



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

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

(11)



1-0038134

(51)^{2019.01} A61K 39/125; A61P 31/14; G01N
33/569; C07K 16/10; C12N 7/00; A61K
39/00; C07K 14/005

(13) B

(21) 1-2020-00505

(22) 09/07/2018

(86) PCT/US2018/041321 09/07/2018

(87) WO2019/014144 17/01/2019

(30) 62/531,578 12/07/2017 US; 62/590,209 22/11/2017 US

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/06/2020 387

(73) BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC. (US)

3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, United States of America

(72) IYER, Arun, V. (IN); PATTERSON, Abby, Rae (US); VICTORIA, Joseph, Gilbert (US); VAUGHN, Eric, Martin (US); HERNANDEZ, Luis, Alejandro (US); ENGLISH, Jennifer, L. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) AXIT NUCLEIC, SENECAVIRUT A, CHẾ PHẨM SINH MIỄN DỊCH VÀ VACXIN CHỨA AXIT NUCLEIC, VÀ KIT ĐỂ CHỨNG NGỪA LỢN

(57)

Sáng chế đề cập đến axit nucleic, Senecavirut A, chế phẩm sinh miễn dịch và vacxin Senecavirut A chết/bất hoạt và/hoặc tái tổ hợp, kit để chứng ngừa động vật, phương pháp phát hiện Senecavirut A trong mẫu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến virus thung lũng Seneca A hoặc Senecavirus A (Senecavirus A - SVA). Virus này là hữu ích làm chế phẩm sinh miễn dịch hoặc vaccin để điều trị cho động vật bị ảnh hưởng bởi Senecavirus A.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

SVA là virus ARN không có vỏ, sợi đơn, có nghĩa dương thuộc họ *Picornaviridae*. Virus gây bệnh lở mồm long móng (Foot and Mouth Disease Virus - FMDV) và virus gây bệnh mụn nước ở lợn (swine vesicular disease virus - SVDA) cũng là thành viên thuộc họ *Picornaviridae*.

Virus này ban đầu được tìm ra dưới dạng chất gây nhiễm từ môi trường nuôi cấy tế bào (Xem, Hales, L.M., et al., *Complete genome sequence analysis of Seneca Valley virus-001, a novel oncolytic picornavirus*. J Gen Virol, 2008. 89(Pt 5): p. 1265-75, được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn); tuy nhiên, các kháng thể trung hòa đối với virus này đã được phát hiện ở lợn, bò, chuột và người (Xem, Knowles, N.J., et al., *Epidemiology of Seneca Valley Virus: Identification and Characterization of Isolates from Pigs in the United States*, in *The Northern Lights EUROPIIC 2006 - 14th meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses*. 2006: Saairselka, Inari, Phần Lan, được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Các dấu hiệu lâm sàng được báo cáo sau khi nhiễm bao gồm các tổn thương mụn nước trên mõm và dải vành, què cấp tính, loét dải vành và tróc vảy móng (Singh, K., et al., *Seneca Valley Virus and vesicular lesions in a pig with idiopathic vesicular disease*. J Vet Sci Technol, 2012. 3(6) và Pasma, T., S. Davidson, and S.L. Shaw, *Idiopathic vesicular disease in swine in Manitoba*. CVJ, 2008. 49: p. 84-85, cả hai tài liệu được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Vào năm 2016, nguyên tắc Koch được đáp ứng khi thể phân lập SVA được nhân giống bằng cách nuôi cấy tế bào được sử dụng để gây nhiễm các động vật thông thường và các tổn thương mụn nước được quan sát ở bốn ngày sau khi gây nhiễm (Montiel, N., et al., *Vesicular Disease in 9-Week-Old Pigs Experimentally Infected with Senecavirus A*. Emerg Infect Dis, 2016. 22(7): p. 1246-8, được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

US 8,039,606 mô tả việc sử dụng virus thung lũng Seneca để điều trị khối u. Tuy nhiên, virus thung lũng Seneca này khác với SVA theo sáng chế.

