Phe Gly Ala Ala Leu Arg Arg His
      225            230            235            240

Tyr Leu Val Lys Thr Gly Trp Arg Val Gln Val Gln Cys Asn Ala Ser
      245            250            255

Gln Phe His Ala Gly Ser Leu Leu Val Phe Met Ala Pro Glu Tyr Pro
      260            265            270

```

Thr Leu Asp Ala Phe Ala Met Asp Asn Arg Trp Ser Lys Asp Asn Leu
275 280 285

Pro Asn Gly Thr Lys Thr Gln Thr Asn Arg Lys Gly Pro Phe Ala Met
290 295 300

Asp His Gln Asn Phe Trp Gln Trp Thr Leu Tyr Pro His Gln Phe Leu
305 310 315 320

Asn Leu Arg Thr Asn Thr Thr Val Asp Leu Glu Val Pro Tyr Val Asn
325 330 335

Ile Ala Pro Thr Ser Ser Trp Thr Gln His Ala Ser Trp Thr Leu Val
340 345 350

Ile Ala Val Val Ala Pro Leu Thr Tyr Ser Thr Gly Ala Ser Thr Ser
355 360 365

Leu Asp Ile Thr Ala Ser Ile Gln Pro Val Arg Pro Val Phe Asn Gly
370 375 380

Leu Arg His Glu Thr Leu Ser Arg Gln Ser Pro Ile Pro Val Thr Ile
385 390 395 400

Arg Glu His Ala Gly Thr Trp Tyr Ser Thr Leu Pro Asp Ser Thr Val
405 410 415

Pro Ile Tyr Gly Lys Thr Pro Val Ala Pro Ala Asn Tyr Met Val Gly
420 425 430

Glu Tyr Lys Asp Phe Leu Glu Ile Ala Gln Ile Pro Thr Phe Ile Gly
435 440 445

Asn Lys Ile Pro Asn Ala Val Pro Tyr Ile Glu Ala Ser Asn Thr Ala
450 455 460

Val Lys Thr Gln Pro Leu Ala Thr Tyr Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser
465 470 475 480

Cys Leu Ala Asn Thr Phe Leu Ala Ala Leu Ser Arg Asn Phe Ala Gln
485 490 495

Tyr Arg Gly Ser Leu Val Tyr Thr Phe Val Phe Thr Gly Thr Ala Met
500 505 510

Met Lys Gly Lys Phe Leu Ile Ala Tyr Thr Pro Pro Gly Ala Gly Lys
515 520 525

Pro Thr Ser Arg Asp Gln Ala Met Gln Ala Thr Tyr Ala Ile Trp Asp
530 535 540

Leu Gly Leu Asn Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Val Pro Phe Ile Ser Pro

545		550		555		560
Thr His Phe Arg Met Val Gly Thr Asp Gln Val Asn Ile Thr Asn Val						
		565		570		575
Asp Gly Trp Val Thr Val Trp Gln Leu Thr Pro Leu Thr Tyr Pro Pro						
		580		585		590
Gly Cys Pro Thr Ser Ala Lys Ile Leu Thr Met Val Ser Ala Gly Lys						
		595		600		605
Asp Phe Ser Leu Lys Met Pro Ile Ser Pro Ala Pro Trp Ser Pro Gln						
		610		615		620
Gly Val Glu Asn Ala Glu Arg Gly Val Thr Glu Asp Thr Asp Ala Thr						
		625		630		635
				635		640
Ala Asp Phe Val Ala Gln Pro Val Tyr Leu Pro Glu Asn Gln Thr Lys						
		645		650		655
Val Ala Phe Phe Tyr Asp Arg Ser Ser Pro Ile Gly Ala Phe Ala Val						
		660		665		670
Lys Ser Gly Ser Leu Glu Ser Gly Phe Ala Pro Phe Ser Asn Glu Thr						
		675		680		685
Cys Pro Asn Ser Val Ile Leu Thr Pro Gly Pro Gln Phe Asp Pro Ala						
		690		695		700
Tyr Asp Gln Leu Arg Pro Gln Arg Leu Thr Glu Ile Trp Gly Asn Gly						
		705		710		715
				715		720
Asn Glu Glu Thr Ser Lys Val Phe Pro Leu Lys Ser Lys Gln Asp Tyr						
		725		730		735
Ser Phe Cys Leu Phe Ser Pro Phe Val Tyr Tyr Lys Cys Asp Leu Glu						
		740		745		750
Val Thr Leu Ser Pro His Thr Ser Gly Asn His Gly Leu Leu Val Arg						
		755		760		765
Trp Cys Pro Thr Gly Thr Pro Ala Lys Pro Thr Thr Gln Val Leu His						
		770		775		780
Glu Val Ser Ser Leu Ser Glu Gly Arg Thr Pro Gln Val Tyr Ser Ala						
		785		790		795
				795		800
Gly Pro Gly Ile Ser Asn Gln Ile Ser Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser						
		805		810		815
Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Val Trp Tyr Asn Gly His Lys Arg Phe						
		820		825		830

Asp Asn Thr Gly Ser Leu Gly Ile Ala Pro Asn Ser Asp Phe Gly Thr
835 840 845

Leu Phe Phe Ala Gly Thr Lys Pro Asp Ile Lys Phe Thr Val Tyr Leu
850 855 860

Arg Tyr Lys Asn Met Arg Val Phe Cys Pro Arg Pro Thr Val Phe Phe
865 870 875 880

Pro Trp Pro Ser Ser Gly Asp Lys Ile Asp Met Thr Pro Arg Ala Gly
885 890 895

Val Leu Met Leu Glu Ser Pro Asn Ala Leu Asp Ile Ser Arg Thr Tyr
900 905 910

Pro Thr Leu His Ile Leu Ile Gln Phe Asn His Gly Gly Leu Glu Ile
915 920 925

Arg Leu Phe Arg His Gly Met Phe Trp Ala Glu Ala His Ala Asp Val
930 935 940

Ile Leu Arg Ser Arg Thr Lys Gln Ile Ser Phe Leu Asn Asn Gly Ser
945 950 955 960

Phe Pro Ser Met Asp Ala Arg Ala Pro Trp Asn Pro Trp Lys Asn Thr
965 970 975

Tyr His Ala Val Leu Arg Ala Glu Pro Tyr Arg Val Thr Met Asp Val
980 985 990

Tyr His Lys Arg Ile Arg Pro Phe Arg Leu Pro Leu Val Gln Lys Glu
995 1000 1005

Trp Asn Val Arg Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr Gly Ile Phe Asn
1010 1015 1020

Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile Glu
1025 1030 1035 1040

Thr Asn Pro Gly Pro Phe Met Ala Lys Pro Lys Lys Gln Val Phe Gln
1045 1050 1055

Thr Gln Gly Ala Ala Val Ser Ser Met Ala Gln Thr Leu Leu Pro Asn
1060 1065 1070

Asp Leu Ala Ser Lys Val Met Gly Ser Ala Phe Thr Ala Leu Leu Asp
1075 1080 1085

Ala Asn Glu Asp Ala Gln Lys Ala Met Arg Ile Ile Lys Thr Leu Ser
1090 1095 1100

Ser Leu Ser Asp Ala Trp Glu Asn Val Lys Glu Thr Leu Asn Asn Pro

1105	1110	1115	1120
Glu Phe Trp Lys Gln Leu Leu Ser Arg Cys Val Gln Leu Ile Ala Gly			
1125	1130	1135	
Met Thr Ile Ala Val Met His Pro Asp Pro Leu Thr Leu Leu Cys Leu			
1140	1145	1150	
Gly Thr Leu Thr Ala Ala Glu Ile Thr Ser Gln Thr Ser Leu Cys Glu			
1155	1160	1165	
Glu Ile Val Ala Lys Phe Lys Lys Ile Phe Thr Thr Pro Pro Pro Arg			
1170	1175	1180	
Phe Pro Thr Ile Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ser Pro Leu Lys Gln Val			
1185	1190	1195	1200
Asn Asp Val Phe Ser Leu Ala Lys Asn Leu Asp Trp Ala Val Lys Thr			
1205	1210	1215	
Val Glu Lys Val Val Asp Trp Phe Gly Thr Trp Val Val Gln Glu Glu			
1220	1225	1230	
Lys Glu Gln Thr Leu Asp Gln Leu Leu Gln Arg Phe Pro Glu His Ala			
1235	1240	1245	
Lys Arg Ile Ser Asp Leu Arg Asn Gly Met Ser Ala Tyr Val Glu Cys			
1250	1255	1260	
Lys Glu Ser Phe Asp Phe Phe Glu Lys Leu Tyr Asn Gln Ala Val Lys			
1265	1270	1275	1280
Glu Lys Arg Thr Gly Ile Ala Ala Val Cys Glu Lys Phe Arg Gln Lys			
1285	1290	1295	
His Asp His Ala Thr Ala Arg Cys Glu Pro Val Val Ile Val Leu Arg			
1300	1305	1310	
Gly Asp Ala Gly Gln Gly Lys Ser Leu Ser Ser Gln Val Ile Ala Gln			
1315	1320	1325	
Ala Val Ser Lys Thr Ile Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro			
1330	1335	1340	
Pro Asp Ser Asp Phe Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ala Ala Ile			
1345	1350	1355	1360
Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Ser Asp Phe Thr Thr Phe			
1365	1370	1375	
Cys Gln Met Val Ser Thr Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala Ser Leu			
1380	1385	1390	

Glu Arg Asn Gly Thr Pro Phe Thr Ser Gln Ile Val Val Ala Thr Thr
1395 1400 1405

Asn Leu Pro Glu Phe Arg Pro Val Thr Ile Ala His Tyr Pro Ala Val
1410 1415 1420

Glu Arg Arg Ile Thr Phe Asp Tyr Ser Val Ser Ala Gly Pro Val Cys
1425 1430 1435 1440

Ser Lys Thr Glu Ala Gly Tyr Lys Val Leu Asp Val Glu Arg Ala Phe
1445 1450 1455

Arg Pro Thr Gly Asp Ala Pro Leu Pro Cys Phe Gln Asn Asn Cys Leu
1460 1465 1470

Phe Leu Glu Lys Ala Gly Leu Gln Phe Arg Asp Asn Arg Thr Lys Glu
1475 1480 1485

Ile Leu Ser Leu Val Asp Val Ile Glu Arg Ala Val Ala Arg Ile Glu
1490 1495 1500

Arg Lys Lys Lys Val Leu Thr Thr Val Gln Thr Leu Val Ala Gln Ala
1505 1510 1515 1520

Pro Val Ala Glu Val Ser Phe His Ser Val Val Gln Gln Leu Lys Ala
1525 1530 1535

Arg Gln Glu Ala Thr Asp Glu Gln Leu Glu Glu Leu Gln Glu Ala Phe
1540 1545 1550

Ala Lys Thr Gln Glu Arg Ser Ser Val Phe Ser Asp Trp Met Lys Ile
1555 1560 1565

Ser Ala Met Leu Cys Ala Ala Thr Leu Ala Leu Ser Gln Val Val Lys
1570 1575 1580

Met Ala Lys Thr Val Lys Gln Met Val Arg Pro Asp Leu Val Arg Val
1585 1590 1595 1600

Gln Leu Asp Glu Gln Glu Gln Gly Pro Tyr Asn Glu Ala Val Arg Ala
1605 1610 1615

Lys Pro Lys Thr Leu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Gly Pro Asn Pro Val
1620 1625 1630

Met Asp Phe Glu Lys Tyr Val Ala Lys Phe Val Thr Ala Pro Ile Asp
1635 1640 1645

Phe Val Tyr Pro Thr Gly Val Ser Thr Gln Thr Cys Leu Leu Val Lys
1650 1655 1660

Gly Arg Thr Leu Ala Val Asn Arg His Met Ala Glu Ser Asp Trp Ser

1665	1670	1675	1680
Ser Ile Val Val Arg Gly Val Thr His Ala Arg Ser Thr Val Arg Ile			
1685	1690	1695	
Leu Ala Ile Ala Lys Ala Gly Lys Glu Thr Asp Val Ser Phe Ile Arg			
1700	1705	1710	
Leu Ser Ser Gly Pro Leu Phe Arg Asp Asn Thr Ser Lys Phe Val Lys			
1715	1720	1725	
Ala Asp Asp Val Leu Pro Ala Thr Ser Ala Pro Val Ile Gly Ile Met			
1730	1735	1740	
Asn Thr Asp Ile Pro Met Met Phe Thr Gly Thr Phe Leu Lys Ala Gly			
1745	1750	1755	1760
Val Ser Val Pro Val Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn His Cys Ile His			
1765	1770	1775	
Tyr Lys Ala Asn Thr Arg Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Leu Ala			
1780	1785	1790	
Asp Leu Gly Gly Lys Lys Lys Ile Leu Gly Met His Ser Ala Gly Ser			
1795	1800	1805	
Met Gly Arg Thr Ala Ala Ser Ile Val Ser Gln Glu Met Ile Cys Ala			
1810	1815	1820	
Val Val Ser Ala Phe Glu Pro Gln Gly Ala Leu Glu Arg Leu Pro Asp			
1825	1830	1835	1840
Gly Pro Arg Ile His Val Pro Arg Lys Thr Ala Leu Arg Pro Thr Val			
1845	1850	1855	
Ala Arg Arg Val Phe Gln Pro Ala Tyr Ala Pro Ala Val Leu Ser Lys			
1860	1865	1870	
Phe Asp Pro Arg Thr Glu Ala Asp Val Asp Glu Val Ala Phe Ser Lys			
1875	1880	1885	
His Thr Ser Asn Gln Glu Ser Leu Pro Pro Val Phe Arg Met Val Ala			
1890	1895	1900	
Lys Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe Thr Leu Leu Gly Arg Asp Asn Gly			
1905	1910	1915	1920
Arg Leu Thr Val Lys Gln Ala Leu Glu Gly Leu Glu Gly Met Asp Pro			
1925	1930	1935	
Met Asp Lys Asn Thr Ser Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Ala Leu Gly Met			
1940	1945	1950	

Arg Arg Thr Asp Val Val Asp Trp Glu Ser Ala Thr Leu Ile Pro Tyr
1955 1960 1965

Ala Ala Asp Arg Leu Lys Lys Met Asn Glu Gly Asp Phe Ser Asp Ile
1970 1975 1980

Val Tyr Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu Leu Arg Pro Val Glu Lys Val
1985 1990 1995 2000

Gln Ala Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Glu His Cys
2005 2010 2015

Ile Leu Gly Arg Gln Leu Leu Gly Arg Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr
2020 2025 2030

Gln Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser Ala Ile Gly Cys Asp Pro Asp Val
2035 2040 2045

His Trp Thr Ala Phe Gly Val Ala Met Gln Gly Phe Glu Arg Val Tyr
2050 2055 2060

Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ser Thr His Ser Val Ala Met Phe
2065 2070 2075 2080

Arg Leu Leu Ala Glu Glu Phe Phe Thr Pro Glu Asn Gly Phe Asp Pro
2085 2090 2095

Leu Val Lys Glu Tyr Leu Glu Ser Leu Ala Ile Ser Thr His Ala Phe
2100 2105 2110

Glu Glu Lys Arg Tyr Leu Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala
2115 2120 2125

Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile Met Asn Asn Ile Ile Ile Arg Ala
2130 2135 2140

Gly Leu Tyr Leu Thr Tyr Lys Asn Phe Glu Phe Asp Asp Val Lys Val
2145 2150 2155 2160

Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Ala Thr Asn Tyr Gln Leu Asn
2165 2170 2175

Phe Asp Lys Val Arg Ala Ser Leu Ala Lys Thr Gly Tyr Lys Ile Thr
2180 2185 2190

Pro Ala Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Leu Asp Ser Thr Leu Glu Asp
2195 2200 2205

Val Val Phe Leu Lys Arg Lys Phe Lys Lys Glu Gly Pro Leu Tyr Arg
2210 2215 2220

Pro Val Met Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Tyr Arg

2225 2230 2235 2240
 Pro Gly Thr Leu Ser Glu Lys Leu Thr Ser Ile Thr Met Leu Ala Val
 2245 2250 2255
 His Ser Gly Lys Pro Glu Tyr Asp Arg Leu Phe Ala Pro Phe Arg Glu
 2260 2265 2270
 Val Gly Val Val Val Pro Ser Phe Glu Ser Val Glu Tyr Arg Trp Arg
 2275 2280 2285
 Ser Leu Phe Trp
 2290

<210> 27

<211> 2292

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 27

Met Ala Thr Thr Met Glu Gln Glu Ile Cys Ala His Ser Leu Thr Phe
 1 5 10 15

Lys Gly Cys Pro Lys Cys Ser Ala Leu Gln Tyr Arg Asn Gly Phe Tyr
 20 25 30

Leu Leu Lys Tyr Asp Glu Glu Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Leu Thr Asp
 35 40 45

Gly Glu Asp Asp Val Phe Asp Pro Glu Leu Asp Met Glu Val Val Phe
 50 55 60

Glu Leu Gln Gly Asn Ser Thr Ser Ser Asp Lys Asn Asn Ser Ser Ser
 65 70 75 80

Asp Gly Asn Glu Gly Val Ile Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr
 85 90 95

Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser Ala Asn Ala Thr Gly Ser Asp Pro Pro
 100 105 110

Arg Thr Tyr Gly Gln Phe Ser Asn Leu Leu Ser Gly Ala Val Asn Ala
 115 120 125

Phe Ser Asn Met Ile Pro Leu Leu Ala Asp Gln Asn Thr Glu Glu Met
 130 135 140

Glu Asn Leu Ser Asp Arg Val Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val
 145 150 155 160

Thr Asn Thr Gln Ser Thr Val Gly Arg Leu Val Gly Tyr Gly Ala Val

				165				170				175			
His	Asp	Gly	Glu	His	Pro	Ala	Ser	Cys	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Glu	Lys
180								185				190			
Ile	Leu	Ala	Val	Glu	Arg	Tyr	Tyr	Thr	Phe	Lys	Val	Asn	Asp	Trp	Thr
195								200				205			
Ser	Thr	Gln	Lys	Pro	Phe	Glu	Tyr	Ile	Arg	Ile	Pro	Leu	Pro	His	Val
210								215				220			
Leu	Ser	Gly	Glu	Asp	Gly	Gly	Val	Phe	Gly	Ala	Ala	Leu	Arg	Arg	His
225				230				235				240			
Tyr	Leu	Val	Lys	Thr	Gly	Trp	Pro	Val	Gln	Val	Gln	Cys	Asn	Ala	Ser
				245				250				255			
Gln	Phe	His	Ala	Gly	Ser	Leu	Leu	Val	Phe	Met	Ala	Pro	Glu	Tyr	Pro
260								265				270			
Thr	Leu	Asp	Ala	Phe	Ala	Met	Asp	Asn	Arg	Trp	Ser	Lys	Asp	Asn	Leu
275								280				285			
Pro	Asn	Gly	Thr	Lys	Thr	Gln	Thr	Asn	Arg	Lys	Gly	Pro	Phe	Ala	Met
290								295				300			
Asp	His	Gln	Asn	Phe	Trp	Gln	Trp	Thr	Leu	Tyr	Pro	His	Gln	Phe	Leu
305				310				315				320			
Asn	Leu	Arg	Thr	Asn	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Glu	Val	Pro	Tyr	Val	Asn
				325				330				335			
Ile	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Trp	Thr	Gln	His	Ala	Ser	Trp	Thr	Leu	Val
340								345				350			
Ile	Ala	Val	Val	Ala	Pro	Leu	Thr	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Thr	Ser
355								360				365			
Leu	Asp	Ile	Thr	Ala	Ser	Ile	Gln	Pro	Val	Arg	Pro	Val	Phe	Asn	Gly
370								375				380			
Leu	Arg	His	Glu	Thr	Leu	Ser	Arg	Gln	Ser	Pro	Ile	Pro	Val	Thr	Ile
385				390				395				400			
Arg	Glu	His	Ala	Gly	Thr	Trp	Tyr	Ser	Thr	Leu	Pro	Asp	Ser	Thr	Val
				405				410				415			
Pro	Ile	Tyr	Gly	Lys	Thr	Pro	Val	Ala	Pro	Ala	Asn	Tyr	Met	Val	Gly
420								425				430			
Glu	Tyr	Lys	Asp	Phe	Leu	Glu	Ile	Ala	Gln	Ile	Pro	Thr	Phe	Ile	Gly
435								440				445			

Asn	Lys	Ile	Pro	Asn	Ala	Val	Pro	Tyr	Ile	Glu	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	
450						455						460				
Val	Lys	Thr	Gln	Pro	Leu	Ala	Thr	Tyr	Gln	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	
465					470					475					480	
Cys	Leu	Ala	Asn	Thr	Phe	Leu	Ala	Ala	Leu	Ser	Arg	Asn	Phe	Ala	Gln	
				485					490					495		
Tyr	Arg	Gly	Ser	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe	Val	Phe	Thr	Gly	Thr	Ala	Met	
			500					505					510			
Met	Lys	Gly	Lys	Phe	Leu	Ile	Ala	Tyr	Thr	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Lys	
		515					520					525				
Pro	Thr	Ser	Arg	Asp	Gln	Ala	Met	Gln	Ala	Thr	Tyr	Ala	Ile	Trp	Asp	
		530				535					540					
Leu	Gly	Leu	Asn	Ser	Ser	Tyr	Ser	Phe	Thr	Val	Pro	Phe	Ile	Ser	Pro	
545					550					555					560	
Thr	His	Phe	Arg	Met	Val	Gly	Thr	Asp	Gln	Val	Asn	Ile	Thr	Asn	Val	
				565					570					575		
Asp	Gly	Trp	Val	Thr	Val	Trp	Gln	Leu	Thr	Pro	Leu	Thr	Tyr	Pro	Pro	
			580					585					590			
Gly	Cys	Pro	Thr	Ser	Ala	Lys	Ile	Leu	Thr	Met	Val	Ser	Ala	Gly	Lys	
		595					600					605				
Asp	Phe	Ser	Leu	Lys	Met	Pro	Ile	Ser	Pro	Ala	Pro	Trp	Ser	Pro	Gln	
	610					615					620					
Gly	Val	Glu	Asn	Ala	Glu	Arg	Gly	Val	Thr	Glu	Asp	Thr	Asp	Ala	Thr	
625					630					635					640	
Ala	Asp	Phe	Val	Ala	Gln	Pro	Val	Tyr	Leu	Pro	Glu	Asn	Gln	Thr	Lys	
				645					650					655		
Val	Ala	Phe	Phe	Tyr	Asp	Arg	Ser	Ser	Pro	Ile	Gly	Ala	Phe	Thr	Val	
			660					665					670			
Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Phe	Ala	Pro	Phe	Ser	Asn	Glu	Thr	
		675					680					685				
Cys	Pro	Asn	Ser	Val	Ile	Leu	Thr	Pro	Gly	Pro	Gln	Phe	Asp	Pro	Ala	
		690				695					700					
Tyr	Asp	Gln	Leu	Arg	Pro	Gln	Arg	Leu	Thr	Glu	Ile	Trp	Gly	Asn	Gly	
705					710					715					720	
Asn	Glu	Glu	Thr	Ser	Lys	Val	Phe	Pro	Leu	Lys	Ser	Lys	Gln	Asp	Tyr	

725	730	735
Ser Phe Cys Leu Phe Ser Pro Phe Val Tyr Tyr Lys Cys Asp Leu Glu		
740	745	750
Val Thr Leu Ser Pro His Thr Ser Gly Asn His Gly Leu Leu Val Arg		
755	760	765
Trp Cys Pro Thr Gly Thr Pro Ala Lys Pro Thr Thr Gln Val Leu His		
770	775	780
Glu Val Ser Ser Leu Ser Glu Gly Arg Thr Pro Gln Val Tyr Ser Ala		
785	790	795
Gly Pro Gly Val Ser Asn Gln Ile Ser Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser		
805	810	815
Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Val Trp Tyr Asn Gly His Lys Arg Phe		
820	825	830
Asp Asn Thr Gly Ser Leu Gly Ile Ala Pro Asn Ser Asp Phe Gly Thr		
835	840	845
Leu Phe Phe Ala Gly Thr Lys Pro Asp Ile Lys Phe Thr Val Tyr Leu		
850	855	860
Arg Tyr Lys Asn Met Arg Val Phe Cys Pro Arg Pro Thr Val Phe Phe		
865	870	875
Pro Trp Pro Ser Ser Gly Asp Lys Ile Asp Met Thr Pro Arg Ala Gly		
885	890	895
Val Leu Met Leu Glu Ser Pro Asn Ala Leu Asp Ile Ser Arg Thr Tyr		
900	905	910
Pro Thr Leu His Ile Leu Ile Gln Phe Asn His Gly Gly Leu Glu Ile		
915	920	925
Arg Leu Phe Arg His Val Gln Phe Trp Ala Glu Ala His Ala Asp Val		
930	935	940
Ile Leu Arg Ser Arg Thr Lys Gln Ile Ser Phe Leu Asn Asn Gly Ser		
945	950	955
Phe Pro Ser Met Asp Ala Arg Ala Pro Trp Asn Pro Trp Lys Asn Thr		
965	970	975
Tyr His Ala Val Leu Arg Ala Glu Pro Tyr Arg Val Thr Met Asp Val		
980	985	990
Tyr His Lys Arg Ile Arg Pro Phe Arg Leu Pro Leu Val Gln Lys Glu		
995	1000	1005

Trp Asn Val Arg Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr Gly Ile Phe Asn
1010 1015 1020

Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile Glu
1025 1030 1035 1040

Thr Asn Pro Gly Pro Phe Met Ala Lys Pro Lys Lys Gln Val Phe Gln
1045 1050 1055

Thr Gln Gly Ala Ala Val Ser Ser Met Ala Gln Thr Leu Leu Pro Asn
1060 1065 1070