Có sự tăng chưa giải thích được về các trường hợp SVA ở Hoa Kỳ, Canada, Úc, Ý, Niu Di Lân và Brazil. Ngoài ra, do sự tương tự của các dấu hiệu lâm sàng với FMDV, virus này đáng quan tâm đối với ngành công nghiệp chăn nuôi lợn. Thông báo 16-03 của Trung tâm sinh học thú y (Center for Veterinary Biologics - CVB) đã xác nhận rằng CVB quan tâm đến việc cấp phép sinh học và/hoặc phòng ngừa đối với virus SVA.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm sinh miễn dịch, vaccin, và các phương pháp liên quan mà khắc phục được các nhược điểm trong tình trạng kỹ thuật. Các chế phẩm và phương pháp này đề xuất chế phẩm sinh miễn dịch mà chứa các dạng đã được làm bất hoạt/làm chết và/hoặc tái tổ hợp của virus ARN sợi đơn (+) không có vỏ của SVA. Cụ thể, sáng chế đề xuất vaccin để tạo ra đáp ứng miễn dịch ở lợn để bảo vệ chống lại các bệnh liên quan đến Senecavirus A. Thử phân lập Senecavirus A theo sáng chế NAC#20150909 (SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 và/hoặc SEQ ID NO: 3) được phân lập từ dịch mụn nước thu được từ lợn 5 tháng tuổi biểu hiện các tổn thương mụn nước trên mõm và dải vành.

Chế phẩm sinh miễn dịch và vaccin theo sáng chế chứa các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 và/hoặc SEQ ID NO: 3.

Chế phẩm được nêu làm ví dụ theo sáng chế chứa trình tự polypeptit nêu trong SEQ ID NO: 3, hoặc các mảnh của nó mà phản ứng miễn dịch với SVA.

Chế phẩm sinh miễn dịch và vaccin theo sáng chế chứa kháng nguyên SVA, được biểu hiện trong một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế trong tế bào côn trùng thông qua baculovirus tái tổ hợp biểu hiện SVA cải biến P1, 2A, 2B một phần và 3B, và 3C proteaza, ví dụ, trình tự axit nucleic SVA cải biến (SEQ ID NO:18) mã hóa trình tự axit amin (SEQ ID NO: 19) và thường cũng chứa tá chất. Vaccin này cũng có thể chứa các thành phần khác, như (các) chất bảo quản, (các) chất làm ổn định và các kháng nguyên chống lại các tác nhân gây bệnh khác ở lợn.

Trình tự axit nucleic P1-2A-P3 được ưu tiên thích hợp để sử dụng trong sáng chế là polynucleotit mã hóa polypeptit P1-2A-P3, polynucleotit này ít nhất là có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, hoặc 89%, tốt hơn nữa là ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, hoặc 94%, và tốt nhất là ít nhất 95%, 96%, 96,1%, 96,2%, 96,3%, 96,4%, 96,5%, 96,6%, 96,7%, 96,8%, 96,9%, 97%, 97,1%, 97,2%, 97,3%, 97,4%, 97,5%, 97,6%, 97,7%, 97,8%, 97,9%, 98%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% so với SEQ ID NO: 18, 20, 22, 24, 32, và 33. “Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụ thể, cần hiểu rằng thuật ngữ “mức độ đồng nhất trình tự so với SEQ ID NO:X” hoặc “giống với SEQ ID NO:X”,

lần lượt tương đương với thuật ngữ “mức độ đồng nhất trình tự với trình tự nêu trong SEQ ID NO:X trên chiều dài của SEQ ID NO: X” hoặc “giống với trình tự nêu trong SEQ ID NO:X trên chiều dài của SEQ ID NO: X”, trong đó trong ngữ cảnh này “X” là số nguyên bất kỳ được chọn từ 18, 20, 22, 24, 32, và 33.”

Polypeptit P1-2A-P3 được ưu tiên thích hợp để sử dụng trong sáng chế là polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, và 29 có mức độ tương đồng ít nhất 80% so với SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, và 29, ví dụ, mức độ tương đồng ít nhất 85% so với SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, và 29, như mức độ tương đồng ít nhất 85% so với SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, và 29, như mức độ tương đồng ít nhất 90% so với SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, và 29, ví dụ, mức độ tương đồng ít nhất 95%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% so với SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, và 29.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các trình tự axit nucleic mà mã hóa một hoặc nhiều polypeptit, cấu trúc kháng thể, hoặc thể tiếp hợp kháng thể. Các trình tự gen mã hóa đối với các polypeptit này bao gồm trình tự axit nucleic mà tương đồng và/hoặc giống ít nhất 95%, 90%, 85%, hoặc thậm chí 80% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 2, hoặc các mảnh của nó mã hóa đối với polypeptit mà phản ứng miễn dịch với SVA. Các trình tự axit nucleic được nêu làm ví dụ theo sáng chế bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, và các mảnh của nó mã hóa polypeptit mà phản ứng miễn dịch với SVA.

Hơn nữa, polypeptit theo sáng chế như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polypeptit mà bao gồm:

- i) polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3;
- ii) polypeptit mà tương đồng và/hoặc giống ít nhất 80% so với polypeptit nêu ở mục i);
- iii) mảnh của các polypeptit nêu ở mục i) và/hoặc ii);
- iv) polypeptit nêu ở mục i) hoặc ii);
- v) mảnh nêu ở mục iii) hoặc iv) chứa ít nhất 5, tốt hơn là 8, tốt hơn nữa là 10, thậm chí tốt hơn nữa là 15 axit amin liên tiếp được chứa trong các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 3;
- vi) polypeptit mà được mã hóa bởi polynucleotit chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1 hoặc 2;
- vii) polypeptit được mã hóa bởi polynucleotit mà tương đồng hoặc giống ít nhất 80% so với các polynucleotit nêu ở mục vi);
- viii) mảnh protein được mã hóa bởi polynucleotit mà chứa ít nhất 15, tốt hơn là 24, tốt hơn nữa là 30, thậm chí tốt hơn nữa là 45 nucleotit liên tiếp được chứa trong các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 2.

Chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế mà chứa ít nhất một hoặc nhiều polypeptit SVA như được xác định trong bản mô tả này có thể còn chứa chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý như chất mang, tá chất được dụng hoặc được chấp nhận dùng trong thú y, hoặc hỗn hợp của chúng.

Polypeptit bất kỳ trong số các polypeptit SVA được đề xuất trong bản mô tả này hoặc chế phẩm sinh miễn dịch bất kỳ chứa một hoặc nhiều polypeptit SVA này được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng làm thuốc, tốt hơn là làm vacxin hoặc chế phẩm sinh miễn dịch, tốt nhất là để phòng ngừa hoặc điều trị cho đối tượng chống lại sự nhiễm SVA.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các chế phẩm được sử dụng trong bản mô tả này có thể kết hợp với các dung dịch vô trùng tương hợp về mặt sinh lý, để tiêm đã biết. Để bảo chế dung dịch dùng ngay để tiêm hoặc truyền ngoài đường tiêu hóa, các dung dịch nước đẳng trương, ví dụ, dung dịch nước muối hoặc dung dịch protein huyết tương, là có sẵn dễ dàng. Ngoài ra, các chế phẩm sinh miễn dịch và vacxin theo sáng chế có thể chứa chất mang, chất pha loãng, chất đẳng trương, chất làm ổn định, hoặc tá chất được chấp nhận dùng trong thú y.

Các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp gây đáp ứng miễn dịch chống lại sự nhiễm SVA ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng chế phẩm sinh miễn dịch chứa một hoặc nhiều polypeptit SVA như được xác định trong bản mô tả này. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc theo cách khác để phòng ngừa sự nhiễm SVA. Tốt hơn là, đáp ứng miễn dịch này làm giảm tỷ lệ mắc hoặc mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều dấu hiệu lâm sàng liên quan đến hoặc bị gây ra bởi sự nhiễm các kiểu huyết thanh SVA.