Asp Leu Ala Ser Lys Val Met Gly Ser Ala Phe Thr Ala Leu Leu Asp
1075 1080 1085

Ala Asn Glu Asp Ala Gln Lys Ala Met Arg Ile Ile Lys Thr Leu Ser
1090 1095 1100

Ser Leu Ser Asp Ala Trp Glu Asn Val Lys Glu Thr Leu Asn Asn Pro
1105 1110 1115 1120

Glu Phe Trp Lys Gln Leu Leu Ser Arg Cys Val Gln Leu Ile Ala Gly
1125 1130 1135

Met Thr Ile Ala Val Met His Pro Asp Pro Leu Thr Leu Leu Cys Leu
1140 1145 1150

Gly Thr Leu Thr Ala Ala Glu Ile Thr Ser Gln Thr Ser Leu Cys Glu
1155 1160 1165

Glu Ile Val Ala Lys Phe Lys Lys Ile Phe Thr Thr Pro Pro Pro Arg
1170 1175 1180

Phe Pro Thr Ile Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ser Pro Leu Lys Gln Val
1185 1190 1195 1200

Asn Asp Val Phe Ser Leu Ala Lys Asn Leu Asp Trp Ala Val Lys Thr
1205 1210 1215

Val Glu Lys Val Val Asp Trp Phe Gly Thr Trp Val Val Gln Glu Glu
1220 1225 1230

Lys Glu Gln Thr Leu Asp Gln Leu Leu Gln Arg Phe Pro Glu His Ala
1235 1240 1245

Lys Arg Ile Ser Asp Leu Arg Asn Gly Met Ser Ala Tyr Val Glu Cys
1250 1255 1260

Lys Glu Ser Phe Asp Phe Phe Glu Lys Leu Tyr Asn Gln Ala Val Lys
1265 1270 1275 1280

Glu Lys Arg Thr Gly Ile Ala Ala Val Cys Glu Lys Phe Arg Gln Lys

1285	1290	1295
His Asp His Ala Thr Ala Arg Cys Glu Pro Val Val Ile Val Leu Arg		
1300	1305	1310
Gly Asp Ala Gly Gln Gly Lys Ser Leu Ser Ser Gln Val Ile Ala Gln		
1315	1320	1325
Ala Val Ser Lys Thr Ile Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro		
1330	1335	1340
Pro Asp Ser Asp Phe Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ala Ala Ile		
1345	1350	1355
Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Ser Asp Phe Thr Thr Phe		
1365	1370	1375
Cys Gln Met Val Ser Thr Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala Ser Leu		
1380	1385	1390
Glu Arg Asn Gly Thr Pro Phe Thr Ser Gln Leu Val Val Ala Thr Thr		
1395	1400	1405
Asn Leu Pro Glu Phe Arg Pro Val Thr Ile Ala His Tyr Pro Ala Val		
1410	1415	1420
Glu Arg Arg Ile Thr Phe Asp Tyr Ser Val Ser Ala Gly Pro Val Cys		
1425	1430	1435
Ser Lys Thr Glu Ala Gly Tyr Lys Val Leu Asp Val Glu Arg Ala Phe		
1445	1450	1455
Arg Pro Thr Gly Asp Ala Pro Leu Pro Cys Phe Gln Asn Asn Cys Leu		
1460	1465	1470
Phe Leu Glu Lys Ala Gly Leu Gln Phe Arg Asp Asn Arg Thr Lys Glu		
1475	1480	1485
Ile Leu Ser Leu Val Asp Val Ile Glu Arg Ala Val Ala Arg Ile Glu		
1490	1495	1500
Arg Lys Lys Lys Val Leu Thr Thr Val Gln Thr Leu Val Ala Gln Ala		
1505	1510	1515
Pro Val Ala Glu Val Ser Phe His Ser Val Val Gln Gln Leu Lys Ala		
1525	1530	1535
Arg Gln Glu Ala Thr Asp Glu Gln Leu Glu Glu Leu Gln Glu Ala Phe		
1540	1545	1550
Ala Lys Thr Gln Glu Arg Ser Ser Val Phe Ser Asp Trp Met Lys Ile		
1555	1560	1565

Ser Ala Met Leu Cys Ala Ala Thr Leu Ala Leu Thr Gln Val Val Lys
1570 1575 1580

Met Ala Lys Thr Val Lys Gln Met Val Arg Pro Asp Leu Val Arg Val
1585 1590 1595 1600

Gln Leu Asp Glu Gln Glu Gln Gly Pro Tyr Asn Glu Ala Val Arg Ala
1605 1610 1615

Lys Pro Lys Thr Leu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Gly Pro Asn Pro Val
1620 1625 1630

Met Asp Phe Glu Lys Tyr Val Ala Lys Phe Val Thr Ala Pro Ile Asp
1635 1640 1645

Phe Val Tyr Pro Thr Gly Val Ser Thr Gln Thr Cys Leu Leu Val Lys
1650 1655 1660

Gly Arg Thr Leu Ala Val Asn Arg His Met Ala Glu Ser Asp Trp Ser
1665 1670 1675 1680

Ser Ile Val Val Arg Gly Val Thr His Ala Arg Ser Thr Val Arg Ile
1685 1690 1695

Leu Ala Ile Ala Lys Ala Gly Lys Glu Thr Asp Val Ser Phe Ile Arg
1700 1705 1710

Leu Ser Ser Gly Pro Leu Phe Arg Asp Asn Thr Ser Lys Phe Val Lys
1715 1720 1725

Ala Asp Asp Val Leu Pro Ala Thr Ser Ala Pro Val Ile Gly Ile Met
1730 1735 1740

Asn Thr Asp Ile Pro Met Met Phe Thr Gly Thr Phe Leu Lys Ala Gly
1745 1750 1755 1760

Val Ser Val Pro Val Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn His Cys Ile His
1765 1770 1775

Tyr Lys Ala Asn Thr Arg Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Leu Ala
1780 1785 1790

Asp Leu Gly Gly Lys Lys Lys Ile Leu Gly Met His Ser Ala Gly Ser
1795 1800 1805

Met Gly Val Ala Ala Ala Ser Ile Val Ser Gln Glu Met Ile Cys Ala
1810 1815 1820

Val Val Ser Ala Phe Glu Pro Gln Gly Ala Leu Glu Arg Leu Pro Asp
1825 1830 1835 1840

Gly Pro Arg Ile His Val Pro Arg Lys Thr Ala Leu Arg Pro Thr Val

1845	1850	1855
Ala Arg Gln Val Phe Gln Pro Ala Tyr	Ala Pro Ala Val Leu Ser Lys	
1860	1865	1870
Phe Asp Pro Arg Thr Glu Ala Asp Val	Asp Glu Val Ala Phe Ser Lys	
1875	1880	1885
His Thr Ser Asn Gln Glu Ser Leu Pro	Pro Val Phe Arg Met Val Ala	
1890	1895	1900
Lys Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe Thr	Leu Leu Gly Arg Asp Asn Gly	
1905	1910	1915
Arg Leu Thr Val Lys Gln Ala Leu Glu	Gly Leu Glu Gly Met Asp Pro	
1925	1930	1935
Met Asp Lys Asn Thr Ser Pro Gly Leu	Pro Tyr Thr Ala Leu Gly Met	
1940	1945	1950
Arg Arg Thr Asp Val Val Asp Trp Glu	Ser Ala Thr Leu Ile Pro Tyr	
1955	1960	1965
Ala Ala Asp Arg Leu Lys Lys Met Asn	Glu Gly Asp Phe Ser Asp Ile	
1970	1975	1980
Val Tyr Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu	Leu Arg Pro Val Glu Lys Val	
1985	1990	1995
Gln Ala Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp	Val Pro Pro Phe Glu His Cys	
2005	2010	2015
Ile Leu Gly Arg Gln Leu Leu Gly Arg	Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr	
2020	2025	2030
Gln Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser Ala	Ile Gly Cys Asp Pro Asp Val	
2035	2040	2045
His Trp Thr Ala Phe Gly Val Ala Met	Gln Gly Phe Glu Arg Val Tyr	
2050	2055	2060
Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ser	Thr His Ser Val Ala Met Phe	
2065	2070	2075
Arg Leu Leu Ala Glu Glu Phe Phe Thr	Pro Glu Asn Gly Phe Asp Pro	
2085	2090	2095
Leu Val Lys Glu Tyr Leu Glu Ser Leu	Ala Ile Ser Thr His Ala Phe	
2100	2105	2110
Glu Glu Lys Arg Tyr Leu Ile Thr Gly	Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala	
2115	2120	2125

Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile Met Asn Asn Ile Ile Ile Arg Ala
2130 2135 2140

Gly Leu Tyr Leu Thr Tyr Lys Asn Phe Glu Phe Asp Asp Val Lys Val
2145 2150 2155 2160

Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Ala Thr Asn Tyr Gln Leu Asn
2165 2170 2175

Phe Asp Lys Val Arg Ala Ser Leu Ala Lys Thr Gly Tyr Lys Ile Thr
2180 2185 2190

Pro Ala Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Leu Asp Ser Thr Leu Glu Asp
2195 2200 2205

Val Val Phe Leu Lys Arg Lys Phe Lys Lys Glu Gly Pro Leu Tyr Arg
2210 2215 2220

Pro Val Met Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Tyr Arg
2225 2230 2235 2240

Pro Gly Thr Leu Ser Glu Lys Leu Thr Ser Ile Thr Met Leu Ala Val
2245 2250 2255

His Ser Gly Lys Pro Glu Tyr Asp Arg Leu Phe Ala Pro Phe Arg Glu
2260 2265 2270

Val Gly Val Val Val Pro Ser Phe Glu Ser Val Glu Tyr Arg Trp Arg
2275 2280 2285

Ser Leu Phe Trp
2290

<210> 28

<211> 2292

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 28

Met Ala Thr Thr Met Glu Gln Glu Ile Cys Ala His Ser Leu Thr Phe
1 5 10 15

Lys Gly Cys Pro Lys Cys Ser Ala Leu Gln Tyr Arg Asn Gly Phe Tyr
20 25 30

Leu Leu Lys Tyr Asp Glu Glu Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Leu Thr Asp
35 40 45

Gly Glu Asp Asp Val Phe Asp Pro Glu Leu Asp Met Glu Val Val Phe
50 55 60

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

340	345	350
Ile Ala Val Val Ala Pro Leu Thr Tyr Ser Thr Gly Ala Ser Thr Ser		
355	360	365
Leu Asp Ile Thr Ala Ser Ile Gln Pro Val Arg Pro Val Phe Asn Gly		
370	375	380
Leu Arg His Glu Thr Leu Ser Arg Gln Ser Pro Ile Pro Val Thr Ile		
385	390	395
Arg Glu His Ala Gly Thr Trp Tyr Ser Thr Leu Pro Asp Ser Thr Val		
405	410	415
Pro Ile Tyr Gly Lys Thr Pro Val Ala Pro Ala Asn Tyr Met Val Gly		
420	425	430
Glu Tyr Lys Asp Phe Leu Glu Ile Ala Gln Ile Pro Thr Phe Ile Gly		
435	440	445
Asn Lys Ile Pro Asn Ala Val Pro Tyr Ile Glu Ala Ser Asn Thr Ala		
450	455	460
Val Lys Thr Gln Pro Leu Ala Thr Tyr Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser		
465	470	475
Cys Leu Ala Asn Thr Phe Leu Ala Ala Leu Ser Arg Asn Phe Ala Gln		
485	490	495
Tyr Arg Gly Ser Leu Val Tyr Thr Phe Val Phe Thr Gly Thr Ala Met		
500	505	510
Met Lys Gly Lys Phe Leu Ile Ala Tyr Thr Pro Pro Gly Ala Gly Lys		
515	520	525
Pro Thr Ser Arg Asp Gln Ala Met Gln Ala Thr Tyr Ala Ile Trp Asp		
530	535	540
Leu Gly Leu Asn Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Val Pro Phe Ile Ser Pro		
545	550	555
Thr His Phe Arg Met Val Gly Thr Asp Gln Val Asn Ile Thr Asn Val		
565	570	575
Asp Gly Trp Val Thr Val Trp Gln Leu Thr Pro Leu Thr Tyr Pro Pro		
580	585	590
Gly Cys Pro Thr Ser Ala Lys Ile Leu Thr Met Val Ser Ala Gly Lys		
595	600	605
Asp Phe Ser Leu Lys Met Pro Ile Ser Pro Ala Pro Trp Ser Pro Gln		
610	615	620

Gly Val Glu Asn Ala Glu Arg Gly Val Thr Glu Asp Thr Asp Ala Thr
 625 630 635 640
 Ala Asp Phe Val Ala Gln Pro Val Tyr Leu Pro Glu Asn Gln Thr Lys
 645 650 655
 Val Ala Phe Phe Tyr Asp Arg Ser Ser Pro Ile Gly Ala Phe Thr Val
 660 665 670
 Lys Ser Gly Ser Leu Glu Ser Gly Phe Ala Pro Phe Ser Asn Lys Thr
 675 680 685
 Cys Pro Asn Ser Val Ile Leu Thr Pro Gly Pro Gln Phe Asp Pro Ala
 690 695 700
 Tyr Asp Gln Leu Arg Pro Gln Arg Leu Thr Glu Ile Trp Gly Asn Arg
 705 710 715 720
 Asn Glu Glu Thr Ser Lys Val Phe Pro Leu Lys Ser Lys Gln Asp Tyr
 725 730 735
 Ser Phe Cys Leu Phe Ser Pro Phe Val Tyr Tyr Lys Cys Asp Leu Glu
 740 745 750
 Val Thr Leu Ser Pro His Thr Ser Gly Asn His Gly Leu Leu Val Arg
 755 760 765
 Trp Cys Pro Thr Gly Thr Pro Ala Lys Pro Thr Thr Gln Val Leu His
 770 775 780
 Glu Val Ser Ser Leu Ser Glu Gly Arg Thr Pro Gln Val Tyr Ser Ala
 785 790 795 800
 Gly Pro Gly Ile Ser Asn Gln Ile Ser Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser
 805 810 815
 Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Val Trp Tyr Asn Gly His Lys Arg Phe
 820 825 830
 Asp Asn Thr Gly Ser Leu Gly Ile Ala Pro Asn Ser Asp Phe Gly Thr
 835 840 845
 Leu Phe Phe Ala Gly Thr Lys Pro Asp Ile Lys Phe Thr Val Tyr Leu
 850 855 860
 Arg Tyr Lys Asn Met Arg Val Phe Cys Pro Arg Pro Thr Val Phe Phe
 865 870 875 880
 Pro Trp Pro Ser Ser Gly Asp Lys Ile Asp Met Thr Pro Arg Ala Gly
 885 890 895
 Val Leu Met Leu Glu Ser Pro Asn Ala Leu Asp Ile Ser Arg Thr Tyr

900	905	910
Pro Thr Leu His Ile Leu Ile Gln Phe Asn His Gly Gly Leu Glu Ile		
915	920	925
Arg Leu Phe Arg His Gly Gln Phe Trp Ala Glu Ala His Ala Asp Val		
930	935	940
Ile Leu Arg Ser Arg Thr Lys Gln Ile Ser Phe Leu Asn Asn Gly Ser		
945	950	955
Phe Pro Ser Met Asp Ala Arg Ala Pro Trp Asn Pro Trp Lys Asn Thr		
965	970	975
Tyr His Ala Val Leu Arg Ala Glu Pro Tyr Arg Val Thr Met Asp Val		
980	985	990
Tyr His Lys Arg Ile Arg Pro Phe Arg Leu Pro Leu Val Gln Lys Glu		
995	1000	1005
Trp Asn Val Arg Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr Ser Ile Phe Asn		
1010	1015	1020
Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile Glu		
1025	1030	1035
Thr Asn Pro Gly Pro Phe Met Ala Lys Pro Lys Lys Gln Val Phe Gln		
1045	1050	1055
Thr Gln Gly Ala Ala Val Ser Ser Met Ala Gln Thr Leu Leu Pro Asn		
1060	1065	1070
Asp Leu Ala Ser Lys Val Met Gly Ser Ala Phe Thr Ala Leu Leu Asp		
1075	1080	1085
Ala Asn Glu Asp Ala Gln Lys Ala Met Arg Ile Ile Lys Thr Leu Ser		
1090	1095	1100
Ser Leu Ser Asp Ala Trp Glu Asn Val Lys Glu Thr Leu Asn Asn Pro		
1105	1110	1115
Glu Phe Trp Lys Gln Leu Leu Ser Arg Cys Val Gln Leu Ile Ala Gly		
1125	1130	1135
Met Thr Ile Ala Val Met His Pro Asp Pro Leu Thr Leu Leu Cys Leu		
1140	1145	1150
Gly Thr Leu Thr Ala Ala Glu Ile Thr Ser Gln Thr Ser Leu Cys Glu		
1155	1160	1165
Glu Ile Val Ala Lys Phe Lys Lys Ile Phe Thr Thr Pro Pro Pro Arg		
1170	1175	1180

Phe Pro Thr Ile Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ser Pro Leu Lys Gln Val
 1185 1190 1195 1200
 Asn Asp Val Phe Ser Leu Ala Lys Asn Leu Asp Trp Ala Val Lys Thr
 1205 1210 1215
 Val Glu Lys Val Val Asp Trp Phe Gly Thr Trp Val Val Gln Glu Glu
 1220 1225 1230
 Lys Glu Gln Thr Leu Asp Gln Leu Leu Gln Arg Phe Pro Glu His Ala
 1235 1240 1245
 Lys Arg Ile Ser Asp Leu Arg Asn Gly Met Ser Ala Tyr Val Glu Cys
 1250 1255 1260
 Lys Glu Ser Phe Asp Phe Phe Glu Lys Leu Tyr Asn Gln Ala Val Lys
 1265 1270 1275 1280
 Glu Lys Arg Thr Gly Ile Ala Ala Val Cys Glu Lys Phe Arg Gln Lys
 1285 1290 1295
 His Asp His Ala Thr Ala Arg Cys Glu Pro Val Val Ile Val Leu Arg
 1300 1305 1310
 Gly Asp Ala Gly Gln Gly Lys Ser Leu Ser Ser Gln Val Ile Ala Gln
 1315 1320 1325
 Ala Val Ser Lys Thr Ile Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro
 1330 1335 1340
 Pro Asp Ser Asp Phe Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ala Ala Ile
 1345 1350 1355 1360
 Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Ser Asp Phe Thr Thr Phe
 1365 1370 1375
 Cys Gln Met Val Ser Thr Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala Ser Leu
 1380 1385 1390
 Glu Arg Lys Gly Thr Pro Phe Thr Ser Gln Leu Val Val Ala Thr Thr
 1395 1400 1405
 Asn Leu Pro Glu Phe Arg Pro Val Thr Ile Ala His Tyr Pro Ala Val
 1410 1415 1420
 Glu Arg Arg Ile Thr Phe Asp Tyr Ser Val Ser Ala Gly Pro Val Cys
 1425 1430 1435 1440
 Ser Lys Thr Glu Ala Gly Tyr Lys Val Leu Asp Val Glu Arg Ala Phe
 1445 1450 1455
 Arg Pro Thr Gly Asp Ala Pro Leu Pro Cys Phe Gln Asn Asn Cys Leu

1460	1465	1470
Phe Leu Glu Lys Ala Gly Leu Gln Phe Arg Asp Asn Arg Thr Lys Glu		
1475	1480	1485
Ile Leu Ser Leu Val Asp Val Ile Glu Arg Ala Val Ala Arg Ile Glu		
1490	1495	1500
Arg Lys Lys Lys Val Leu Thr Thr Val Gln Thr Leu Val Ala Gln Ala		
1505	1510	1515
1520		
Pro Val Asp Glu Val Ser Phe His Ser Val Val Gln Gln Leu Lys Ala		
1525	1530	1535
Arg Gln Glu Ala Thr Asp Glu Gln Leu Glu Glu Leu Gln Glu Ala Phe		
1540	1545	1550
Ala Lys Thr Gln Glu Arg Ser Ser Val Phe Ser Asp Trp Met Lys Ile		
1555	1560	1565
Ser Ala Met Leu Cys Ala Ala Thr Leu Ala Leu Thr Gln Val Val Lys		
1570	1575	1580
Met Ala Lys Thr Val Lys Gln Met Val Arg Pro Asp Leu Val Arg Val		
1585	1590	1595
1600		
Gln Leu Asp Glu Gln Glu Gln Gly Pro Tyr Asn Glu Ala Val Arg Ala		
1605	1610	1615
Lys Pro Lys Thr Leu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Gly Pro Asn Pro Val		
1620	1625	1630
Met Asp Phe Glu Lys Tyr Val Ala Lys Phe Val Thr Ala Pro Ile Asp		
1635	1640	1645
Phe Val Tyr Pro Thr Gly Val Ser Thr Gln Thr Cys Leu Leu Val Lys		
1650	1655	1660
Gly Arg Thr Leu Ala Val Asn Arg His Met Ala Glu Ser Asp Trp Ser		
1665	1670	1675
1680		
Ser Ile Val Val Arg Gly Val Thr His Ala Arg Ser Thr Val Arg Ile		
1685	1690	1695
Leu Ala Ile Ala Lys Ala Gly Lys Glu Thr Asp Val Ser Phe Ile Arg		
1700	1705	1710
Leu Ser Ser Gly Pro Leu Phe Arg Asp Asn Thr Ser Lys Phe Val Lys		
1715	1720	1725
Ala Asp Asp Val Leu Pro Ala Thr Ser Ala Pro Val Ile Gly Ile Met		
1730	1735	1740

Asn Thr Asp Ile Pro Met Met Phe Thr Gly Thr Phe Leu Lys Ala Gly
 1745 1750 1755 1760
 Val Ser Val Pro Val Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn His Cys Ile His
 1765 1770 1775
 Tyr Lys Ala Asn Thr Arg Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Leu Ala
 1780 1785 1790
 Asp Leu Gly Gly Lys Lys Lys Ile Leu Gly Met His Ser Ala Gly Ser
 1795 1800 1805
 Met Gly Arg Thr Ala Ala Ser Ile Val Ser Gln Glu Met Ile Cys Ala
 1810 1815 1820
 Val Val Ser Ala Phe Glu Pro Gln Gly Ala Leu Glu Arg Leu Pro Asp
 1825 1830 1835 1840
 Gly Pro Arg Ile His Val Pro Arg Lys Thr Ala Leu Arg Pro Thr Val
 1845 1850 1855
 Ala Arg Gln Val Phe Gln Pro Ala Tyr Ala Pro Ala Val Leu Ser Lys
 1860 1865 1870
 Phe Asp Pro Arg Thr Glu Ala Asp Val Asp Glu Val Ala Phe Ser Lys
 1875 1880 1885
 His Thr Ser Asn Gln Glu Ser Leu Pro Pro Val Phe Arg Met Val Ala
 1890 1895 1900
 Lys Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe Thr Leu Leu Gly Arg Asp Asn Gly
 1905 1910 1915 1920
 Arg Leu Thr Val Lys Gln Ala Leu Glu Gly Leu Glu Gly Met Asp Pro
 1925 1930 1935
 Met Asp Lys Asn Thr Ser Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Ala Leu Gly Met
 1940 1945 1950
 Arg Arg Thr Asp Val Val Asp Trp Glu Ser Ala Thr Leu Ile Pro Tyr
 1955 1960 1965
 Ala Ala Asp Arg Leu Lys Lys Met Asn Glu Gly Asp Phe Ser Asp Ile
 1970 1975 1980
 Val Tyr Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu Leu Arg Pro Val Glu Lys Val
 1985 1990 1995 2000
 Gln Ala Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Glu His Cys
 2005 2010 2015
 Ile Leu Gly Arg Gln Leu Leu Gly Arg Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr

2020	2025	2030
Gln Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser Ala Ile Gly Cys Asp Pro Asp Val 2035	2040	2045
His Trp Thr Ala Phe Gly Val Ala Met Gln Gly Phe Glu Arg Val Tyr 2050	2055	2060
Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ser Thr His Ser Val Ala Met Phe 2065	2070	2075 2080
Arg Leu Leu Ala Glu Glu Phe Phe Thr Pro Glu Asn Gly Phe Asp Pro 2085	2090	2095
Leu Val Lys Glu Tyr Leu Glu Ser Leu Ala Ile Ser Thr His Ala Phe 2100	2105	2110
Glu Glu Lys Arg Tyr Leu Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala 2115	2120	2125
Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile Met Asn Asn Ile Ile Ile Arg Ala 2130	2135	2140
Gly Leu Tyr Leu Thr Tyr Lys Asn Phe Glu Phe Asp Asp Val Lys Val 2145	2150	2155 2160
Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Ala Thr Asn Tyr Gln Leu Asn 2165	2170	2175
Phe Asp Lys Val Arg Ala Ser Leu Ala Lys Thr Gly Tyr Lys Ile Thr 2180	2185	2190
Pro Ala Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Leu Asp Ser Thr Leu Glu Asp 2195	2200	2205
Val Val Phe Leu Lys Arg Lys Phe Lys Lys Glu Gly Pro Leu Tyr Arg 2210	2215	2220
Pro Val Met Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Tyr Arg 2225	2230	2235 2240
Pro Gly Thr Leu Ser Glu Lys Leu Thr Ser Ile Thr Met Leu Ala Val 2245	2250	2255
His Ser Gly Lys Pro Glu Tyr Asp Arg Leu Phe Ala Pro Phe Arg Glu 2260	2265	2270
Val Gly Val Val Val Pro Ser Phe Glu Ser Val Glu Tyr Arg Trp Arg 2275	2280	2285
Ser Leu Phe Trp 2290		

<210> 29

<211> 2293

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 29