Trong bản mô tả này, các đối tượng thích hợp và các đối tượng có thể cần dùng chế phẩm theo sáng chế bao gồm các động vật cần phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm, bệnh, hoặc tình trạng bệnh liên quan đến virus. Các động vật trong đó đáp ứng miễn dịch được kích thích nhờ sử dụng các chế phẩm hoặc phương pháp theo sáng chế bao gồm vật nuôi, như lợn, bò, dê, và cừu. Các động vật được ưu tiên bao gồm các động vật thuộc họ lợn, họ chuột, họ ngựa, động vật gặm nhấm, và họ bò. Tốt nhất là, đáp ứng miễn dịch được kích thích ở lợn.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm tỷ lệ mắc hoặc mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều dấu hiệu lâm sàng liên quan đến hoặc bị gây ra bởi sự nhiễm SVA, bao gồm bước dùng chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế mà chứa một hoặc nhiều peptit SVA như được đề xuất trong bản mô tả này và tốt hơn là phân tử chất mang, sao cho tỷ lệ mắc hoặc mức độ nghiêm trọng của dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm SVA được giảm xuống ít nhất 10%, tốt hơn là ít nhất 20%, thậm chí được ưu tiên hơn là ít nhất 30%, thậm chí được ưu tiên hơn là ít nhất 50%, thậm chí được ưu

tiên hơn là ít nhất 70%, được ưu tiên nhất là ít nhất 100% so với đối tượng mà không được nhận chế phẩm sinh miễn dịch như được đề xuất trong bản mô tả này.

Các dấu hiệu lâm sàng như vậy bao gồm bệnh mụn nước như nốt phỏng hoặc tổn thương kín hoặc hở ở trên mõm, niêm mạc miệng, và/hoặc ở chỗ nối tại đó da và thành móng gặp nhau (dải vành), xuất huyết giường móng, què đột ngột với chứng đỏ và sưng ở hoặc xung quanh dải vành; và các con cái đang sinh sản đột ngột bỏ ăn, ngủ lịm, chán ăn và/hoặc có sốt lên đến 105°Fahrenheit (~ 40,6°Celsius).

Dường như có sự tăng trong thời gian ngắn (4-10 ngày) về tỷ lệ chết ở lợn con mới đẻ (ít hơn 7 ngày) mà có thể hoặc có thể không có bệnh tiêu chảy liên quan đến nó. Ước tính trạng thái bệnh và tỷ lệ chết là 30-70% trong một khoảng thời gian ngắn. Thông thường khi nghiên cứu mức độ tăng tỷ lệ chết mới sinh, các tổn thương mụn nước ở các con vật ở độ tuổi sinh sản được lưu ý. Loại nhiễm này ở lợn gây ra các mụn nước ở mõm và dải vành cũng được gọi bằng thuật ngữ bệnh mụn nước tự phát ở lợn.

Theo khía cạnh nữa, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp phòng ngừa sự nhiễm SVA, trong đó sự nhiễm SVA này có thể bị gây ra bởi virus thung lũng Seneca A, bao gồm bước dùng chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế mà bao gồm một hoặc nhiều peptit SVA như được đề xuất trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm sinh miễn dịch được đề xuất trong bản mô tả này, phương pháp đó bao gồm việc trộn một hoặc nhiều peptit SVA như được đề xuất trong bản mô tả này với phân tử chất mang, tốt hơn là sao cho một hoặc nhiều peptit SVA và phân tử chất mang được ghép đôi cộng hóa trị hoặc được liên hợp với nhau. Các thể liên hợp như vậy có thể là đa hóa trị hoặc hóa trị một. Các chế phẩm hoặc các vacxin đa giá bao gồm sự liên hợp miễn dịch của nhiều peptit SVA với phân tử chất mang. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất một hoặc nhiều peptit SVA, phương pháp đó bao gồm việc biến nạp tế bào chủ, tốt hơn là tế bào sinh vật chưa có nhân điển hình như *E. coli* bằng phân tử axit nucleic mà mã hóa peptit bất kỳ trong số các peptit SVA như được đề xuất trong bản mô tả này. Theo cách khác, tế bào chủ có thể là tế bào sinh vật có nhân điển hình như tế bào động vật, tế bào sinh vật nguyên sinh, tế bào thực vật, hoặc tế bào nấm. Tốt hơn là tế bào sinh vật có nhân điển hình là tế bào động vật có vú như CHO, BHK hoặc COS, hoặc tế bào nấm như *Saccharomyces cerevisiae*, hoặc tế bào côn trùng như Sf9.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất một hoặc nhiều peptit SVA mà gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại SVA. Phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy vector biểu hiện đã được biến nạp mã hóa đối với và biểu hiện một hoặc nhiều peptit SVA được bộc lộ trong bản mô tả này. Các protein đã được biểu