```

Met Ala Thr Thr Met Glu Gln Glu Ile Cys Ala His Ser Met Thr Phe
  1             5             10             15

Glu Glu Cys Pro Lys Cys Ser Ala Leu Gln Tyr Arg Asn Gly Phe Tyr
      20             25             30

Leu Leu Lys Tyr Asp Glu Glu Trp Tyr Pro Glu Glu Ser Leu Thr Asp
      35             40             45

Gly Glu Asp Asp Val Phe Asp Pro Asp Leu Asp Met Glu Val Val Phe
      50             55             60

Glu Thr Gln Gly Asn Ser Thr Ser Ser Asp Lys Asn Asn Ser Ser Ser
      65             70             75             80

Glu Gly Asn Glu Gly Val Ile Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr
      85             90             95

Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser Ala Asn Ala Thr Gly Ser Asp Pro Pro
      100            105            110

Lys Thr Tyr Gly Gln Phe Ser Asn Leu Leu Ser Gly Ala Val Asn Ala
      115            120            125

Phe Ser Asn Met Leu Pro Leu Leu Ala Asp Gln Asn Thr Glu Glu Met
      130            135            140

Glu Asn Leu Ser Asp Arg Val Ser Gln Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val
      145            150            155            160

Thr Asn Thr Gln Ser Thr Val Gly Arg Leu Val Gly Tyr Gly Thr Val
      165            170            175

His Asp Gly Glu His Pro Ala Ser Cys Ala Asp Thr Ala Ser Glu Lys
      180            185            190

Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Tyr Thr Phe Lys Val Asn Asp Trp Thr
      195            200            205

Ser Thr Gln Lys Pro Phe Glu Tyr Ile Arg Ile Pro Leu Pro His Val
      210            215            220

Leu Ser Gly Glu Asp Gly Gly Val Phe Gly Ala Thr Leu Arg Arg His
      225            230            235            240

```

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

515	520	525
Pro Thr Ser Arg Asp Gln Ala Met Gln Ala Thr Tyr Ala Ile Trp Asp		
530	535	540
Leu Gly Leu Asn Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Val Pro Phe Ile Ser Pro		
545	550	555 560
Thr His Phe Arg Met Val Gly Thr Asp Gln Ala Asn Ile Thr Asn Val		
565	570	575
Asp Gly Trp Val Thr Val Trp Gln Leu Thr Pro Leu Thr Tyr Pro Pro		
580	585	590
Gly Cys Pro Thr Ser Ala Lys Ile Leu Thr Met Val Ser Ala Gly Lys		
595	600	605
Asp Phe Ser Leu Lys Met Pro Ile Ser Pro Ala Pro Trp Ser Pro Gln		
610	615	620
Gly Val Glu Asn Ala Glu Lys Gly Val Thr Glu Asn Thr Asp Ala Thr		
625	630	635 640
Ala Asp Phe Val Ala Gln Pro Val Tyr Leu Pro Glu Asn Gln Thr Lys		
645	650	655
Val Ala Phe Phe Tyr Asp Arg Ser Ser Pro Ile Gly Ala Phe Ala Val		
660	665	670
Lys Ser Gly Ser Leu Glu Ser Gly Phe Ala Pro Phe Ser Asn Lys Ala		
675	680	685
Cys Pro Asn Ser Val Ile Leu Thr Pro Gly Pro Gln Phe Asp Pro Ala		
690	695	700
Tyr Asp Gln Leu Arg Pro Gln Arg Leu Thr Glu Ile Trp Gly Asn Gly		
705	710	715 720
Asn Glu Glu Thr Ser Glu Val Phe Pro Leu Lys Thr Lys Gln Asp Tyr		
725	730	735
Ser Phe Cys Leu Phe Ser Pro Phe Val Tyr Tyr Lys Cys Asp Leu Glu		
740	745	750
Val Thr Leu Ser Pro His Thr Ser Gly Ala His Gly Leu Leu Val Arg		
755	760	765
Trp Cys Pro Thr Gly Thr Pro Thr Lys Pro Thr Thr Gln Val Leu His		
770	775	780
Glu Val Ser Ser Leu Ser Glu Gly Arg Thr Pro Gln Val Tyr Ser Ala		
785	790	795 800

Gly Pro Gly Thr Ser Asn Gln Ile Ser Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser
805 810 815

Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Val Trp Tyr Asn Gly His Lys Arg Phe
820 825 830

Asp Asn Thr Gly Asp Leu Gly Ile Ala Pro Asn Ser Asp Phe Gly Thr
835 840 845

Leu Phe Phe Ala Gly Thr Lys Pro Asp Ile Lys Phe Thr Val Tyr Leu
850 855 860

Arg Tyr Lys Asn Met Arg Val Phe Cys Pro Arg Pro Thr Val Phe Phe
865 870 875 880

Pro Trp Pro Thr Ser Gly Asp Lys Ile Asp Met Thr Pro Arg Ala Gly
885 890 895

Val Leu Met Leu Glu Ser Pro Asn Pro Leu Asp Val Ser Lys Thr Tyr
900 905 910

Pro Thr Leu His Ile Leu Leu Gln Phe Asn His Arg Gly Leu Glu Ala
915 920 925

Arg Ile Phe Arg His Gly Gln Leu Trp Ala Glu Thr His Ala Glu Val
930 935 940

Val Leu Arg Ser Lys Thr Lys Gln Ile Ser Phe Leu Ser Asn Gly Ser
945 950 955 960

Tyr Pro Ser Met Asp Ala Thr Thr Pro Leu Asn Pro Trp Lys Ser Thr
965 970 975

Tyr Gln Ala Val Leu Arg Ala Glu Pro His Arg Val Thr Met Asp Val
980 985 990

Tyr His Lys Arg Ile Arg Pro Phe Arg Leu Pro Leu Val Gln Lys Glu
995 1000 1005

Trp Arg Thr Cys Glu Glu Asn Val Phe Gly Leu Tyr His Val Phe Glu
1010 1015 1020

Thr His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Leu Leu Ile His Asp Val Glu
1025 1030 1035 1040

Thr Asn Pro Gly Pro Phe Thr Phe Lys Pro Arg Gln Arg Pro Val Phe
1045 1050 1055

Gln Thr Gln Gly Ala Ala Val Ser Ser Met Ala Gln Thr Leu Leu Pro
1060 1065 1070

Asn Asp Leu Ala Ser Lys Ala Met Gly Ser Ala Phe Thr Ala Leu Leu

1075	1080	1085
Asp Ala Asn Glu Asp Ala Gln Lys Ala Met Lys Ile Ile Lys Thr Leu		
1090	1095	1100
Ser Ser Leu Ser Asp Ala Trp Glu Asn Val Lys Gly Thr Leu Asn Asn		
1105	1110	1115 1120
Pro Glu Phe Trp Lys Gln Leu Leu Ser Arg Cys Val Gln Leu Ile Ala		
	1125	1130 1135
Gly Met Thr Ile Ala Val Met His Pro Asp Pro Leu Thr Leu Leu Cys		
	1140	1145 1150
Leu Gly Val Leu Thr Ala Ala Glu Ile Thr Ser Gln Thr Ser Leu Cys		
	1155	1160 1165
Glu Glu Ile Ala Ala Lys Phe Lys Thr Ile Phe Thr Thr Pro Pro Pro		
1170	1175	1180
Arg Phe Pro Val Ile Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ser Pro Leu Lys Gln		
1185	1190	1195 1200
Val Asn Asp Val Phe Ser Leu Ala Lys Asn Leu Asp Trp Ala Val Lys		
	1205	1210 1215
Thr Val Glu Lys Val Val Asp Trp Phe Gly Thr Trp Val Ala Gln Glu		
	1220	1225 1230
Glu Arg Glu Gln Thr Leu Asp Gln Leu Leu Gln Arg Phe Pro Glu His		
1235	1240	1245
Ala Lys Arg Ile Ser Asp Leu Arg Asn Gly Met Ala Ala Tyr Val Glu		
1250	1255	1260
Cys Lys Glu Ser Phe Asp Phe Phe Glu Lys Leu Tyr Asn Gln Ala Val		
1265	1270	1275 1280
Lys Glu Lys Arg Thr Gly Ile Ala Ala Val Cys Glu Lys Phe Arg Gln		
	1285	1290 1295
Lys His Asp His Ala Thr Ala Arg Cys Glu Pro Val Val Ile Val Leu		
	1300	1305 1310
Arg Gly Asp Ala Gly Gln Gly Lys Ser Leu Ser Ser Gln Ile Ile Ala		
1315	1320	1325
Gln Ala Val Ser Lys Thr Ile Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Leu		
1330	1335	1340
Pro Pro Asp Ser Asp Phe Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ala Ala		
1345	1350	1355 1360

Ile Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Ser Asp Phe Thr Thr
1365 1370 1375

Phe Cys Gln Met Val Ser Thr Thr Asn Leu Leu Pro Asn Met Ala Ser
1380 1385 1390

Leu Glu Arg Lys Gly Thr Pro Phe Thr Ser Gln Leu Val Val Ala Thr
1395 1400 1405

Thr Asn Leu Pro Glu Phe Arg Pro Val Thr Ile Ala His Tyr Pro Ala
1410 1415 1420

Val Glu Arg Arg Ile Thr Phe Asp Tyr Ser Val Ser Ala Gly Pro Val
1425 1430 1435 1440

Cys Ser Lys Thr Glu Ala Gly Cys Lys Val Leu Asp Val Glu Arg Ala
1445 1450 1455

Phe Arg Pro Thr Gly Asp Ala Pro Leu Pro Cys Phe Gln Asn Asn Cys
1460 1465 1470

Leu Phe Leu Glu Lys Ala Gly Leu Gln Phe Arg Asp Asn Arg Ser Lys
1475 1480 1485

Glu Ile Leu Ser Leu Val Asp Val Ile Glu Arg Ala Val Thr Arg Ile
1490 1495 1500

Glu Arg Lys Lys Lys Val Leu Thr Ala Val Gln Thr Leu Val Ala Gln
1505 1510 1515 1520

Gly Pro Val Asp Glu Val Ser Phe Tyr Ser Val Val Gln Gln Leu Lys
1525 1530 1535

Ala Arg Gln Glu Ala Thr Asp Glu Gln Leu Glu Glu Leu Gln Glu Ala
1540 1545 1550

Phe Ala Arg Val Gln Glu Arg Ser Ser Val Phe Ser Asp Trp Met Lys
1555 1560 1565

Ile Ser Ala Met Leu Cys Ala Ala Thr Leu Ala Leu Thr Gln Val Val
1570 1575 1580

Lys Met Ala Lys Ala Val Lys Gln Met Val Arg Pro Asp Leu Val Arg
1585 1590 1595 1600

Val Gln Leu Asp Glu Gln Glu Gln Gly Pro Tyr Asn Glu Thr Thr Arg
1605 1610 1615

Ile Lys Pro Lys Thr Leu Gln Leu Leu Asp Val Gln Gly Pro Asn Pro
1620 1625 1630

Thr Met Asp Phe Glu Lys Phe Val Ala Lys Phe Val Thr Ala Pro Ile

1635	1640	1645
Gly Phe Val Tyr Pro Thr Gly Val Ser Thr Gln Thr Cys Leu Leu Val		
1650	1655	1660
Lys Gly Arg Thr Leu Ala Val Asn Arg His Met Ala Glu Ser Asp Trp		
1665	1670	1675 1680
Thr Ser Ile Val Val Arg Gly Val Ser His Thr Arg Ser Ser Val Lys		
1685	1690	1695
Ile Ile Ala Ile Ala Lys Ala Gly Lys Glu Thr Asp Val Ser Phe Ile		
1700	1705	1710
Arg Leu Ser Ser Gly Pro Leu Phe Arg Asp Asn Thr Ser Lys Phe Val		
1715	1720	1725
Lys Ala Ser Asp Val Leu Pro His Ser Ser Ser Pro Leu Ile Gly Ile		
1730	1735	1740
Met Asn Val Asp Ile Pro Met Met Tyr Thr Gly Thr Phe Leu Lys Ala		
1745	1750	1755 1760
Gly Val Ser Val Pro Val Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn His Cys Ile		
1765	1770	1775
His Tyr Lys Ala Asn Thr Arg Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Ile Leu		
1780	1785	1790
Ala Asp Leu Gly Gly Ser Lys Lys Ile Leu Gly Phe His Ser Ala Gly		
1795	1800	1805
Ser Met Gly Val Ala Ala Ala Ser Ile Ile Ser Gln Glu Met Ile Asp		
1810	1815	1820
Ala Val Val Gln Ala Phe Glu Pro Gln Gly Ala Leu Glu Arg Leu Pro		
1825	1830	1835 1840
Asp Gly Pro Arg Ile His Val Pro Arg Lys Thr Ala Leu Arg Pro Thr		
1845	1850	1855
Val Ala Arg Gln Val Phe Gln Pro Ala Phe Ala Pro Ala Val Leu Ser		
1860	1865	1870
Lys Phe Asp Pro Arg Thr Asp Ala Asp Val Asp Glu Val Ala Phe Ser		
1875	1880	1885
Lys His Thr Ser Asn Gln Glu Thr Leu Pro Pro Val Phe Arg Met Val		
1890	1895	1900
Ala Arg Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe Ala Leu Leu Gly Arg Asp Asn		
1905	1910	1915 1920

Gly Arg Leu Ser Val Lys Gln Ala Leu Asp Gly Leu Glu Gly Met Asp
1925 1930 1935

Pro Met Asp Lys Asn Thr Ser Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Thr Leu Gly
1940 1945 1950

Met Arg Arg Thr Asp Val Val Asp Trp Glu Thr Ala Thr Leu Ile Pro
1955 1960 1965

Phe Ala Ala Glu Arg Leu Glu Lys Met Asn Asn Lys Asp Phe Ser Asp
1970 1975 1980

Ile Val Tyr Gln Thr Phe Leu Lys Asp Glu Leu Arg Pro Ile Glu Lys
1985 1990 1995 2000

Val Gln Ala Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Glu His
2005 2010 2015

Cys Ile Leu Gly Arg Gln Leu Leu Gly Lys Phe Ala Ser Lys Phe Gln
2020 2025 2030

Thr Gln Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser Ala Ile Gly Cys Asp Pro Asp
2035 2040 2045

Val His Trp Thr Ala Phe Gly Val Ala Met Gln Gly Phe Glu Arg Val
2050 2055 2060

Tyr Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ser Thr His Ser Val Ala Ile
2065 2070 2075 2080

Phe Arg Leu Leu Ala Glu Glu Phe Phe Ser Glu Glu Asn Gly Phe Asp
2085 2090 2095

Pro Leu Val Lys Asp Tyr Leu Glu Ser Leu Ala Ile Ser Lys His Ala
2100 2105 2110

Tyr Glu Glu Lys Arg Tyr Leu Ile Thr Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys
2115 2120 2125

Ala Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile Met Asn Asn Ile Ile Ile Arg
2130 2135 2140

Ala Gly Leu Tyr Leu Thr Tyr Lys Asn Phe Glu Phe Asp Asp Val Lys
2145 2150 2155 2160

Val Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Val Ala Thr Asn Tyr Gln Leu
2165 2170 2175

Asn Phe Asp Arg Val Arg Thr Ser Leu Ala Lys Thr Gly Tyr Lys Ile
2180 2185 2190

Thr Pro Ala Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Leu Glu Ser Thr Leu Glu

```

2195                2200                2205
Asp Val Val Phe Leu Lys Arg Lys Phe Lys Lys Glu Gly Pro Leu Tyr
2210                2215                2220

Arg Pro Val Met Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Tyr
2225                2230                2235                2240

Arg Pro Gly Thr Leu Ser Glu Lys Leu Thr Ser Ile Thr Met Leu Ala
2245                2250                2255

Val His Ser Gly Lys Gln Glu Tyr Asp Arg Leu Phe Ala Pro Phe Arg
2260                2265                2270

Glu Val Gly Val Ile Val Pro Thr Phe Glu Ser Val Glu Tyr Arg Trp
2275                2280                2285

Arg Ser Leu Phe Trp
2290

<210> 30
<211> 2301
<212> PRT
<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 30
Met Ala Cys Lys His Gly Tyr Pro Asp Val Cys Pro Ile Cys Thr Ala
 1                5                10                15

Val Asp Val Thr Pro Gly Phe Glu Tyr Leu Leu Leu Ala Asp Gly Glu
20                25                30

Trp Phe Pro Thr Asp Leu Leu Cys Val Asp Leu Asp Asp Asp Val Phe
35                40                45

Trp Pro Ser Asn Ser Ser Asn Gln Ser Glu Thr Met Glu Trp Thr Asp
50                55                60

Leu Pro Leu Val Arg Asp Ile Val Met Glu Pro Gln Gly Asn Ala Ser
65                70                75                80

Ser Ser Asp Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ser Gly Asn Glu Gly Val Ile
85                90                95

Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser
100               105               110

Ala Ser Gly Gly Asn Ala Gly Asp Ala Pro Gln Asn Asn Gly Gln Leu
115                120                125