hiện hoặc được giữ bởi sinh vật biểu hiện hoặc được tiết vào trong môi trường nuôi cấy. Sự biểu hiện được thực hiện trong các điều kiện đủ để tạo ra peptit SVA có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch với SVA.

Phương pháp sản xuất vacxin kháng nguyên P1-2A-P3 được biểu hiện theo cách tái tổ hợp được sinh ra trong tế bào côn trùng thông qua baculovirus tái tổ hợp biểu hiện protein P1-2A-P3 SVA cải biến cũng được đề xuất. Phương pháp trong một phương án ví dụ bao gồm việc tách dòng trình tự P1-2A-P3 SVA vào trong vector pVL1393 (BD Biosciences) và đồng chuyển nhiễm các tế bào côn trùng Sf9. Đối với vật liệu SVA tái tổ hợp đã được bất hoạt, sản phẩm thu hoạch là baculovirus SVA được làm bất hoạt trong 24 giờ bằng cách sử dụng BEI 5mM, được làm trong và được lọc qua màng lọc có kích thước lỗ 0,45 μ m. Thông thường, virus đã được bất hoạt được xử lý tiếp, ví dụ, bằng cách cô và phối trộn với các thành phần khác, để tạo ra chế phẩm thương mại. Ví dụ, các dịch chứa virus đã được bất hoạt có thể được cô và được phối trộn với tá chất và/hoặc (các) kháng nguyên với một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh khác ở lợn.

Phương pháp sản xuất các chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm việc trộn thể liên hợp của một hoặc nhiều peptit SVA hoặc các chế phẩm virus nguyên vẹn đã được bất hoạt và phân tử chất mang với chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý như chất mang, tá chất được dung hoặc được dung hoặc được chấp nhận dùng trong thú y, hoặc hỗn hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng việc lựa chọn chất dẫn, tá chất, hoặc hỗn hợp sẽ được xác định bởi đường phân phối, sở thích cá nhân, và loài động vật trong số các yếu tố khác.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp chẩn đoán sự nhiễm SVA ở đối tượng. Phương pháp đó bao gồm việc cung cấp một hoặc nhiều peptit SVA; cho một hoặc nhiều peptit SVA tiếp xúc với mẫu thu được từ đối tượng; và nhận diện đối tượng là có sự nhiễm SVA nếu kháng thể có khả năng gắn kết với một hoặc nhiều peptit SVA được phát hiện thấy trong mẫu.

Theo phương diện khác, sáng chế đề xuất phương pháp xác định rằng trước đây đối tượng đã được phơi nhiễm với sự nhiễm SVA và có thể biểu hiện đáp ứng miễn dịch với SVA. Phương pháp đó bao gồm việc cung cấp một hoặc nhiều peptit SVA; cho một hoặc nhiều peptit SVA tiếp xúc với mẫu thu được từ đối tượng; và nhận diện đối tượng là có sự nhiễm SVA nếu kháng thể có khả năng gắn kết với một hoặc nhiều peptit SVA được phát hiện thấy trong mẫu.