Ser Asn Ile Leu Gly Gly Ala Ala Asn Ala Phe Ala Thr Met Ala Pro

```

130	135	140																	
Leu	Leu	Leu	Asp	Gln	Asn	Thr	Glu	Glu	Met	Glu	Asn	Leu	Ser	Asp	Arg				
145					150					155					160				
Val	Ala	Ser	Asp	Lys	Ala	Gly	Asn	Ser	Ala	Thr	Asn	Thr	Gln	Ser	Thr				
				165					170					175					
Val	Gly	Arg	Leu	Cys	Gly	Tyr	Gly	Glu	Ala	His	His	Gly	Glu	His	Pro				
			180					185					190						
Ala	Ser	Cys	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Asp	Lys	Val	Leu	Ala	Ala	Glu	Arg				
		195					200					205							
Tyr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Leu	Ala	Ser	Trp	Thr	Thr	Thr	Gln	Glu	Ala	Phe				
210						215					220								
Ser	His	Ile	Arg	Ile	Pro	Leu	Pro	His	Val	Leu	Ala	Gly	Glu	Asp	Gly				
225					230				235						240				
Gly	Val	Phe	Gly	Ala	Thr	Leu	Arg	Arg	His	Tyr	Leu	Cys	Lys	Thr	Gly				
			245						250					255					
Trp	Arg	Val	Gln	Val	Gln	Cys	Asn	Ala	Ser	Gln	Phe	His	Ala	Gly	Ser				
			260					265					270						
Leu	Leu	Val	Phe	Met	Ala	Pro	Glu	Phe	Tyr	Thr	Gly	Lys	Gly	Thr	Lys				
		275					280					285							
Thr	Gly	Asp	Met	Glu	Pro	Thr	Asp	Pro	Phe	Thr	Met	Asp	Thr	Thr	Trp				
290						295					300								
Arg	Ala	Pro	Gln	Gly	Ala	Pro	Thr	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Asp	Ser	Arg	Thr				
305					310					315					320				
Gly	Phe	Phe	Ala	Met	Asn	His	Gln	Asn	Gln	Trp	Gln	Trp	Thr	Val	Tyr				
			325						330					335					
Pro	His	Gln	Ile	Leu	Asn	Leu	Arg	Thr	Asn	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Glu				
			340					345					350						
Val	Pro	Tyr	Val	Asn	Ile	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Trp	Thr	Gln	His	Ala				
		355					360					365							
Asn	Trp	Thr	Leu	Val	Val	Ala	Val	Phe	Ser	Pro	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser				
370						375					380								
Gly	Ser	Ser	Ser	Asp	Val	Gln	Ile	Thr	Ala	Ser	Ile	Gln	Pro	Val	Asn				
385					390					395					400				
Pro	Val	Phe	Asn	Gly	Leu	Arg	His	Glu	Thr	Val	Ile	Ala	Gln	Ser	Pro				
			405					410					415						

Ile Ala Val Thr Val Arg Glu His Lys Gly Cys Phe Tyr Ser Thr Asn
420 425 430

Pro Asp Thr Thr Val Pro Ile Tyr Gly Lys Thr Ile Ser Thr Pro Asn
435 440 445

Asp Tyr Met Cys Gly Glu Phe Ser Asp Leu Leu Glu Leu Cys Lys Leu
450 455 460

Pro Thr Phe Leu Gly Asn Pro Asn Ser Asn Asn Lys Arg Tyr Pro Tyr
465 470 475 480

Phe Ser Ala Thr Asn Ser Val Pro Thr Thr Ser Leu Val Asp Tyr Gln
485 490 495

Val Ala Leu Ser Cys Ser Cys Met Cys Asn Ser Met Leu Ala Ala Val
500 505 510

Ala Arg Asn Phe Asn Gln Tyr Arg Gly Ser Leu Asn Phe Leu Phe Val
515 520 525

Phe Thr Gly Ala Ala Met Val Lys Gly Lys Phe Leu Ile Ala Tyr Thr
530 535 540

Pro Pro Gly Ala Gly Lys Pro Thr Thr Arg Asp Gln Ala Met Gln Ala
545 550 555 560

Thr Tyr Ala Ile Trp Asp Leu Gly Leu Asn Ser Ser Phe Val Phe Thr
565 570 575

Ala Pro Phe Ile Ser Pro Thr His Tyr Arg Gln Thr Ser Tyr Thr Ser
580 585 590

Ala Thr Ile Ala Ser Val Asp Gly Trp Val Thr Val Trp Gln Leu Thr
595 600 605

Pro Leu Thr Tyr Pro Ser Gly Ala Pro Val Asn Ser Asp Ile Leu Thr
610 615 620

Leu Val Ser Ala Gly Asp Asp Phe Thr Leu Arg Met Pro Ile Ser Pro
625 630 635 640

Thr Lys Trp Ala Pro Gln Gly Ser Asp Asn Ala Glu Lys Gly Lys Val
645 650 655

Ser Asn Asp Asp Ala Ser Val Asp Phe Val Ala Glu Pro Val Lys Leu
660 665 670

Pro Glu Asn Gln Thr Arg Val Ala Phe Phe Tyr Asp Arg Ala Val Pro
675 680 685

Ile Gly Met Leu Arg Pro Gly Gln Asn Ile Glu Ser Thr Phe Val Tyr

690		695		700	
Gln Glu Asn Asp Leu Arg Leu Asn Cys Leu Leu Leu Thr Pro Leu Pro					
705		710		715	720
Ser Phe Cys Pro Asp Ser Thr Ser Gly Pro Val Lys Thr Lys Ala Pro					
	725		730		735
Val Gln Trp Arg Trp Val Arg Ser Gly Gly Thr Thr Asn Phe Pro Leu					
	740		745		750
Met Thr Lys Gln Asp Tyr Ala Phe Leu Cys Phe Ser Pro Phe Thr Tyr					
	755		760		765
Tyr Lys Cys Asp Leu Glu Val Thr Val Ser Ala Leu Gly Thr Asp Thr					
	770		775		780
Val Ala Ser Val Leu Arg Trp Ala Pro Thr Gly Ala Pro Ala Asp Val					
785		790		795	800
Thr Asp Gln Leu Ile Gly Tyr Thr Pro Ser Leu Gly Glu Thr Arg Asn					
	805		810		815
Pro His Met Trp Leu Val Gly Ala Gly Asn Thr Gln Ile Ser Phe Val					
	820		825		830
Val Pro Tyr Asn Ser Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Ala Trp Phe Asn					
	835		840		845
Gly Trp Ser Asp Phe Gly Asn Thr Lys Asp Phe Gly Val Ala Pro Asn					
	850		855		860
Ala Asp Phe Gly Arg Leu Trp Ile Gln Gly Asn Thr Ser Ala Ser Val					
865		870		875	880
Arg Ile Arg Tyr Lys Lys Met Lys Val Phe Cys Pro Arg Pro Thr Leu					
	885		890		895
Phe Phe Pro Trp Pro Val Ser Thr Arg Ser Lys Ile Asn Ala Asp Asn					
	900		905		910
Pro Val Pro Ile Leu Glu Leu Glu Asn Pro Ala Ala Phe Tyr Arg Ile					
	915		920		925
Asp Leu Phe Ile Thr Phe Ile Asp Glu Phe Ile Thr Phe Asp Tyr Lys					
	930		935		940
Val His Gly Arg Pro Val Leu Thr Phe Arg Ile Pro Gly Phe Gly Leu					
945		950		955	960
Thr Pro Ala Gly Arg Met Leu Val Cys Met Gly Glu Lys Pro Ala His					
	965		970		975

Gly Pro Phe Thr Ser Ser Arg Ser Leu Tyr His Val Ile Phe Thr Ala
980 985 990

Thr Cys Ser Ser Phe Ser Phe Ser Ile Tyr Lys Gly Arg Tyr Arg Ser
995 1000 1005

Trp Lys Lys Pro Ile His Asp Glu Leu Val Asp Arg Gly Tyr Thr Thr
1010 1015 1020

Phe Gly Glu Phe Phe Arg Ala Val Arg Ala Tyr His Ala Asp Tyr Tyr
1025 1030 1035 1040

Lys Gln Arg Leu Ile His Asp Val Glu Met Asn Pro Gly Pro Val Gln
1045 1050 1055

Ser Val Phe Gln Pro Gln Gly Ala Val Leu Thr Lys Ser Leu Ala Pro
1060 1065 1070

Gln Ala Gly Ile Gln Asn Leu Leu Leu Arg Leu Leu Gly Ile Asp Gly
1075 1080 1085

Asp Cys Ser Glu Val Ser Lys Ala Ile Thr Val Val Thr Asp Leu Phe
1090 1095 1100

Ala Ala Trp Glu Arg Ala Lys Thr Thr Leu Val Ser Pro Glu Phe Trp
1105 1110 1115 1120

Ser Lys Leu Ile Leu Lys Thr Thr Lys Phe Ile Ala Ala Ser Val Leu
1125 1130 1135

Tyr Leu His Asn Pro Asp Phe Thr Thr Thr Val Cys Leu Ser Leu Met
1140 1145 1150

Thr Gly Val Asp Leu Leu Thr Asn Asp Ser Val Phe Asp Trp Leu Lys
1155 1160 1165

Asn Lys Leu Ser Ser Phe Phe Arg Thr Pro Pro Pro Val Cys Pro Asn
1170 1175 1180

Val Leu Gln Pro Gln Gly Pro Leu Arg Glu Ala Asn Glu Gly Phe Thr
1185 1190 1195 1200

Phe Ala Lys Asn Ile Glu Trp Ala Met Lys Thr Ile Gln Ser Ile Val
1205 1210 1215

Asn Trp Leu Thr Ser Trp Phe Lys Gln Glu Glu Asp His Pro Gln Ser
1220 1225 1230

Lys Leu Asp Lys Phe Leu Met Glu Phe Pro Asp His Cys Arg Asn Ile
1235 1240 1245

Met Asp Met Arg Asn Gly Arg Lys Ala Tyr Cys Glu Cys Thr Ala Ser

1250	1255	1260
Phe Lys Tyr Phe Asp Glu Leu Tyr Asn Leu Ala Val Thr Cys Lys Arg		
1265	1270	1275 1280
Ile Pro Leu Ala Ser Leu Cys Glu Lys Phe Lys Asn Arg His Asp His		
1285	1290	1295
Ser Val Thr Arg Pro Glu Pro Val Val Val Val Leu Arg Gly Ala Ala		
1300	1305	1310
Gly Gln Gly Lys Ser Val Thr Ser Gln Ile Ile Ala Gln Ser Val Ser		
1315	1320	1325
Lys Met Ala Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Met Pro Pro Asp Ser		
1330	1335	1340
Glu Tyr Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ser Val Ile Met Asp Asp		
1345	1350	1355 1360
Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Glu Asp Phe Thr Val Phe Cys Gln Met		
1365	1370	1375
Val Ser Ser Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala His Leu Glu Arg Lys		
1380	1385	1390
Gly Thr Pro Phe Thr Ser Ser Phe Ile Val Ala Thr Thr Asn Leu Pro		
1395	1400	1405
Lys Phe Arg Pro Val Thr Val Ala His Tyr Pro Ala Val Asp Arg Arg		
1410	1415	1420
Ile Thr Phe Asp Phe Thr Val Thr Ala Gly Pro His Cys Thr Thr Ser		
1425	1430	1435 1440
Asn Gly Met Leu Asp Ile Glu Lys Ala Phe Asp Glu Ile Pro Gly Ser		
1445	1450	1455
Lys Pro Gln Leu Ala Cys Phe Ser Ala Asp Cys Pro Leu Leu His Lys		
1460	1465	1470
Arg Gly Val Met Phe Thr Cys Asn Arg Thr Lys Ala Val Tyr Asn Leu		
1475	1480	1485
Gln Gln Val Val Lys Met Val Asn Asp Thr Ile Thr Arg Lys Thr Glu		
1490	1495	1500
Asn Val Lys Lys Met Asn Ser Leu Val Ala Gln Ser Pro Pro Asp Trp		
1505	1510	1515 1520
Glu His Phe Glu Asn Ile Leu Thr Cys Leu Arg Gln Asn Asn Ala Ala		
1525	1530	1535

Leu Gln Asp Gln Leu Asp Glu Leu Gln Glu Ala Phe Ala Gln Ala Arg
 1540 1545 1550
 Glu Arg Ser Asp Phe Leu Ser Asp Trp Leu Lys Val Ser Ala Ile Ile
 1555 1560 1565
 Phe Ala Gly Ile Ala Ser Leu Ser Ala Val Ile Lys Leu Ala Ser Lys
 1570 1575 1580
 Phe Lys Glu Ser Ile Trp Pro Ser Pro Val Arg Val Glu Leu Ser Glu
 1585 1590 1595 1600
 Gly Glu Gln Ala Ala Tyr Ala Gly Arg Ala Arg Ala Gln Lys Gln Ala
 1605 1610 1615
 Leu Gln Val Leu Asp Ile Gln Gly Gly Gly Lys Val Leu Ala Gln Ala
 1620 1625 1630
 Gly Asn Pro Val Met Asp Phe Glu Leu Phe Cys Ala Lys Asn Met Val
 1635 1640 1645
 Ala Pro Ile Thr Phe Tyr Tyr Pro Asp Lys Ala Glu Val Thr Gln Ser
 1650 1655 1660
 Cys Leu Leu Leu Arg Ala His Leu Phe Val Val Asn Arg His Val Ala
 1665 1670 1675 1680
 Glu Thr Glu Trp Thr Ala Phe Lys Leu Lys Asp Val Arg His Glu Arg
 1685 1690 1695
 Asp Thr Val Val Thr Arg Ser Val Asn Arg Ser Gly Ala Glu Thr Asp
 1700 1705 1710
 Leu Thr Phe Ile Lys Val Thr Lys Gly Pro Leu Phe Lys Asp Asn Val
 1715 1720 1725
 Asn Lys Phe Cys Ser Asn Lys Asp Asp Phe Pro Ala Arg Asn Asp Ala
 1730 1735 1740
 Val Thr Gly Ile Met Asn Thr Gly Leu Ala Phe Val Tyr Ser Gly Asn
 1745 1750 1755 1760
 Phe Leu Ile Gly Asn Gln Pro Val Asn Thr Thr Thr Gly Ala Cys Phe
 1765 1770 1775
 Asn His Cys Leu His Tyr Arg Ala Gln Thr Arg Arg Gly Trp Cys Gly
 1780 1785 1790
 Ser Ala Val Ile Cys Asn Val Asn Gly Lys Lys Ala Val Tyr Gly Met
 1795 1800 1805
 His Ser Ala Gly Gly Gly Gly Leu Ala Ala Ala Thr Ile Ile Thr Arg

1810	1815	1820	
Glu Leu Ile Glu Ala Ala Glu Lys Ser Met Leu Ala Leu Glu Pro Gln			
1825	1830	1835	1840
Gly Ala Ile Val Asp Ile Ser Thr Gly Ser Val Val His Val Pro Arg			
1845	1850	1855	
Lys Thr Lys Leu Arg Arg Thr Val Ala His Asp Val Phe Gln Pro Lys			
1860	1865	1870	
Phe Glu Pro Ala Val Leu Ser Arg Tyr Asp Pro Arg Thr Asp Lys Asp			
1875	1880	1885	
Val Asp Val Val Ala Phe Ser Lys His Thr Thr Asn Met Glu Ser Leu			
1890	1895	1900	
Pro Pro Val Phe Asp Ile Val Cys Asp Glu Tyr Ala Asn Arg Val Phe			
1905	1910	1915	1920
Thr Ile Leu Gly Lys Asp Asn Gly Leu Leu Thr Val Glu Gln Ala Val			
1925	1930	1935	
Leu Gly Leu Pro Gly Met Asp Pro Met Glu Lys Asp Thr Ser Pro Gly			
1940	1945	1950	
Leu Pro Tyr Thr Gln Gln Gly Leu Arg Arg Thr Asp Leu Leu Asn Phe			
1955	1960	1965	
Asn Thr Ala Lys Met Thr Pro Gln Leu Asp Tyr Ala His Ser Lys Leu			
1970	1975	1980	
Val Leu Gly Val Tyr Asp Asp Val Val Tyr Gln Ser Phe Leu Lys Asp			
1985	1990	1995	2000
Glu Ile Arg Pro Leu Glu Lys Ile His Glu Ala Lys Thr Arg Ile Val			
2005	2010	2015	
Asp Val Pro Pro Phe Ala His Cys Ile Trp Gly Arg Gln Leu Leu Gly			
2020	2025	2030	
Arg Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr Lys Pro Gly Leu Glu Leu Gly Ser			
2035	2040	2045	
Ala Ile Gly Thr Asp Pro Asp Val Asp Trp Thr Pro Tyr Ala Ala Glu			
2050	2055	2060	
Leu Ser Gly Phe Asn Tyr Val Tyr Asp Val Asp Tyr Ser Asn Phe Asp			
2065	2070	2075	2080
Ala Ser His Ser Thr Ala Met Phe Glu Cys Leu Ile Lys Asn Phe Phe			
2085	2090	2095	

Thr Glu Gln Asn Gly Phe Asp Arg Arg Ile Ala Glu Tyr Leu Arg Ser
2100 2105 2110

Leu Ala Val Ser Arg His Ala Tyr Glu Asp Arg Arg Val Leu Ile Arg
2115 2120 2125

Gly Gly Leu Leu Ser Gly Cys Ala Ala Thr Ser Met Leu Asn Thr Ile
2130 2135 2140

Met Asn Asn Val Ile Ile Arg Ala Ala Leu Tyr Leu Thr Tyr Ser Asn
2145 2150 2155 2160

Phe Glu Phe Asp Asp Ile Lys Val Leu Ser Tyr Gly Asp Asp Leu Leu
2165 2170 2175

Ile Gly Thr Asn Tyr Gln Ile Asp Phe Asn Leu Val Lys Glu Arg Leu
2180 2185 2190

Ala Pro Phe Gly Tyr Lys Ile Thr Pro Ala Asn Lys Thr Thr Thr Phe
2195 2200 2205

Pro Leu Thr Ser His Leu Gln Asp Val Thr Phe Leu Lys Arg Arg Phe
2210 2215 2220

Val Arg Phe Asn Ser Tyr Leu Phe Arg Pro Gln Met Asp Ala Val Asn
2225 2230 2235 2240

Leu Lys Ala Met Val Ser Tyr Cys Lys Pro Gly Thr Leu Lys Glu Lys
2245 2250 2255

Leu Met Ser Ile Ala Leu Leu Ala Val His Ser Gly Pro Asp Ile Tyr
2260 2265 2270

Asp Glu Ile Phe Leu Pro Phe Arg Asn Val Gly Ile Val Val Pro Thr
2275 2280 2285

Tyr Ser Ser Met Leu Tyr Arg Trp Leu Ser Leu Phe Arg
2290 2295 2300

<210> 31

<211> 2303

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 31

Met Ala Cys Lys His Gly Tyr Pro Asp Val Cys Pro Ile Cys Thr Ala
1 5 10 15

Val Asp Ala Thr Pro Asp Phe Glu Tyr Leu Leu Met Ala Asp Gly Glu
20 25 30

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

305		310		315		320
Gly Phe Phe Ala Met Asn His Gln Asn Gln Trp Gln Trp Thr Val Tyr						
		325		330		335
Pro His Gln Ile Leu Asn Leu Arg Thr Asn Thr Thr Val Asp Leu Glu						
		340		345		350
Val Pro Tyr Val Asn Val Ala Pro Ser Ser Ser Trp Thr Gln His Ala						
		355		360		365
Asn Trp Thr Leu Val Val Ala Val Leu Ser Pro Leu Gln Tyr Ala Thr						
		370		375		380
Gly Ser Ser Pro Asp Val Gln Ile Thr Ala Ser Leu Gln Pro Val Asn						
		385		390		400
Pro Val Phe Asn Gly Leu Arg His Glu Thr Val Leu Ala Gln Ser Pro						
		405		410		415
Ile Pro Val Thr Val Arg Glu His Gln Gly Cys Phe Tyr Ser Thr Asn						
		420		425		430
Pro Asp Thr Thr Val Pro Ile Tyr Gly Lys Thr Ile Ser Thr Pro Ser						
		435		440		445
Asp Tyr Met Cys Gly Glu Phe Ser Asp Leu Leu Glu Leu Cys Lys Leu						
		450		455		460
Pro Thr Phe Leu Gly Asn Pro Ser Thr Asp Asn Lys Arg Tyr Pro Tyr						
		465		470		480
Phe Ser Ala Thr Asn Ser Val Pro Ala Thr Ser Leu Val Asp Tyr Gln						
		485		490		495
Val Ala Leu Ser Cys Ser Cys Thr Ala Asn Ser Met Leu Ala Ala Val						
		500		505		510
Ala Arg Asn Phe Asn Gln Tyr Arg Gly Ser Leu Asn Phe Leu Phe Val						
		515		520		525
Phe Thr Gly Ala Ala Met Val Lys Gly Lys Phe Arg Ile Ala Tyr Thr						
		530		535		540
Pro Pro Gly Ala Gly Lys Pro Thr Thr Arg Asp Gln Ala Met Gln Ala						
		545		550		560
Thr Tyr Ala Ile Trp Asp Leu Gly Leu Asn Ser Ser Phe Asn Phe Thr						
		565		570		575
Ala Pro Phe Ile Ser Pro Thr His Tyr Arg Gln Thr Ser Tyr Thr Ser						
		580		585		590

Pro Thr Ile Thr Ser Val Asp Gly Trp Val Thr Val Trp Gln Leu Thr
595 600 605

Pro Leu Thr Tyr Pro Ser Gly Thr Pro Thr His Ser Asp Ile Leu Thr
610 615 620

Leu Val Ser Ala Gly Asp Asp Phe Thr Leu Arg Met Pro Ile Ser Pro
625 630 635 640

Thr Lys Trp Val Pro Gln Gly Ile Asp Asn Ala Glu Lys Gly Lys Val
645 650 655

Ser Asn Asp Asp Ala Ser Val Asp Phe Val Ala Glu Pro Val Lys Leu
660 665 670

Pro Glu Asn Gln Thr Arg Val Ala Phe Phe Tyr Asp Arg Ala Val Pro
675 680 685

Ile Gly Met Leu Arg Pro Gly Gln Asn Met Glu Thr Thr Phe Ser Tyr
690 695 700

Gln Glu Asn Asp Phe Arg Leu Asn Cys Leu Leu Leu Thr Pro Leu Pro
705 710 715 720

Ser Tyr Cys Pro Asp Ser Ser Ser Gly Pro Val Arg Thr Lys Ala Pro
725 730 735

Val Gln Trp Arg Trp Val Arg Ser Gly Gly Ala Asn Gly Ala Asn Phe
740 745 750

Pro Leu Met Thr Lys Gln Asp Tyr Ala Phe Leu Cys Phe Ser Pro Phe
755 760 765

Thr Tyr Tyr Lys Cys Asp Leu Glu Val Thr Val Ser Ala Met Gly Ala
770 775 780

Gly Thr Val Ser Ser Val Leu Arg Trp Ala Pro Thr Gly Ala Pro Ala
785 790 795 800

Asp Val Thr Asp Gln Leu Ile Gly Tyr Thr Pro Ser Leu Gly Glu Thr
805 810 815

Arg Asn Pro His Met Trp Ile Val Gly Ser Gly Asn Ser Gln Ile Ser
820 825 830

Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Ala Trp
835 840 845

Phe Asn Gly Trp Ser Asp Phe Gly Asn Thr Lys Asp Phe Gly Val Ala
850 855 860

Pro Thr Ser Asp Phe Gly Arg Ile Trp Ile Gln Gly Asn Ser Ser Ala

865		870		875		880
Ser Val Arg Ile Arg Tyr Lys Lys Met Lys Val Phe Cys Pro Arg Pro						
	885		890		895	
Thr Leu Phe Phe Pro Trp Pro Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asn Ala						
	900		905		910	
Asp Asn Pro Val Pro Ile Leu Glu Leu Glu Asn Pro Ala Ser Leu Tyr						
	915		920		925	
Arg Ile Asp Leu Phe Ile Thr Phe Thr Asp Glu Leu Ile Thr Phe Asp						
	930		935		940	
Tyr Lys Val His Gly Arg Pro Val Leu Thr Phe Arg Ile Pro Gly Phe						
	945		950		955	960
Gly Leu Thr Pro Ala Gly Arg Met Leu Val Cys Met Gly Ala Lys Pro						
	965		970		975	
Ala His Ser Pro Phe Thr Ser Ser Lys Ser Leu Tyr His Val Ile Phe						
	980		985		990	
Thr Ser Thr Cys Asn Ser Phe Ser Phe Thr Ile Tyr Lys Gly Arg Tyr						
	995		1000		1005	
Arg Ser Trp Lys Lys Pro Ile His Asp Glu Leu Val Asp Arg Gly Tyr						
	1010		1015		1020	
Thr Thr Phe Arg Glu Phe Phe Lys Ala Val Arg Gly Tyr His Ala Asp						
	1025		1030		1035	1040
Tyr Tyr Lys Gln Arg Leu Ile His Asp Val Glu Met Asn Pro Gly Pro						
	1045		1050		1055	
Val Gln Ser Val Phe Gln Pro Gln Gly Ala Val Leu Thr Lys Ser Leu						
	1060		1065		1070	
Ala Pro Gln Ala Gly Ile Gln Asn Ile Leu Leu Arg Leu Leu Gly Ile						
	1075		1080		1085	
Glu Gly Asp Cys Ser Glu Val Ser Lys Ala Ile Thr Val Val Thr Asp						
	1090		1095		1100	
Leu Val Ala Ala Trp Glu Lys Ala Lys Thr Thr Leu Val Ser Pro Glu						
	1105		1110		1115	1120
Phe Trp Ser Glu Leu Ile Leu Lys Thr Thr Lys Phe Ile Ala Ala Ser						
	1125		1130		1135	
Val Leu Tyr Leu His Asn Pro Asp Phe Thr Thr Thr Val Cys Leu Ser						
	1140		1145		1150	

Leu Met Thr Gly Val Asp Leu Leu Thr Asn Asp Ser Val Phe Asp Trp
 1155 1160 1165
 Leu Lys Ser Lys Leu Ser Ser Phe Phe Arg Thr Pro Pro Pro Ala Cys
 1170 1175 1180
 Pro Asn Val Met Gln Pro Gln Gly Pro Leu Arg Glu Ala Asn Glu Gly
 1185 1190 1195 1200
 Phe Thr Phe Ala Lys Asn Ile Glu Trp Ala Thr Lys Thr Ile Gln Ser
 1205 1210 1215
 Ile Val Asn Trp Leu Thr Ser Trp Phe Lys Gln Glu Glu Asp His Pro
 1220 1225 1230
 Gln Ser Lys Leu Asp Lys Leu Leu Met Glu Phe Pro Asp His Cys Arg
 1235 1240 1245
 Asn Ile Met Asp Met Arg Asn Gly Arg Lys Ala Tyr Cys Glu Cys Thr
 1250 1255 1260
 Ala Ser Phe Lys Tyr Phe Asp Asp Leu Tyr Asn Leu Ala Val Thr Cys
 1265 1270 1275 1280
 Lys Arg Ile Pro Leu Ala Ser Leu Cys Glu Lys Phe Lys Asn Arg His
 1285 1290 1295
 Asp His Ser Val Thr Arg Pro Glu Pro Val Val Ala Val Leu Arg Gly
 1300 1305 1310
 Ala Ala Gly Gln Gly Lys Ser Val Thr Ser Gln Ile Ile Ala Gln Ser
 1315 1320 1325
 Val Ser Lys Met Ala Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Met Pro Pro
 1330 1335 1340
 Asp Ser Glu Tyr Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ser Val Ile Met
 1345 1350 1355 1360
 Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Glu Asp Phe Thr Val Phe Cys
 1365 1370 1375
 Gln Met Val Ser Ser Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala His Leu Glu
 1380 1385 1390
 Arg Lys Gly Thr Pro Phe Thr Ser Ser Phe Ile Val Ala Thr Thr Asn
 1395 1400 1405
 Leu Pro Lys Phe Arg Pro Val Thr Val Ala His Tyr Pro Ala Val Asp
 1410 1415 1420
 Arg Arg Ile Thr Phe Asp Phe Thr Val Thr Ala Gly Pro His Cys Lys

1425	1430	1435	1440
Thr Pro Ala Gly Met Leu Asp Ile Glu Lys Ala Phe Asp Glu Ile Pro			
1445	1450	1455	
Gly Ser Lys Pro Gln Leu Ala Cys Phe Ser Ala Asp Cys Pro Leu Leu			
1460	1465	1470	
His Lys Arg Gly Val Met Phe Thr Cys Asn Arg Thr Lys Thr Val Tyr			
1475	1480	1485	
Asn Leu Gln Gln Val Val Lys Met Val Asn Asp Thr Ile Thr Arg Lys			
1490	1495	1500	
Thr Glu Asn Val Lys Lys Met Asn Ser Leu Val Ala Gln Ser Pro Pro			
1505	1510	1515	1520
Asp Trp Gln His Phe Glu Asn Ile Leu Thr Cys Leu Arg Gln Asn Asn			
1525	1530	1535	
Ala Ala Leu Gln Asp Gln Val Asp Glu Leu Gln Glu Ala Phe Thr Gln			
1540	1545	1550	
Ala Arg Glu Arg Ser Asp Phe Leu Ser Asp Trp Leu Lys Val Ser Ala			
1555	1560	1565	
Ile Ile Phe Ala Gly Ile Val Ser Leu Ser Ala Val Ile Lys Leu Ala			
1570	1575	1580	
Ser Lys Phe Lys Glu Ser Ile Trp Pro Thr Pro Val Arg Val Glu Leu			
1585	1590	1595	1600
Ser Glu Gly Glu Gln Ala Ala Tyr Ala Gly Arg Ala Arg Ala Gln Lys			
1605	1610	1615	
Gln Ala Leu Gln Val Leu Asp Ile Gln Gly Gly Gly Lys Val Leu Ala			
1620	1625	1630	
Gln Ala Gly Asn Pro Val Met Asp Phe Glu Leu Phe Cys Ala Lys Asn			
1635	1640	1645	
Met Val Ser Pro Ile Thr Phe Tyr Tyr Pro Asp Lys Ala Glu Val Thr			
1650	1655	1660	
Gln Ser Cys Leu Leu Leu Arg Ala His Leu Phe Val Val Asn Arg His			
1665	1670	1675	1680
Val Ala Glu Thr Glu Trp Thr Ala Phe Lys Leu Arg Asp Val Arg His			
1685	1690	1695	
Glu Arg Asp Thr Val Val Met Arg Ser Val Asn Arg Ser Gly Ala Glu			
1700	1705	1710	

Thr Asp Leu Thr Phe Val Lys Val Thr Lys Gly Pro Leu Phe Lys Asp
1715 1720 1725

Asn Val Asn Lys Phe Cys Ser Asn Lys Asp Asp Phe Pro Ala Arg Asn
1730 1735 1740

Asp Thr Val Thr Gly Ile Met Asn Thr Gly Leu Ala Phe Val Tyr Ser
1745 1750 1755 1760

Gly Asn Phe Leu Ile Gly Asn Gln Pro Val Asn Thr Thr Thr Gly Ala
1765 1770 1775

Cys Phe Asn His Cys Leu His Tyr Arg Ala Gln Thr Arg Arg Gly Trp
1780 1785 1790

Cys Gly Ser Ala Ile Ile Cys Asn Val Asn Gly Lys Lys Ala Val Tyr
1795 1800 1805

Gly Met His Ser Ala Gly Gly Gly Gly Leu Ala Ala Ala Thr Ile Ile
1810 1815 1820

Thr Arg Glu Leu Ile Glu Ala Ala Glu Lys Ser Met Leu Ala Leu Glu
1825 1830 1835 1840

Pro Gln Gly Ala Ile Val Asp Ile Ser Thr Gly Ser Val Val His Val
1845 1850 1855

Pro Arg Lys Thr Lys Leu Arg Arg Thr Val Ala His Asp Val Phe Gln
1860 1865 1870

Pro Lys Phe Glu Pro Ala Val Leu Ser Arg Tyr Asp Pro Arg Thr Asp
1875 1880 1885

Lys Asp Val Asp Val Val Ala Phe Ser Lys His Thr Thr Asn Met Glu
1890 1895 1900

Ser Leu Pro Pro Ile Phe Asp Ile Val Cys Gly Glu Tyr Ala Asn Arg
1905 1910 1915 1920

Val Phe Thr Ile Leu Gly Lys Asp Asn Gly Leu Leu Thr Val Glu Gln
1925 1930 1935

Ala Val Leu Gly Leu Ser Gly Met Asp Pro Met Glu Lys Asp Thr Ser
1940 1945 1950

Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Gln Gln Gly Leu Arg Arg Thr Asp Leu Leu
1955 1960 1965

Asp Phe Asn Thr Ala Lys Met Thr Pro Gln Leu Asp Tyr Ala His Ser
1970 1975 1980

Lys Leu Val Leu Gly Val Tyr Asp Asp Val Val Tyr Gln Ser Phe Leu

1985	1990	1995	2000
Lys Asp Glu Ile Arg Pro Leu Glu Lys Ile His Glu Ala Lys Thr Arg			
2005	2010	2015	
Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Ala His Cys Ile Trp Gly Arg Gln Leu			
2020	2025	2030	
Leu Gly Arg Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr Lys Pro Gly Phe Glu Leu			
2035	2040	2045	
Gly Ser Ala Ile Gly Thr Asp Pro Asp Val Asp Trp Thr Arg Tyr Ala			
2050	2055	2060	
Ala Glu Leu Ser Gly Phe Asn Tyr Val Tyr Asp Val Asp Tyr Ser Asn			
2065	2070	2075	2080
Phe Asp Ala Ser His Ser Thr Ala Met Phe Glu Cys Leu Ile Asn Asn			
2085	2090	2095	
Phe Phe Thr Glu Gln Asn Gly Phe Asp Arg Arg Ile Ala Glu Tyr Leu			
2100	2105	2110	
Arg Ser Leu Ala Val Ser Arg His Ala Tyr Glu Asp Arg Arg Val Leu			
2115	2120	2125	
Ile Arg Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala Ala Thr Ser Met Leu Asn			
2130	2135	2140	
Thr Ile Met Asn Asn Val Ile Ile Arg Ala Ala Leu Tyr Leu Thr Tyr			
2145	2150	2155	2160
Ser Asn Phe Glu Phe Asp Asp Ile Lys Val Leu Ser Tyr Gly Asp Asp			
2165	2170	2175	
Leu Leu Ile Gly Thr Asn Tyr Gln Ile Asp Phe Asn Leu Val Lys Glu			
2180	2185	2190	
Arg Leu Ala Pro Phe Gly Tyr Lys Ile Thr Pro Ala Asn Lys Thr Thr			
2195	2200	2205	
Thr Phe Pro Leu Thr Ser His Leu Gln Asp Val Thr Phe Leu Lys Arg			
2210	2215	2220	
Arg Phe Val Arg Phe Asn Ser Tyr Leu Phe Arg Pro Gln Met Asp Ala			
2225	2230	2235	2240
Val Asn Leu Lys Ala Met Val Ser Tyr Cys Lys Pro Gly Thr Leu Lys			
2245	2250	2255	
Glu Lys Leu Met Ser Ile Ala Leu Leu Ala Val His Ser Gly Pro Asp			
2260	2265	2270	

Ile Tyr Asp Glu Ile Phe Leu Pro Phe Arg Asn Val Gly Ile Val Val
2275 2280 2285

Pro Thr Tyr Asp Ser Met Leu Tyr Arg Trp Leu Ser Leu Phe Arg
2290 2295 2300

<210> 32

<211> 2303

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 32

Met Ala Cys Lys His Gly Tyr Pro Asp Val Cys Pro Ile Cys Thr Ala
1 5 10 15

Val Asp Ala Thr Pro Gly Phe Glu Tyr Leu Leu Met Ala Asp Gly Glu
20 25 30

Trp Tyr Pro Thr Asp Leu Leu Cys Val Asp Leu Asp Asp Val Phe
35 40 45

Trp Pro Ser Asp Thr Ser Asn Gln Ser Gln Thr Met Asp Trp Thr Asp
50 55 60

Val Pro Leu Ile Arg Asp Ile Val Met Glu Pro Gln Gly Asn Ser Ser
65 70 75 80

Ser Ser Asp Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ser Gly Asn Glu Gly Val Ile
85 90 95

Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser
100 105 110

Ala Ser Gly Gly Asn Ala Gly Asp Ala Pro Gln Thr Asn Gly Gln Leu
115 120 125

Ser Asn Ile Leu Gly Gly Ala Ala Asn Ala Phe Ala Thr Met Ala Pro
130 135 140

Leu Leu Leu Asp Gln Asn Thr Glu Glu Met Glu Asn Leu Ser Asp Arg
145 150 155 160

Val Ala Ser Asp Lys Ala Gly Asn Ser Ala Thr Asn Thr Gln Ser Thr
165 170 175

Val Gly Arg Leu Cys Gly Tyr Gly Lys Ser His His Gly Glu His Pro
180 185 190

Ala Ser Cys Ala Asp Thr Ala Thr Asp Lys Val Leu Ala Ala Glu Arg
195 200 205

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

485	490	495
Val Ala Leu Ser Cys Ser Cys Met	Ala Asn Ser Met Leu	Ala Ala Val
500	505	510
Ala Arg Asn Phe Asn Gln Tyr Arg Gly Ser Leu Asn Phe Leu Phe Val		
515	520	525
Phe Thr Gly Ala Ala Met Val Lys Gly Lys Phe Leu Ile Ala Tyr Thr		
530	535	540
Pro Pro Gly Ala Gly Lys Pro Thr Thr Arg Asp Gln Ala Met Gln Ser		
545	550	555
Thr Tyr Ala Ile Trp Asp Leu Gly Leu Asn Ser Ser Phe Asn Phe Thr		
565	570	575
Ala Pro Phe Ile Ser Pro Thr His Tyr Arg Gln Thr Ser Tyr Thr Ser		
580	585	590
Pro Thr Ile Thr Ser Val Asp Gly Trp Val Thr Val Trp Lys Leu Thr		
595	600	605
Pro Leu Thr Tyr Pro Ser Gly Thr Pro Thr Asn Ser Asp Ile Leu Thr		
610	615	620
Leu Val Ser Ala Gly Asp Asp Phe Thr Leu Arg Met Pro Ile Ser Pro		
625	630	635
Thr Lys Trp Val Pro Gln Gly Val Asp Asn Ala Glu Lys Gly Lys Val		
645	650	655
Ser Asn Asp Asp Ala Ser Val Asp Phe Val Ala Glu Pro Val Lys Leu		
660	665	670
Pro Glu Asn Gln Thr Arg Val Ala Phe Phe Tyr Asp Arg Ala Val Pro		
675	680	685
Ile Gly Met Leu Arg Pro Gly Gln Asn Met Glu Thr Thr Phe Asn Tyr		
690	695	700
Gln Glu Asn Asp Tyr Arg Leu Asn Cys Leu Leu Leu Thr Pro Leu Pro		
705	710	715
Ser Phe Cys Pro Asp Ser Ser Ser Gly Pro Gln Lys Thr Lys Ala Pro		
725	730	735
Val Gln Trp Arg Trp Val Arg Ser Gly Gly Val Asn Gly Ala Asn Phe		
740	745	750
Pro Leu Met Thr Lys Gln Asp Tyr Ala Phe Leu Cys Phe Ser Pro Phe		
755	760	765

Thr Phe Tyr Lys Cys Asp Leu Glu Val Thr Val Ser Ala Leu Gly Met
770 775 780

Thr Arg Val Ala Ser Val Leu Arg Trp Ala Pro Thr Gly Ala Pro Ala
785 790 795 800

Asp Val Thr Asp Gln Leu Ile Gly Tyr Thr Pro Ser Leu Gly Glu Thr
805 810 815

Arg Asn Pro His Met Trp Leu Val Gly Ala Gly Asn Ser Gln Val Ser
820 825 830

Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser Pro Leu Ser Val Leu Pro Ala Ala Trp
835 840 845

Phe Asn Gly Trp Ser Asp Phe Gly Asn Thr Lys Asp Phe Gly Val Ala
850 855 860

Pro Asn Ala Asp Phe Gly Arg Leu Trp Ile Gln Gly Asn Thr Ser Ala
865 870 875 880

Ser Val Arg Ile Arg Tyr Lys Lys Met Lys Val Phe Cys Pro Arg Pro
885 890 895

Thr Leu Phe Phe Pro Trp Pro Thr Pro Thr Thr Thr Lys Ile Asn Ala
900 905 910

Asp Asn Pro Val Pro Ile Leu Glu Leu Glu Asn Pro Ala Ala Leu Tyr
915 920 925

Arg Ile Asp Leu Phe Ile Thr Phe Thr Asp Glu Phe Ile Thr Phe Asp
930 935 940

Tyr Lys Val His Gly Arg Pro Val Leu Thr Phe Arg Ile Pro Gly Phe
945 950 955 960

Gly Leu Thr Pro Ala Gly Arg Met Leu Val Cys Met Gly Glu Gln Pro
965 970 975

Ala His Gly Pro Phe Thr Ser Ser Arg Ser Leu Tyr His Val Ile Phe
980 985 990

Thr Ala Thr Cys Ser Ser Phe Ser Phe Ser Ile Tyr Lys Gly Arg Tyr
995 1000 1005

Arg Ser Trp Lys Lys Pro Ile His Asp Glu Leu Val Asp Arg Gly Tyr
1010 1015 1020

Thr Thr Phe Gly Glu Phe Phe Lys Ala Val Arg Gly Tyr His Ala Asp
1025 1030 1035 1040

Tyr Tyr Arg Gln Arg Leu Ile His Asp Val Glu Thr Asn Pro Gly Pro

1045	1050	1055
Val Gln Ser Val Phe Gln Pro Gln Gly Ala Val Leu Thr Lys Ser Leu		
1060	1065	1070
Ala Pro Gln Ala Gly Ile Gln Asn Leu Leu Leu Arg Leu Leu Gly Ile		
1075	1080	1085
Asp Gly Asp Cys Ser Glu Val Ser Lys Ala Ile Thr Val Val Thr Asp		
1090	1095	1100
Leu Val Ala Ala Trp Glu Lys Ala Lys Thr Thr Leu Val Ser Pro Glu		
1105	1110	1115
Phe Trp Ser Lys Leu Ile Leu Lys Thr Thr Lys Phe Ile Ala Ala Ser		
1125	1130	1135
Val Leu Tyr Leu His Asn Pro Asp Phe Thr Thr Thr Val Cys Leu Ser		
1140	1145	1150
Leu Met Thr Gly Val Asp Leu Leu Thr Asn Asp Ser Val Phe Asp Trp		
1155	1160	1165
Leu Lys Gln Lys Leu Ser Ser Phe Phe Arg Thr Pro Pro Pro Ala Cys		
1170	1175	1180
Pro Asn Val Met Gln Pro Gln Gly Pro Leu Arg Glu Ala Asn Glu Gly		
1185	1190	1195
Phe Thr Phe Ala Lys Asn Ile Glu Trp Ala Met Lys Thr Ile Gln Ser		
1205	1210	1215
Val Val Asn Trp Leu Thr Ser Trp Phe Lys Gln Glu Glu Asp His Pro		
1220	1225	1230
Gln Ser Lys Leu Asp Lys Leu Leu Met Glu Phe Pro Asp His Cys Arg		
1235	1240	1245
Asn Ile Met Asp Met Arg Asn Gly Arg Lys Ala Tyr Cys Glu Cys Thr		
1250	1255	1260
Ala Ser Phe Lys Tyr Phe Asp Glu Leu Tyr Asn Leu Ala Val Thr Cys		
1265	1270	1275
Lys Arg Ile Pro Leu Ala Ser Leu Cys Glu Lys Phe Lys Asn Arg His		
1285	1290	1295
Asp His Ser Val Thr Arg Pro Glu Pro Val Val Val Val Leu Arg Gly		
1300	1305	1310
Ala Ala Gly Gln Gly Lys Ser Val Thr Ser Gln Ile Ile Ala Gln Ser		
1315	1320	1325

Val Ser Lys Met Ala Phe Gly Arg Gln Ser Val Tyr Ser Met Pro Pro
1330 1335 1340

Asp Ser Glu Tyr Phe Asp Gly Tyr Glu Asn Gln Phe Ser Val Ile Met
1345 1350 1355 1360

Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Glu Asp Phe Thr Val Phe Cys
1365 1370 1375

Gln Met Val Ser Ser Thr Asn Phe Leu Pro Asn Met Ala His Leu Glu
1380 1385 1390

Arg Lys Gly Thr Pro Phe Thr Ser Ser Phe Ile Val Ala Thr Thr Asn
1395 1400 1405

Leu Pro Lys Phe Arg Pro Val Thr Val Ala His Tyr Pro Ala Val Asp
1410 1415 1420

Arg Arg Ile Thr Phe Asp Phe Thr Val Thr Ala Gly Pro His Cys Lys
1425 1430 1435 1440

Thr Pro Ala Gly Met Leu Asp Val Glu Lys Ala Phe Asp Glu Ile Pro
1445 1450 1455

Gly Ser Lys Pro Gln Leu Ala Cys Phe Ser Ala Asp Cys Pro Leu Leu
1460 1465 1470

His Lys Arg Gly Val Met Phe Thr Cys Asn Arg Thr Gln Thr Val Tyr
1475 1480 1485

Asn Leu Gln Gln Val Val Lys Met Val Asn Asp Thr Ile Thr Arg Lys
1490 1495 1500

Thr Glu Asn Val Lys Lys Met Asn Ser Leu Val Ala Gln Ser Pro Pro
1505 1510 1515 1520

Asp Trp Glu His Phe Glu Asn Ile Leu Thr Cys Leu Arg Gln Asn Asn
1525 1530 1535

Ala Ala Leu Gln Asp Gln Leu Asp Glu Leu Gln Glu Ala Phe Ala Gln
1540 1545 1550

Ala Arg Glu Arg Ser Asp Phe Leu Ser Asp Trp Leu Lys Val Ser Ala
1555 1560 1565

Ile Ile Phe Ala Gly Ile Ala Ser Leu Ser Ala Val Ile Lys Leu Ala
1570 1575 1580

Ser Lys Phe Lys Glu Ser Ile Trp Pro Thr Pro Val Arg Val Glu Leu
1585 1590 1595 1600

Ser Glu Gly Glu Gln Ala Ala Tyr Ala Gly Arg Ala Arg Ala Gln Lys

1605	1610	1615
Gln Ala Leu Gln Val Leu Asp Ile Gln Gly Gly Gly Lys Val Leu Ala		
1620	1625	1630
Gln Ala Gly Asn Pro Val Met Asp Phe Glu Leu Phe Cys Ala Lys Asn		
1635	1640	1645
Ile Val Ala Pro Ile Thr Phe Tyr Tyr Pro Asp Lys Ala Glu Val Thr		
1650	1655	1660
Gln Ser Cys Leu Leu Leu Arg Ala His Leu Phe Val Val Asn Arg His		
1665	1670	1675
Val Ala Glu Thr Asp Trp Thr Ala Phe Lys Leu Lys Asp Val Arg His		
1685	1690	1695
Glu Arg His Thr Val Ala Leu Arg Ser Val Asn Arg Ser Gly Ala Lys		
1700	1705	1710
Thr Asp Leu Thr Phe Ile Lys Val Thr Lys Gly Pro Leu Phe Lys Asp		
1715	1720	1725
Asn Val Asn Lys Phe Cys Ser Asn Lys Asp Asp Phe Pro Ala Arg Asn		
1730	1735	1740
Asp Thr Val Thr Gly Ile Met Asn Thr Gly Leu Ala Phe Val Tyr Ser		
1745	1750	1755
Gly Asn Phe Leu Ile Gly Asn Gln Pro Val Asn Thr Thr Thr Gly Ala		
1765	1770	1775
Cys Phe Asn His Cys Leu His Tyr Arg Ala Gln Thr Arg Arg Gly Trp		
1780	1785	1790
Cys Gly Ser Ala Ile Ile Cys Asn Val Asn Gly Lys Lys Ala Val Tyr		
1795	1800	1805
Gly Met His Ser Ala Gly Gly Gly Gly Leu Ala Ala Ala Thr Ile Ile		
1810	1815	1820
Thr Lys Glu Leu Ile Glu Ala Ala Glu Lys Ser Met Leu Ala Leu Glu		
1825	1830	1835
Pro Gln Gly Ala Ile Val Asp Ile Ala Thr Gly Ser Val Val His Val		
1845	1850	1855
Pro Arg Lys Thr Lys Leu Arg Arg Thr Val Ala His Asp Val Phe Gln		
1860	1865	1870
Pro Lys Phe Glu Pro Ala Val Leu Ser Arg Tyr Asp Pro Arg Thr Asp		
1875	1880	1885

Lys Asp Val Asp Val Val Ala Phe Ser Lys His Thr Thr Asn Met Glu
1890 1895 1900

Ser Leu Pro Pro Ile Phe Asp Val Val Cys Gly Glu Tyr Ala Asn Arg
1905 1910 1915 1920

Val Phe Thr Ile Leu Gly Lys Glu Asn Gly Leu Leu Thr Val Glu Gln
1925 1930 1935

Ala Val Leu Gly Leu Pro Gly Met Asp Pro Met Glu Lys Asp Thr Ser
1940 1945 1950

Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Gln Gln Gly Leu Arg Arg Thr Asp Leu Leu
1955 1960 1965

Asn Phe Ile Thr Ala Lys Met Thr Pro Gln Leu Asp Tyr Ala His Ser
1970 1975 1980

Lys Leu Val Ile Gly Val Tyr Asp Asp Val Val Tyr Gln Ser Phe Leu
1985 1990 1995 2000

Lys Asp Glu Ile Arg Pro Ile Glu Lys Ile His Glu Ala Lys Thr Arg
2005 2010 2015

Ile Val Asp Val Pro Pro Phe Ala His Cys Ile Trp Gly Arg Gln Leu
2020 2025 2030

Leu Gly Arg Phe Ala Ser Lys Phe Gln Thr Lys Pro Gly Leu Glu Leu
2035 2040 2045

Gly Ser Ala Ile Gly Thr Asp Pro Asp Val Asp Trp Thr Arg Tyr Ala
2050 2055 2060

Val Glu Leu Ser Gly Phe Asn Tyr Val Tyr Asp Val Asp Tyr Ser Asn
2065 2070 2075 2080

Phe Asp Ala Ser His Ser Thr Ala Met Phe Glu Cys Leu Ile Asn Asn
2085 2090 2095

Phe Phe Thr Glu Gln Asn Gly Phe Asp Arg Arg Ile Ala Glu Tyr Leu
2100 2105 2110

Arg Ser Leu Ala Val Ser Arg His Ala Tyr Glu Asp Arg Arg Val Leu
2115 2120 2125

Ile Arg Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala Ala Thr Ser Met Leu Asn
2130 2135 2140

Thr Ile Met Asn Asn Val Ile Ile Arg Ala Ala Leu Tyr Leu Thr Tyr
2145 2150 2155 2160

Ser Asn Phe Asp Phe Asp Asp Ile Lys Val Leu Ser Tyr Gly Asp Asp

				2165					2170					2175		
Leu	Leu	Ile	Gly	Thr	Asn	Tyr	Gln	Ile	Asp	Phe	Asn	Leu	Val	Lys	Glu	
			2180					2185					2190			
Arg	Leu	Ala	Pro	Phe	Gly	Tyr	Lys	Ile	Thr	Pro	Ala	Asn	Lys	Thr	Thr	
		2195					2200					2205				
Thr	Phe	Pro	Leu	Thr	Ser	His	Leu	Gln	Asp	Val	Thr	Phe	Leu	Lys	Arg	
	2210					2215					2220					
Arg	Phe	Val	Arg	Phe	Asn	Ser	Tyr	Leu	Phe	Arg	Pro	Gln	Met	Asp	Ala	
2225					2230					2235					2240	
Val	Asn	Leu	Lys	Ala	Met	Val	Ser	Tyr	Cys	Lys	Pro	Gly	Thr	Leu	Lys	
				2245					2250					2255		
Glu	Lys	Leu	Met	Ser	Ile	Ala	Leu	Leu	Ala	Val	His	Ser	Gly	Pro	Asp	
			2260					2265					2270			
Ile	Tyr	Asp	Glu	Ile	Phe	Leu	Pro	Phe	Arg	Asn	Val	Gly	Ile	Val	Val	
		2275					2280					2285				
Pro	Thr	Tyr	Ser	Ser	Met	Leu	Tyr	Arg	Trp	Leu	Ser	Leu	Phe	Arg		
	2290					2295						2300				

<210> 33

<211> 2307

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 33

Met Met Ala Cys Ile His Gly Tyr Pro Ser Val Cys Pro Ile Cys Thr
1 5 10 15

Ala Ile Asp Lys Ser Ser Asp Gly Met Tyr Leu Leu Leu Ala Asp Asn
20 25 30

Glu Trp Phe Pro Ala Asp Leu Leu Thr Met Asp Leu Asp Asp Asp Val
35 40 45

Phe Trp Pro Asn Asp Glu Ser Asp Val Ser Glu Thr Met Asp Trp Thr
50 55 60

Asp Leu Pro Phe Ile Leu Asp Thr Ile Met Glu Pro Gln Gly Asn Ser
65 70 75 80

Thr Ser Ser Asp Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ser Gly Asn Glu Gly Val
85 90 95

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

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

Ala Gly Ser Ala Thr Asp Val Gln Ile Thr Ala Ser Ile Gln Pro Val
385 390 395 400

Lys Pro Val Phe Asn Gly Leu Arg His Glu Ala Val Val Pro Gln Ser
405 410 415

Pro Ile Pro Val Thr Val Arg Glu His Gln Gly Thr Phe Tyr Ser Thr
420 425 430

Asn Pro Asp Thr Thr Val Pro Ile Tyr Gly Lys Thr Ile Ala Thr Pro
435 440 445

Ser Asp Tyr Met Cys Gly Glu Phe Ser Asp Leu Val Glu Leu Cys Lys
450 455 460

Leu Pro Thr Phe Leu Gly Asn Pro Ala Asn Thr Ser Pro Ala Gly Gly
465 470 475 480

Arg Tyr Pro Tyr Phe Ser Ala Thr Asn Ser Val Pro Ala Thr Ala Leu
485 490 495

Ala Ser Tyr Gln Val Ala Leu Ser Cys Ser Cys Met Ser Asn Ser Met
500 505 510

Leu Ala Ala Val Ala Arg Asn Phe Asn Gln Tyr Arg Gly Ser Leu Asn
515 520 525

Phe Leu Phe Val Phe Thr Gly Thr Ala Met Thr Lys Gly Lys Phe Leu
530 535 540

Ile Ala Tyr Thr Pro Pro Gly Ala Gly Lys Pro Thr Thr Arg Glu Gln
545 550 555 560

Ala Met Gln Ala Thr Tyr Ala Ile Trp Asp Leu Gly Leu Asn Ser Ser
565 570 575

Tyr Asn Phe Thr Val Pro Phe Ile Ser Pro Thr His Tyr Arg Gln Thr
580 585 590

Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Ile Thr Ser Val Asp Gly Trp Leu Thr Val
595 600 605

Trp Gln Leu Thr Pro Leu Thr Tyr Pro Ala Asn Thr Pro Pro Asn Ala
610 615 620

Asp Ile Leu Thr Leu Val Ser Ala Gly Asp Asp Phe Thr Leu Arg Met
625 630 635 640

Pro Ile Ser Pro Thr Lys Trp Ile Pro Gln Gly Val Asp Asn Ala Glu
645 650 655

Lys Gly Lys Val Ser Asn Asp Asp Ala Thr Val Asp Phe Val Ala Glu

660	665	670
Pro Val Lys Phe Pro Asp Asn Gln Thr Lys Val Ser Phe Phe Tyr Asp		
675	680	685
Arg Ser Val Pro Leu Gly Leu Leu Arg Pro Ala Gln Gly Met Glu Gln		
690	695	700
Asp Phe Ala Tyr Ala Ala Asn Asp Ser Arg Ala Asn Ser Ile Leu Leu		
705	710	715
720		
Thr Pro Leu Pro Ser Tyr Ala Pro Asp Ser Thr Thr Gly Pro Thr Glu		
725	730	735
Thr Gln Ala Pro Ile Gln Trp Arg Trp Leu Arg Gly Thr Ser Asp Gly		
740	745	750
Ser Thr Thr Phe Pro Leu Met Thr Lys Gln Asp Tyr Ala Phe Leu Leu		
755	760	765
Phe Ser Pro Phe Thr Tyr Tyr Lys Ala Asp Leu Glu Val Thr Leu Ser		
770	775	780
Ala Ile Ser Asn Ser Asn Asn Val Thr Val Val Arg Trp Ala Pro Thr		
785	790	795
800		
Gly Ala Pro Ala Asp Ile Ser Arg Gln Leu Ser Gly Tyr Thr Pro Ser		
805	810	815
Ile Gly Asp Thr Arg Asp Pro His Leu Trp Phe Val Gly Ala Gly Asn		
820	825	830
Ser Gln Thr Ser Phe Val Val Pro Tyr Asn Ser Pro Leu Ser Val Leu		
835	840	845
Pro Ala Ala Trp Phe Asn Gly Trp Ser Asp Phe Gly Asn Thr Lys Asp		
850	855	860
Phe Gly Val Ala Pro Asn Ala Asp Phe Gly Arg Leu Trp Ile Gln Gly		
865	870	875
880		
Asn Thr Ser Val Ala Val Arg Val Arg Tyr Lys Lys Met Lys Val Phe		
885	890	895
Cys Pro Arg Pro Thr Leu Phe Leu Pro Trp Pro Ser Thr Thr Thr Thr		
900	905	910
Arg Ile His Ala Asp Asn Pro Val Ser Val Met Glu Leu Gln Asn Pro		
915	920	925
Phe Ser Phe Tyr Arg Val Asp Leu Phe Ile Thr Phe Thr Asp Glu Leu		
930	935	940

Ile Thr Phe Asp Tyr Lys Val His Gly Arg Pro Val Leu Gln Tyr Gln
945 950 955 960

Val Pro Gly Leu Gly Leu Thr Cys Ala Gly Arg Met Leu Val Cys Met
965 970 975

Gly Gln Met Pro Asn His Ala Pro Phe Ser Thr Val Arg His Leu Tyr
980 985 990

His Val Val Phe Thr Gly Ser Arg Asn Ser Phe Gly Val Val Ile Tyr
995 1000 1005

Tyr Lys Arg His Arg Pro Trp Lys Lys Pro Leu His Glu Glu Leu His
1010 1015 1020

Asp Tyr Gly Phe Glu Cys Phe Ser Asp Phe Phe Lys His Val Arg Glu
1025 1030 1035 1040

Tyr His Ala Ala Tyr Tyr Lys Gln Arg Leu Met His Asp Val Glu Thr
1045 1050 1055

Asn Pro Gly Pro Pro Val Gln Ser Val Phe Arg Pro Gln Gly Gly Val
1060 1065 1070

Leu Thr Lys Ser Gln Ala Pro Met Ser Gly Ile Gln Asn Leu Phe Leu
1075 1080 1085

Arg Ala Leu Gly Ile Asp Ala Asp His Gly Glu Phe Thr Arg Ala Val
1090 1095 1100

Thr Met Ile Thr Asp Leu Cys Asn Thr Trp Glu Lys Ala Lys Asn Thr
1105 1110 1115 1120

Leu Val Ser Pro Glu Phe Trp Thr Val Leu Ile Met Lys Thr Val Lys
1125 1130 1135

Phe Ile Ala Ala Ser Val Leu Tyr Leu His Asn Pro Asp Leu Thr Ala
1140 1145 1150

Thr Ile Cys Leu Ser Leu Met Thr Gly Val Asp Val Leu Thr Asn Glu
1155 1160 1165

Ser Ile Phe Asn Trp Leu Ser Asn Lys Leu Ser Lys Leu Phe His Thr
1170 1175 1180

Pro Pro Pro Pro Thr Ser Pro Leu Leu Gln Ala Gln Ser Pro Leu Arg
1185 1190 1195 1200

Glu Ala Asn Asp Gly Phe Asn Leu Ala Lys Asn Ile Glu Trp Ala Ile
1205 1210 1215

Lys Thr Val Gln Lys Ile Val Asp Trp Leu Met Ser Trp Phe Lys Gln

1220	1225	1230
Glu Glu Ala His Pro Gln Ala Lys Leu Asp Lys Met Leu Ala Asp Phe		
1235	1240	1245
Pro Glu His Cys Ala Ser Ile Leu Ala Met Arg Asn Gly Arg Lys Ala		
1250	1255	1260
Tyr Thr Asp Cys Ala Gly Ala Phe Lys Tyr Phe Glu Asp Leu Tyr Asn		
1265	1270	1275
		1280
Leu Ala Val Gln Cys Lys Arg Ile Pro Leu Ala Thr Leu Cys Glu Lys		
	1285	1290
		1295
Phe Lys Asn Lys His Asp His Ala Val Ala Arg Pro Glu Pro Val Val		
	1300	1305
		1310
Val Val Leu Arg Gly Asn Ala Gly Gln Gly Lys Ser Val Thr Ser Gln		
	1315	1320
		1325
Ile Ile Ala Gln Ala Val Ser Lys Leu Ala Phe Gly Arg Gln Ser Val		
	1330	1335
		1340
Tyr Ser Ile Pro Pro Asp Ser Asp Tyr Leu Asp Gly Tyr Glu Asn Gln		
1345	1350	1355
		1360
Phe Ser Val Ile Met Asp Asp Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Glu Asp		
	1365	1370
		1375
Phe Lys Val Phe Cys Gln Met Val Ser Ser Thr Asn Phe Leu Pro Asn		
	1380	1385
		1390
Met Ala His Leu Glu Lys Lys Gly Thr Pro Phe Thr Ser Asn Phe Ile		
	1395	1400
		1405
Val Ala Thr Thr Asn Leu Pro Lys Phe Arg Pro Val Thr Val Ala His		
	1410	1415
		1420
Tyr Pro Ala Val Asp Arg Arg Ile Thr Phe Asp Leu Thr Val Glu Ala		
1425	1430	1435
		1440
Gly Pro Ala Cys Lys Thr Pro Thr Gly Met Leu Asp Val Glu Lys Ala		
	1445	1450
		1455
Phe Gln Glu Ile Pro Gly Glu Pro Gln Leu Asp Cys Phe Ser Ser Asp		
	1460	1465
		1470
Cys Ala Leu Leu His Lys Arg Gly Val Gln Phe Ile Cys Asn Arg Thr		
	1475	1480
		1485
Lys Lys Ile Tyr Asn Leu Gln Gln Ile Val Lys Met Val Lys Asp Thr		
	1490	1495
		1500

Ile Asp Asn Lys Val Ala Asn Leu Lys Lys Met Asn Thr Leu Val Ala
1505 1510 1515 1520

Gln Ser Pro Asn Asn Gly Asn Asp Met Glu His Ile Ile Thr Cys Leu
1525 1530 1535

Arg Gln Asn Asn Ala Ala Leu Gln Asp Gln Ile Asp Glu Leu Gln Glu
1540 1545 1550

Ala Phe Ala Gln Ala Gln Glu Arg Gln Asn Phe Leu Ser Asp Trp Met
1555 1560 1565

Lys Val Ser Ala Ile Ile Phe Ala Gly Ile Ala Ser Leu Ser Ala Val
1570 1575 1580

Cys Lys Leu Val Gly Arg Leu Lys Asn Leu Ile Trp Pro Ser Pro Val
1585 1590 1595 1600

His Val Glu Leu Ser Glu Gly Glu Gln Ala Ala Tyr Ala Gly Ala Lys
1605 1610 1615

Arg Gly Ala Lys Gln Ala Leu Gln Val Leu Asp Leu Gln Gly Gly Gly
1620 1625 1630

Arg Ile Ile Ala Gln Ala Gly Asn Pro Val Met Asp Tyr Glu Val Cys
1635 1640 1645

Val Ala Lys Asn Met Val Ala Pro Ile Thr Phe Tyr Tyr Ala Asp Lys
1650 1655 1660

Ala Gln Val Thr Gln Ser Cys Leu Leu Val Lys Gly Arg Leu Phe Val
1665 1670 1675 1680

Val Asn Arg His Val Ala Glu Thr Asp Trp Val Ser Phe Glu Leu Arg
1685 1690 1695

Asp Val Arg His Glu Arg Asp Thr Val Thr Met Arg Ser Val Asn Arg
1700 1705 1710

Ser Gly Met Glu Val Asp Leu Thr Phe Ile Lys Val Thr Lys Gly Pro
1715 1720 1725

Leu Phe Lys Asp Asn Thr Lys Lys Phe Cys Ser Asn Lys Asp Asp Phe
1730 1735 1740

Pro Gln Lys Asn Glu Thr Val Thr Gly Ile Met Asn Thr Gly Leu Pro
1745 1750 1755 1760

Phe Val Phe Asn Gly Lys Phe Ile Ile Gly Asn His Pro Val Asn Thr
1765 1770 1775

Thr Thr Gly Ala Thr Phe Asn His Cys Leu His Tyr Arg Ala Asn Thr

1780	1785	1790
Arg Arg Gly Trp Cys Gly Ser Ala Val Ile Cys Gln Val Asn Gly Lys		
1795	1800	1805
Lys Ala Val Tyr Gly Met His Ser Ala Gly Gly Gly Gly Leu Ala Ala		
1810	1815	1820
Ala Thr Ile Ile Thr Gln Glu Leu Val Glu Ala Ala Glu Gln Asn Met		
1825	1830	1835
1840		
Asp Arg Leu Val Pro Gln Gly Ala Ile Met Glu Ile Gly Thr Gly Ser		
1845	1850	1855
Val Val His Val Pro Arg Lys Thr Lys Leu Arg Arg Thr Val Ala His		
1860	1865	1870
Glu Ile Phe Leu Pro Lys Phe Glu Pro Ala Val Leu Ser Arg Tyr Asp		
1875	1880	1885
Pro Arg Thr Glu Lys Asp Val Asp Gln Val Ala Phe Ser Lys His Thr		
1890	1895	1900
Thr Asn Met Glu Glu Leu Pro Ala Val Phe Ser Met Val Ala Lys Glu		
1905	1910	1915
1920		
Tyr Ala Asn Arg Val Phe Thr Lys Leu Gly Lys Glu Asn Gln Leu Leu		
1925	1930	1935
Thr Thr Gln Gln Ala Ile Leu Gly Leu Pro Gly Met Asp Pro Met Glu		
1940	1945	1950
Lys Asp Thr Ser Pro Gly Leu Pro Tyr Thr Gln Gln Gly Leu Arg Arg		
1955	1960	1965
Thr Asp Leu Val Asn Phe Glu Thr Gly Lys Met Asp His Asn Leu Asp		
1970	1975	1980
Tyr Ala His Ser Lys Leu Met Leu Gly His Tyr Glu Asp Val Val Tyr		
1985	1990	1995
2000		
Gln Ser Phe Leu Lys Asp Glu Ile Arg Pro Ile Glu Lys Ile His Glu		
2005	2010	2015
Ala Lys Thr Arg Ile Val Asp Val Pro Pro Phe His His Cys Ile Trp		
2020	2025	2030
Gly Arg Gln Leu Leu Gly Arg Phe Ala Ser Arg Phe Gln Thr Asn Pro		
2035	2040	2045
Gly Leu Asp Leu Gly Ser Ala Ile Gly Thr Asp Pro Asp Val Asp Trp		
2050	2055	2060

Thr Val Phe Ala His Gln Leu Ala Glu Phe Lys Tyr Ile Tyr Asp Val
2065 2070 2075 2080

Asp Tyr Ser Asn Phe Asp Ala Ser His Ser Thr Ala Ile Phe Glu Ile
2085 2090 2095

Leu Ile Gln Glu Phe Phe Thr Pro Gln Asn Gly Phe Asp Pro Arg Ile
2100 2105 2110

Gly Glu Tyr Leu Arg Ser Leu Ala Val Ser Arg His Ala Tyr Glu Asp
2115 2120 2125

Arg Arg Val Leu Ile Arg Gly Gly Leu Pro Ser Gly Cys Ala Ala Thr
2130 2135 2140

Ser Met Ile Asn Thr Ile Ile Asn Asn Ile Val Ile Arg Ala Ala Leu
2145 2150 2155 2160

Tyr Met Thr Tyr Ala Asn Phe Glu Phe Asp Asp Ile Lys Val Leu Ser
2165 2170 2175

Tyr Gly Asp Asp Leu Leu Ile Ala Thr Asn Tyr Glu Ile Asn Phe Asn
2180 2185 2190

Leu Val Lys Glu Arg Leu Ala Pro Phe Asn Tyr Lys Ile Thr Pro Ala
2195 2200 2205

Asn Lys Thr Ser Thr Phe Pro Gln Thr Ser His Leu Gln Asp Val Val
2210 2215 2220

Phe Leu Lys Arg Arg Phe Val Gln Phe Asn Ser Phe Leu Phe Arg Pro
2225 2230 2235 2240

Gln Met Glu Thr Glu Asn Leu Lys Ala Met Val Ser Tyr Cys Arg Pro
2245 2250 2255

Gly Val Leu Lys Glu Lys Leu Met Ser Ile Ala Leu Leu Ala Val His
2260 2265 2270

Ser Gly Pro Asp Val Tyr Asp Glu Ile Phe Met Pro Phe Arg Arg Ile
2275 2280 2285

Gly Val Val Val Pro Glu Tyr Ser Thr Met Leu Tyr Arg Trp Leu Asn
2290 2295 2300

Leu Phe Arg
2305

<210> 34
<211> 930
<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<220>

<221> MOD_RES

<222> (557)

<223> variable amino acid

<400> 34