Sáng chế cũng đề xuất kit mà bao gồm chế phẩm sinh miễn dịch chứa một hoặc nhiều peptit SVA, tốt hơn là cùng với phân tử chất mang; đồ chứa để bao gói chế phẩm sinh miễn dịch; bộ hướng dẫn đã được in; và thiết bị phân phối có khả năng dùng chế phẩm sinh miễn dịch cho động vật. Tùy ý, một hoặc nhiều peptit SVA và

phân tử chất mang có thể được bao gói dưới dạng thể liên hợp hoặc dưới dạng các hợp chất riêng rẽ. Khi được cung cấp một cách riêng rẽ, phương tiện liên hợp một hoặc nhiều peptit SVA và phân tử chất mang, cũng như các hướng dẫn được in thích hợp, cũng được cung cấp.

Sáng chế cũng đề xuất kit để chủng ngừa động vật bao gồm bộ hướng dẫn đã được in; thiết bị phân phối có khả năng dùng chế phẩm sinh miễn dịch được đề xuất trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều peptit SVA cho động vật; và trong đó ít nhất một trong số các peptit SVA gây miễn dịch một cách hiệu quả cho động vật chống lại ít nhất một bệnh liên quan đến sự nhiễm SVA. Tốt hơn là, một hoặc nhiều peptit SVA được chọn từ các peptit SVA được đề xuất trong bản mô tả này. Kit theo sáng chế có thể còn bao gồm chất mang, tá chất được chấp nhận dùng trong thú y, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thiết bị phân phối trong kit theo sáng chế có khả năng phân phối các chất chứa trong nó dưới dạng các giọt nhỏ; và chế phẩm sinh miễn dịch chứa các peptit SVA như được đề xuất trong bản mô tả này được bao gồm trong kit có khả năng làm giảm mức độ nghiêm trọng của ít nhất một dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm SVA khi được dùng trong mũi, qua đường miệng, trong da, hoặc trong cơ cho động vật. Tốt hơn là, mức độ nghiêm trọng của dấu hiệu lâm sàng được giảm xuống ít nhất 10%, tốt hơn là xuống ít nhất 20%, thậm chí được ưu tiên hơn là xuống ít nhất 30%, thậm chí được ưu tiên hơn là xuống ít nhất 50%, thậm chí được ưu tiên hơn là xuống ít nhất 70%, được ưu tiên nhất là xuống ít nhất 100% so với động vật đã được gây nhiễm, không được điều trị.

Các phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm gây ra bởi SVA cũng được bộc lộ. Phương pháp này bao gồm việc dùng chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế với lượng có hiệu quả cho đối tượng, trong đó việc điều trị hoặc phòng ngừa này được chọn từ nhóm bao gồm làm giảm các dấu hiệu của sự nhiễm SVA, làm giảm mức độ nghiêm trọng hoặc tỷ lệ mắc của các dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm SVA, làm giảm tỷ lệ chết của các đối tượng do nhiễm SVA, và các kết hợp của chúng.

Các chế phẩm theo sáng chế còn chứa chất mang, tá chất được chấp nhận dùng trong thú y, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chế phẩm như vậy có thể được dùng làm vacxin và bao gồm vacxin bất hoạt. Các vacxin như vậy gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại ít nhất một bệnh liên quan đến SVA.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các chế phẩm được sử dụng trong bản mô tả này có thể kết hợp với các dung dịch vô trùng tương hợp về mặt sinh lý, để tiêm đã biết. Để bảo chế dung dịch dùng ngay để tiêm hoặc truyền ngoài đường tiêu hóa, các dung dịch nước đẳng trương, ví dụ, dung dịch nước muối hoặc dung dịch protein huyết tương, là có sẵn dễ dàng. Ngoài ra, các chế phẩm

sinh miễn dịch và vacxin theo sáng chế có thể chứa chất mang, chất pha loãng, chất đẳng trương, chất làm ổn định, hoặc tá chất được dụng hoặc được chấp nhận dùng trong thú y.