```

Met Ala Cys Lys His Gly Tyr Pro Asp Val Cys Pro Ile Cys Thr Ala
  1              5              10              15

Ile Asp Val Thr Pro Gly Phe Glu Tyr Leu Leu Leu Ala Asp Gly Glu
      20              25              30

Trp Phe Pro Thr Asp Leu Leu Cys Val Asp Leu Asp Asp Asp Val Phe
      35              40              45

Trp Pro Ser Asp Ser Ser Asn Gln Ser Gln Thr Met Glu Trp Thr Asp
      50              55              60

Ile Pro Leu Ile Cys Asp Thr Val Met Glu Pro Gln Gly Asn Ser Thr
      65              70              75              80

Ser Ser Asp Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ser Gly Asn Glu Gly Val Ile
      85              90              95

Ile Asn Asn Phe Tyr Ser Asn Gln Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Leu Ser
      100             105             110

Ala Asn Gly Gly Asn Ala Gly Asp Gly Pro Lys Thr Glu Gly Gln Leu
      115             120             125

Ser Asn Ile Leu Gly Gly Ala Ala Asn Ala Phe Ala Thr Met Ala Pro
      130             135             140

Leu Leu Leu Asp Glu Asn Thr Glu Glu Met Glu Asn Leu Ser Asp Arg
      145             150             155             160

Val Asp Ser Asp Lys Ala Gly Asn Ser Ala Thr Asn Thr Gln Ser Ser
      165             170             175

Val Gly Arg Leu His Gly Tyr Gly Ala Thr His Arg Gly Asp His Pro
      180             185             190

Ala Ser Cys Ala Asp Thr Ala Thr Asp Lys Val Leu Ala Ala Glu Arg
      195             200             205

Tyr Tyr Thr Ile Asp Leu Ala Thr Trp Thr Thr Ala Gln Thr Thr Phe
      210             215             220

Ser His Ile Arg Val Pro Leu Pro His Ala Leu Ala Gly Glu His Gly
      225             230             235             240

```

Gly Val Phe Gly Ala Thr Leu Arg Arg His Tyr Leu Ala Lys Cys Gly
245 250 255

Trp Arg Val Gln Val Gln Cys Asn Ala Ser Gln Phe His Ala Gly Ser
260 265 270

Leu Leu Val Phe Leu Ala Pro Glu Phe Tyr Thr Gly Thr Gly Val Ala
275 280 285

Thr Ser Gly Gln Glu Pro Asn Lys Val Phe Leu Met Asp Thr Thr Trp
290 295 300

Gln Glu Pro Gln Ala Ala Pro Thr Gly Phe Arg Tyr Asp Gly Lys Asn
305 310 315 320

Gly Phe Phe Thr Leu Asn His Gln Asn Tyr Trp Gln Trp Thr Val Tyr
325 330 335

Pro His Gln Ile Leu Asn Leu Arg Thr Asn Thr Ser Val Asp Leu Glu
340 345 350

Val Pro Tyr Val Asn Val Ala Pro Thr Ser Ser Trp Thr Gln His Ala
355 360 365

Asn Trp Ala Leu Val Val Ala Val Leu Thr Pro Leu Gln Tyr Ser Thr
370 375 380

Gly Ala Ala Thr Asp Val Ala Ile Thr Val Ser Leu Gln Pro Val Asn
385 390 395 400

Pro Val Phe Asn Gly Leu Arg His Glu Ala Gln Val Pro Gln Ser Pro
405 410 415

Val Ala Val Thr Val Arg Glu His Gln Gly Ser Phe Tyr Ser Thr Asn
420 425 430

Pro Asp Thr Thr Val Pro Ile Tyr Gly Lys Thr Ile Val Thr Pro Ser
435 440 445

Asp Tyr Met Cys Gly Glu Phe Thr Asp Leu Leu Glu Leu Cys Lys Leu
450 455 460

Pro Thr Phe Leu Gly Asn Leu Ser Asn Asp Thr Arg Val Pro Phe Phe
465 470 475 480

Thr Ala Thr Asn Ser Val Pro Thr Glu Ser Leu Val Glu Tyr Gln Val
485 490 495

Thr Leu Ser Cys Ser Cys Met Ser Asn Ser Met Leu Ala Ser Val Ala
500 505 510

Arg Asn Phe Asn Gln Tyr Arg Gly Ser Leu Asn Phe Leu Phe Val Phe

515	520	525
Thr Gly Ser Ala Met Thr Lys Gly Lys Phe Leu Ile Ala Tyr Thr Pro		
530	535	540
Pro Gly Ala Gly Lys Pro Thr Thr Arg Asp Gln Ala Xaa Gln Ser Thr		
545	550	555 560
Tyr Ala Ile Trp Asp Leu Gly Leu Asn Ser Ser Tyr Asn Phe Thr Val		
565	570	575
Pro Phe Ile Ser Pro Ser His Tyr Arg Gln Thr Ser Tyr Thr Ser Pro		
580	585	590
Ser Ile Ala Ala Val Asp Gly Trp Leu Thr Val Trp Gln Leu Thr Pro		
595	600	605
Leu Thr Phe Pro Ala Asn Val Pro Pro Ser Ser Asp Ile Leu Thr Leu		
610	615	620
Val Ser Ala Gly Asn Asp Phe Thr Leu Arg Met Pro Ile Ser Pro Thr		
625	630	635 640
Lys Trp Ile Pro Gln Gly Val Asp Asn Ala Glu Lys Gly Lys Val Ser		
645	650	655
Asp Asp Asn Ala Ser Val Asp Phe Val Ala Glu Pro Ile Lys Leu Pro		
660	665	670
Glu Asn Gln Thr Arg Val Asn Phe Phe Tyr Asp Arg Ser Ser Pro Ile		
675	680	685
Gly Leu Leu Arg Pro Asn Gln Ala Ile Glu Ser Asn Phe Ser Tyr Ser		
690	695	700
Ala Asp Ser Asn Gly Ala Thr Asn Cys Ala Leu Leu Thr Pro Leu Pro		
705	710	715 720
Ser Tyr Ser Pro Asp Arg Pro Gly Gln Ser Pro Asp Thr Ser Lys Ala		
725	730	735
Pro Ile Gln Trp Arg Trp Ile Ser Ala Val Thr Glu Ser Gly Thr Val		
740	745	750
Ser Asn Thr Phe Pro Thr Arg Thr Arg Gln Asp Tyr Ala Phe Leu Leu		
755	760	765
Phe Ser Pro Phe Thr Tyr Tyr Lys Cys Asp Leu Glu Val Thr Leu Ser		
770	775	780
Ser Val Gly Asn Gly Val Val Ala Ser Leu Val Arg Trp Ala Pro Thr		
785	790	795 800

Gly Ala Pro Ala Asp Ile Thr Thr Gln Leu Thr Thr Ser Thr Pro Ser
805 810 815

Ile Gly Asp Thr Arg Asp Pro His Met Trp Leu Val Gly Ala Gly Asn
820 825 830

Ser Gln Thr Ser Phe Val Ile Pro Tyr Asn Ser Pro Leu Ser Val Leu
835 840 845

Pro Ala Ala Trp Phe Asn Gly Trp Ser Asn Phe Ser Asn Thr Tyr Asp
850 855 860

Phe Gly Ile Ala Pro Cys Ser Asp Phe Gly Arg Leu Trp Ile Gln Gly
865 870 875 880

Asn Ala Pro Leu Ala Ile Arg Val Arg Tyr Lys Lys Met Arg Val Phe
885 890 895

Cys Pro Arg Pro Thr Leu Phe Phe Pro Trp Pro Thr Pro Thr Thr Thr
900 905 910

Lys Val Asn Ala Asp Asn Pro Val Pro Ile Leu Asp Leu Glu Asn Pro
915 920 925

Ala Ala
930

<210> 35

<211> 142

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 35

Leu Ala His His Gly Asn Lys Lys Ser Leu Gln Glu Leu Asn Glu Glu
1 5 10 15

Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg Thr Gly Lys Asn Met Pro
20 25 30

Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro Pro Asn Trp Thr Trp Gly
35 40 45

Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr Val Phe Pro His Gln Ile
50 55 60

Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp Ile Asn Val Pro Tyr Ile
65 70 75 80

Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr Gln Asn Ser Trp Thr Leu

85 90 95
 Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr Lys Glu Gly Ala Thr Thr
 100 105 110
 Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro Thr Ser Pro Tyr Phe Asn
 115 120 125
 Gly Leu Arg Asn Arg Tyr Thr Ala Gly Thr Asp Glu Glu Gln
 130 135 140

 <210> 36
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

 <400> 36
 Gly Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu Met Phe Leu Ser
 1 5 10 15
 Thr Leu Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn Val Arg Thr Pro
 20 25 30
 Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu Leu Gln Leu Ala
 35 40 45
 Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Glu Arg Val Pro Glu Pro Val Pro
 50 55 60
 Ala Ser Asp Thr Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro Thr Gln Phe Asp
 65 70 75 80
 Asp Arg Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser Asp Pro Val Tyr
 85 90 95
 Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe Ala Asn Tyr Arg
 100 105 110
 Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro Met Met Ala Arg
 115 120 125
 Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly Thr Gln Pro Gln
 130 135 140
 Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile Trp Asp Ile Gly
 145 150 155 160
 Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Val Pro Tyr Ile Ser Pro Ser Asp
 165 170 175
 Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr Ser Ala Asp Gly

```

180              185              190
Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu Pro Pro Asp Cys
    195              200              205

Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala Gly Glu Asp Tyr
    210              215              220

Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr Val Phe His
    225              230              235

<210> 37
<211> 259
<212> PRT
<213> Seneca Valley Virus

<400> 37
Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly Asn Thr Asp
  1              5              10              15

Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Pro Asn His Thr Asn
    20              25              30

Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val Ile Lys Val
    35              40              45

Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr Gln Glu Gly
    50              55              60

Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro Arg Pro Thr
    65              70              75              80

Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Ala Asn Pro Ser
    85              90              95

Gly Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn Phe Tyr Ser
    100             105             110

Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val Thr Val Val
    115             120             125

Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe Pro Ser Gly
    130             135             140

Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu His Val Pro
    145             150             155             160

Phe His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Ala Ser Lys Gly Gly
    165             170             175

Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser Val Leu Pro

```

180 185 190

Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr Arg Gly Leu
195 200 205

Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Val Pro Arg Pro
210 215 220

Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val Tyr Ile Arg
225 230 235 240

Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro Phe Arg Ser
245 250 255

Tyr Lys Gln

<210> 38
<211> 14
<212> PRT
<213> Seneca Valley Virus

<400> 38
Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu Thr Asn Pro Gly
1 5 10

<210> 39
<211> 128
<212> PRT
<213> Seneca Valley Virus

<400> 39
Pro Ala Ser Asp Asn Pro Ile Leu Glu Phe Leu Glu Ala Glu Asn Asp
1 5 10 15

Leu Val Thr Leu Ala Ser Leu Trp Lys Met Val His Ser Val Gln Gln
20 25 30

Thr Trp Arg Lys Tyr Val Lys Asn Asp Asp Phe Trp Pro Asn Leu Leu
35 40 45

Ser Glu Leu Val Gly Glu Gly Ser Val Ala Leu Ala Ala Thr Leu Ser
50 55 60

Asn Gln Ala Ser Val Lys Ala Leu Leu Gly Leu His Phe Leu Ser Arg
65 70 75 80

Gly Leu Asn Tyr Thr Asp Phe Tyr Ser Leu Leu Ile Glu Lys Cys Ser
85 90 95

Ser Phe Phe Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Pro Ala Glu Asn Leu Met

100

105

110

Thr Lys Pro Ser Val Lys Ser Lys Phe Arg Lys Leu Phe Lys Met Gln
115 120 125

<210> 40

<211> 322

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 40

Gly Pro Met Asp Lys Val Lys Asp Trp Asn Gln Ile Ala Ala Gly Leu
1 5 10 15

Lys Asn Phe Gln Phe Val Arg Asp Leu Val Lys Glu Val Val Asp Trp
20 25 30

Leu Gln Ala Trp Ile Asn Lys Glu Lys Ala Ser Pro Val Leu Gln Tyr
35 40 45

Gln Leu Glu Met Lys Lys Leu Gly Pro Val Ala Leu Ala His Asp Ala
50 55 60

Phe Met Ala Gly Ser Gly Pro Pro Leu Ser Asp Asp Gln Ile Glu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Asn Leu Lys Ser Leu Ala Leu Thr Leu Gly Lys Thr Asn Leu
85 90 95

Ala Gln Ser Leu Thr Thr Met Ile Asn Ala Lys Gln Ser Ser Ala Gln
100 105 110

Arg Val Glu Pro Val Val Val Val Leu Arg Gly Lys Pro Gly Cys Gly
115 120 125

Lys Gly Leu Ala Ser Thr Leu Ile Ala Gln Ala Val Ser Lys Arg Leu
130 135 140

Tyr Gly Ser Gln Ser Val Tyr Ser Leu Pro Pro Asp Pro Asp Phe Phe
145 150 155 160

Asp Gly Tyr Lys Gly Gln Phe Val Thr Leu Met Asp Asp Leu Gly Gln
165 170 175

Asn Pro Asp Gly Gln Asp Phe Ser Thr Phe Cys Gln Met Val Ser Thr
180 185 190

Ala Gln Phe Leu Pro Asn Met Ala Asp Leu Ala Glu Lys Gly Arg Pro
195 200 205

Phe Thr Ser Asn Leu Ile Ile Ala Thr Thr Asn Leu Pro His Phe Ser

210	215	220
Pro Val Thr Ile Ala Asp	Pro Ser Ala Val Ser Arg Arg Ile Asn Tyr	
225	230	235 240
Asp Leu Thr Leu Glu Val Ser Glu Ala Tyr Lys Lys His Thr Arg Leu		
245	250	255
Asn Phe Asp Leu Ala Phe Arg Arg Thr Asp Ala Pro Pro Ile Tyr Pro		
260	265	270
Phe Ala Ala His Val Pro Phe Val Asp Val Ala Val Arg Phe Lys Asn		
275	280	285
Gly His Gln Asn Phe Asn Leu Leu Glu Leu Val Asp Ser Ile Cys Thr		
290	295	300
Asp Ile Arg Ala Lys Gln Gln Gly Ala Arg Asn Met Gln Thr Leu Val		
305	310	315 320
Leu Gln		

<210> 41
 <211> 90
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 41
 Ser Pro Asn Glu Asn Asp Asp Thr Pro Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Pro Ala Ala Val Asp Glu Ala Leu Val Asp Leu Thr Pro
 20 25 30
 Glu Ala Asp Pro Val Gly Arg Leu Ala Ile Leu Ala Lys Leu Gly Leu
 35 40 45
 Ala Leu Ala Ala Val Thr Pro Gly Leu Ile Ile Leu Ala Val Gly Leu
 50 55 60
 Tyr Arg Tyr Phe Ser Gly Ser Asp Ala Asp Gln Glu Glu Thr Glu Ser
 65 70 75 80
 Glu Gly Ser Val Lys Ala Pro Arg Ser Glu
 85 90

<210> 42
 <211> 22
 <212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 42

Asn Ala Tyr Asp Gly Pro Lys Lys Asn Ser Lys Pro Pro Gly Ala Leu
1 5 10 15

Ser Leu Met Glu Met Gln
20

<210> 43

<211> 211

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 43

Gln Pro Asn Val Asp Met Gly Phe Glu Ala Ala Val Ala Lys Lys Val
1 5 10 15

Val Val Pro Ile Thr Phe Met Val Pro Asn Arg Pro Ser Gly Leu Thr
20 25 30

Gln Ser Ala Leu Leu Val Thr Gly Arg Thr Phe Leu Ile Asn Glu His
35 40 45

Thr Trp Ser Asn Pro Ser Trp Thr Ser Phe Thr Ile Arg Gly Glu Val
50 55 60

His Thr Arg Asp Glu Pro Phe Gln Thr Val His Phe Thr His His Gly
65 70 75 80

Ile Pro Thr Asp Leu Met Met Val Arg Leu Gly Pro Gly Asn Ser Phe
85 90 95

Pro Asn Asn Leu Asp Lys Phe Gly Leu Asp Gln Met Pro Ala Arg Asn
100 105 110

Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ser Ser Tyr Gly Asn Phe Phe Phe Ser
115 120 125

Gly Asn Phe Leu Gly Phe Val Asp Ser Val Thr Ser Glu Gln Gly Thr
130 135 140

Tyr Ala Arg Leu Phe Arg Tyr Arg Val Thr Thr Tyr Lys Gly Trp Cys
145 150 155 160

Gly Ser Ala Leu Val Cys Glu Ala Gly Gly Val Arg Arg Ile Ile Gly
165 170 175

Leu His Ser Ala Gly Ala Ala Gly Ile Gly Ala Gly Thr Tyr Ile Ser
180 185 190

Lys Leu Gly Leu Ile Lys Ala Leu Lys His Leu Gly Glu Pro Leu Ala

195

200

205

Thr Met Gln
210

<210> 44

<211> 462

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 44

Gly Leu Met Thr Glu Leu Glu Pro Gly Ile Thr Val His Val Pro Arg
1 5 10 15

Lys Ser Lys Leu Arg Lys Thr Thr Ala His Ala Val Tyr Lys Pro Glu
20 25 30

Phe Glu Pro Ala Val Leu Ser Lys Phe Asp Pro Arg Leu Asn Lys Asp
35 40 45

Val Asp Leu Asp Glu Val Ile Trp Ser Lys His Thr Ala Asn Val Pro
50 55 60

Tyr Gln Pro Pro Leu Phe Tyr Thr Tyr Met Ser Glu Tyr Ala His Arg
65 70 75 80

Val Phe Ser Phe Leu Gly Lys Asp Asn Asp Ile Leu Thr Val Lys Glu
85 90 95

Ala Ile Leu Gly Ile Pro Gly Leu Asp Pro Met Asp Pro His Thr Ala
100 105 110

Pro Gly Leu Pro Tyr Ala Ile Asn Gly Leu Arg Arg Thr Asp Leu Val
115 120 125

Asp Phe Val Asn Gly Thr Val Asp Ala Ala Leu Ala Val Gln Ile Gln
130 135 140

Lys Phe Leu Asp Gly Asp Tyr Ser Asp His Val Phe Gln Thr Phe Leu
145 150 155 160

Lys Asp Glu Ile Arg Pro Ser Glu Lys Val Arg Ala Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Ile Val Asp Val Pro Ser Leu Ala His Cys Ile Val Gly Arg Met Leu
180 185 190

Leu Gly Arg Phe Ala Ala Lys Phe Gln Ser His Pro Gly Phe Leu Leu
195 200 205

Gly Ser Ala Ile Gly Ser Asp Pro Asp Val Phe Trp Thr Val Ile Gly

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

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 45

Ala Gly Phe Cys Thr Glu
1 5

<210> 46

<211> 6

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 46

Ala Gly Asp Cys Ala Glu
1 5

<210> 47

<211> 6

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 47

Thr Gly Phe Cys Ala Glu
1 5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 48

Ala Gly Phe Cys Ala Glu
1 5

<210> 49

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 49

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 50

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 50

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 51

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 51

Gly Pro Gly Ala Ser Ser Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 52

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 52

Gly Pro Gly Ala Ser Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 53

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 53

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 54

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 54

Gly Pro Gly Ala Ala Asn Phe Ser Leu Leu Arg Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 55

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 55

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 56

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 56

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 57

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 57

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Ile
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 58

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 58

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 59

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 59

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 60

<211> 22

<212> PRT

<213> Porcine teschovirus

<400> 60

Gly Pro Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Arg Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 61

Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 62

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 62

Leu Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 63

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 63

Leu Leu Asn Phe Asp Leu Leu Gln Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 64

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 64

Leu Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Pro Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 65

Leu Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 66

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 66

Leu Ser Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 67

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 67

Leu Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 68

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 68

Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 69

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 69

Ala Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 70

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 70

Val	Leu	Asn	Phe	Asp	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn
1				5					10					15	

Pro Gly Pro

<210> 71

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 71

Met	Cys	Ser	Phe	Asp	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn
1				5					10					15	

Pro Gly Pro

<210> 72

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 72

Leu	Cys	Asn	Phe	Asp	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn
1				5					10					15	

Pro Gly Pro

<210> 73

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 73

Leu	Cys	Asn	Phe	Asp	Leu	Leu	Met	Leu	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Ser	Asn
1				5					10					15	

Pro Gly Pro

<210> 74

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 74

Met Ala Asn Phe Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 75

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 75

Leu Ser Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 76

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 76

Leu Phe Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 77

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 77

Leu Cys Asn Cys Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 78

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 78

Leu Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 79

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 79

Leu Cys Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 80

<211> 19

<212> PRT

<213> Foot and mouth disease virus

<400> 80

Met Cys Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 81

<211> 22

<212> PRT

<213> Equine rhinitis virus

<400> 81

Asn Lys Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 82

<211> 22

<212> PRT

<213> Equine rhinitis virus

<400> 82

Ser Glu Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Leu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 83

<211> 22

<212> PRT

<213> Equine rhinitis virus

<400> 83

Ser Gln Gly Ala Thr Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 84

<211> 22

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 84

Asn Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 85

<211> 22

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 85

Asn Ala His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ala Asp Leu Leu Ile His Asp Ile
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 86

<211> 22

<212> PRT

<213> Mengo virus

<400> 86

Glu Thr His Tyr Ala Gly Tyr Phe Ser Asp Leu Leu Ile His Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 87

<211> 22

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 87

Pro Phe Arg Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 88

<211> 22

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 88

Arg Gly Tyr His Ala Asp Tyr Tyr Arg Gln Arg Leu Ile His Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 89

<211> 22

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 89

Arg Gly Tyr His Ala Asp Tyr Tyr Lys Gln Arg Leu Ile His Asp Val
1 5 10 15

Glu Met Asn Pro Gly Pro
20

<210> 90

<211> 22

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 90

Arg Ala Tyr His Ala Asp Tyr Tyr Lys Gln Arg Leu Ile His Asp Val
1 5 10 15

Glu Met Asn Pro Gly Pro
20

<210> 91

<211> 22

<212> PRT

<213> Rat theiler's like virus

<400> 91

Arg Glu Tyr His Ala Ala Tyr Tyr Lys Gln Arg Leu Met His Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 92

<211> 22

<212> PRT

<213> Ljungan virus

<400> 92

Glu Met Asp Phe Ala Gly Gly Lys Phe Leu Asn Gln Cys Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 93

<211> 22

<212> PRT

<213> Ljungan virus

<400> 93

Glu Met Asp Phe Ala Gly Gly Lys Leu Phe Asn Gln Cys Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 94

<211> 22

<212> PRT

<213> Ljungan virus

<400> 94

Glu Met Asp Tyr Ser Gly Gly Lys Phe Leu Asn Gln Cys Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 95

<211> 22

<212> PRT

<213> Ljungan virus

<400> 95

Asp Met Asp Tyr Ala Gly Gly Lys Leu Phe Asn Gln Cys Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 96

<211> 22

<212> PRT

<213> Trypanosoma brucei

<400> 96

Ala Ile Ser Ser Ile Ile Arg Thr Lys Met Leu Leu Ser Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 97

<211> 22

<212> PRT

<213> Trypanosoma cruzi

<400> 97

Ala Val Cys Asp Ala Gln Arg Gln Lys Leu Leu Leu Ser Gly Asp Ile
1 5 10 15

Glu Gln Asn Pro Gly Pro
20

<210> 98

<211> 22

<212> PRT

<213> Bovine rotavirus

<400> 98

Ala Asn Ser Lys Phe Gln Ile Asp Arg Ile Leu Ile Ser Gly Asp Ile
1 5 10 15

Glu Leu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 99

<211> 22

<212> PRT

<213> Human rotavirus

<400> 99

Ala Asn Ser Lys Phe Gln Ile Asp Lys Ile Leu Ile Ser Gly Asp Ile
1 5 10 15

Glu Leu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 100

<211> 23

<212> PRT

<213> Porcine rotavirus

<400> 100

Ala Asn Ala Lys Phe Gly Gln Ile Asp Lys Ile Leu Ile Ser Gly Asp
1 5 10 15

Val Glu Leu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 101

<211> 22

<212> PRT

<213> Drosophila C virus

<400> 101

Lys Gln Glu Ala Ala Arg Gln Met Leu Leu Leu Leu Ser Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 102

<211> 22

<212> PRT

<213> Cricket paralysis virus

<400> 102

Arg Ala Phe Leu Arg Lys Arg Thr Gln Leu Leu Met Ser Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 103

<211> 22

<212> PRT

<213> Acute bee paralysis virus

<400> 103

His Cys Gly Ser Trp Thr Asp Ile Leu Leu Leu Leu Ser Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Thr Asn Pro Gly Pro
20

<210> 104

<211> 22

<212> PRT

<213> Cricket paralysis virus

<400> 104

Thr Leu Thr Arg Ala Glu Ile Glu Asp Glu Leu Ile Arg Ala Gly Ile
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 105

<211> 22

<212> PRT

<213> Perina nuda picorna like virus

<400> 105

Val Thr Ala Gln Gly Trp Val Pro Asp Leu Thr Val Asp Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 106

<211> 22

<212> PRT

<213> Ectropis obliqua picorna like virus

<400> 106

Val Thr Ala Gln Gly Trp Ala Pro Asp Leu Thr Gln Asp Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 107

<211> 22

<212> PRT

<213> Perina nuda picorna like virus

<400> 107

Asn Ile Ile Gly Gly Gly Gln Lys Asp Leu Thr Gln Asp Gly Asp Ile
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 108

<211> 22

<212> PRT

<213> Ectropis obliqua picorna like virus

<400> 108

Asn Ile Ile Gly Gly Gly Gln Arg Asp Leu Thr Gln Asp Gly Asp Ile
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 109

<211> 22

<212> PRT

<213> Deformed wing virus

<400> 109

Asn Leu Leu Gln Leu Ser Asn Pro Val Gln Ala Lys Pro Glu Met Asp
1 5 10 15

Asn Pro Asn Pro Gly Pro
20

<210> 110

<211> 22

<212> PRT

<213> Kakugo virus

<400> 110

Asn Leu Leu Gln Leu Ser Asn Pro Val Gln Ala Lys Pro Glu Met Asp
1 5 10 15

Asn Pro Asn Pro Gly Pro
20

<210> 111

<211> 4

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 111

Asn Pro Gly Pro
1

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Illustrative
conserved motif

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(3)

<223> variable residue

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> variable residue

<400> 112

Gly Xaa Xaa Gly Xaa Gly Lys Ser Thr
1 5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Seneca Valley Virus

<400> 113

Lys Asp Glu Leu Ile Arg
1 5

<210> 114
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 114
 Tyr Gly Asp Asp
 1

<210> 115
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 115
 Phe Leu Lys Arg
 1

<210> 116
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: synthetic
 6-His tag peptide

<400> 116
 His His His His His His
 1 5

<210> 117
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 117
 Glu Gln Gly Pro
 1

<210> 118
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 118
 Phe His Ser Thr
 1

<210> 119
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 119
 Lys Gln Lys Met
 1

<210> 120
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 120
 Met Gln Gly Pro
 1

<210> 121
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 121
 Leu Gln Ser Pro
 1

<210> 122
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 122
 Ser Glu Asn Ala
 1

<210> 123
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 123
 Met Gln Gln Pro
 1

<210> 124
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Seneca Valley Virus

<400> 124
 Met Gln Gly Leu
 1

<210> 125
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Encephalomyocarditis virus

<400> 125
 Leu Gln Gly Asn
 1

<210> 126
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Encephalomyocarditis virus

<400> 126
 Leu Ala Asp Gln
 1

<210> 127
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Encephalomyocarditis virus

<400> 127
 Arg Gln Ser Pro
 1

<210> 128
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Encephalomyocarditis virus

<400> 128
 Pro Gln Gly Val
 1

<210> 129
 <211> 4
 <212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 129

Leu Glu Ser Pro

1

<210> 130

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 130

Asn Pro Gly Pro

1

<210> 131

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 131

Gln Gln Ser Pro

1

<210> 132

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 132

Ala Gln Gly Pro

1

<210> 133

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 133

Ala Gln Ala Pro

1

<210> 134

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 134

Glu Gln Gly Pro

1

<210> 135

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 135

Ile Gln Gly Pro

1

<210> 136

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 136

Val Gln Gly Pro

1

<210> 137

<211> 4

<212> PRT

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 137

Pro Gln Gly Ala

1

<210> 138

<211> 4

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 138

Pro Gln Gly Asn

1

<210> 139

<211> 4

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 139

Ileu Leu Asp Gln

1

<210> 140
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 140
 Leu Met Asp Gln
 1

<210> 141
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 141
 Ala Gln Ser Pro
 1

<210> 142
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 142
 Pro Gln Gly Val
 1

<210> 143
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 143
 Pro Gln Gly Ile
 1

<210> 144
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 144
 Pro Gln Gly Ser
 1

<210> 145
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 145
 Leu Glu Asn Pro
 1

<210> 146
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 146
 Asn Pro Gly Pro
 1

<210> 147
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 147
 Pro Gln Gly Pro
 1

<210> 148
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 148
 Ala Gln Ser Pro
 1

<210> 149
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 149
 Glu Gln Ala Ala
 1

<210> 150
 <211> 4
 <212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 150

Ile Gln Gly Gly

1

<210> 151

<211> 4

<212> PRT

<213> Theiler's murine encephalomyelitis virus

<400> 151

Pro Gln Gly Ala

1

<210> 152

<211> 4

<212> PRT

<213> Rat Theilovirus

<400> 152

Pro Gln Gly Asn

1

<210> 153

<211> 4

<212> PRT

<213> Rat Theilovirus

<400> 153

Leu Leu Asp Gln

1

<210> 154

<211> 4

<212> PRT

<213> Rat Theilovirus

<400> 154

Pro Gln Ser Pro

1

<210> 155

<211> 4

<212> PRT

<213> Rat Theilovirus

<400> 155
Pro Gln Gly Val
1

<210> 156
<211> 4
<212> PRT
<213> Rat Theilovirus

<400> 156
Leu Gln Asn Pro
1

<210> 157
<211> 4
<212> PRT
<213> Rat Theilovirus

<400> 157
Asn Pro Gly Pro
1

<210> 158
<211> 4
<212> PRT
<213> Rat Theilovirus

<400> 158
Ala Gln Ser Pro
1

<210> 159
<211> 4
<212> PRT
<213> Rat Theilovirus

<400> 159
Ala Gln Ser Pro
1

<210> 160
<211> 4
<212> PRT
<213> Rat Theilovirus

<400> 160
Glu Gln Ala Ala
1

<210> 161
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Rat Theilovirus

<400> 161
 Ile Gln Gly Gly
 1

<210> 162
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Rat Theilovirus

<400> 162
 Pro Gln Gly Ala
 1

<210> 163
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Vilyuisk human encephalomyelitis virus

<400> 163
 Pro Gln Gly Asn
 1

<210> 164
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Vilyuisk human encephalomyelitis virus

<400> 164
 Leu Leu Asp Glu
 1

<210> 165
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Vilyuisk human encephalomyelitis virus

<400> 165
 Pro Gln Ser Pro
 1

<210> 166
<211> 4
<212> PRT
<213> Vilyuisk human encephalomyelitis virus

<400> 166
Pro Gln Gly Val
1

<210> 167
<211> 4
<212> PRT
<213> Vilyuisk human encephalomyelitis virus

<400> 167
Leu Glu Asn Pro
1

??

??

??

??