Các phương pháp theo sáng chế cũng có thể bao gồm việc trộn lẫn chế phẩm theo sáng chế với chất mang, tá chất được chấp nhận dùng trong thú y, hoặc hỗn hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng việc lựa chọn chất mang, tá chất, hoặc hỗn hợp sẽ được xác định bởi đường phân phối, sở thích cá nhân, và loài động vật trong số các yếu tố khác.

Các phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm gây ra bởi SVA cũng được bộc lộ. Phương pháp này bao gồm việc dùng chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế với lượng có hiệu quả cho động vật, trong đó việc điều trị hoặc phòng ngừa này được chọn từ nhóm bao gồm làm giảm các dấu hiệu của sự nhiễm SVA, làm giảm mức độ nghiêm trọng hoặc tỷ lệ mắc của các dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm SVA, làm giảm tỷ lệ chết của các động vật do nhiễm SVA, và các kết hợp của chúng.

Các đường dùng được ưu tiên bao gồm dùng trong mũi, qua miệng, trong da, và trong cơ. Việc dùng qua đường trong cơ, tốt nhất là theo một liều, là được ưu tiên. Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận thấy rằng các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng theo hai hoặc nhiều liều, cũng như, qua các đường dùng khác. Ví dụ, các đường khác như vậy bao gồm dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong khí quản, trong da, trong tim, trong thùy, trong tủy, trong phổi, hoặc trong âm đạo. Tùy thuộc vào khoảng thời gian và hiệu quả điều trị mong muốn, các chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng một lần hoặc vài lần, cũng như một cách ngắt quãng, ví dụ, trên cơ sở hằng ngày trong vài ngày, vài tuần hoặc vài tháng và với các liều lượng khác nhau.

Sáng chế cũng đề xuất kit để chủng ngừa động vật bao gồm bộ hướng dẫn đã được in; thiết bị phân phối có khả năng dùng vacxin cho động vật; và ít nhất một thể phân lập từ môi trường nuôi cấy SVA. Kit theo sáng chế có thể còn bao gồm chất mang, tá chất được chấp nhận dùng trong thú y, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thiết bị phân phối trong kit theo sáng chế có khả năng phân phối các chất chứa trong nó dưới dạng các giọt nhỏ; và thể phân lập được bao gồm trong kit có khả năng làm giảm mức độ nghiêm trọng của ít nhất một dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm SVA khi được dùng trong mũi, qua đường miệng, trong da, hoặc trong cơ cho động vật. Trong một số kit, thể phân lập cũng có khả năng làm giảm mức độ nghiêm trọng của ít nhất một dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm SVA. Tốt hơn là, mức độ nghiêm trọng của dấu hiệu lâm sàng được giảm xuống ít nhất 10% so với động vật đã được gây nhiễm, không được điều trị.

Các mục đích, các dấu hiệu và các ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng dựa vào phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, trong khi chỉ ra các phương án được ưu tiên theo sáng chế, được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, do các thay đổi và các cải biến khác nhau trong ý tưởng và phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa vào phần mô tả chi tiết này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện thiết kế cấu trúc SVVP13C (A) (SEQ ID NO:18) và thiết kế cấu trúc SVVP 13C-CO (được tối ưu hóa codon) (B) (SEQ ID NO:20) đối với hệ biểu hiện baculovirut.

Fig. 2 thể hiện thiết kế cấu trúc SVVP1-His-sIRES-SVV3C (A) (SEQ ID NO:32) và thiết kế cấu trúc SVVP1CO-His-sIRES-SVV3C (được tối ưu hóa codon) (B) (SEQ ID NO:33) đối với hệ biểu hiện baculovirut.

Fig. 3 thể hiện thiết kế cấu trúc SVVP13C VP3/VP1 (A) (SEQ ID NO:22) để gây đột biến vị trí phân cắt VP3/VP1 và thiết kế cấu trúc SVVP13CD (B) (SEQ ID NO:24) đối với hệ biểu hiện baculovirut

Fig. 4 thể hiện sự thâm tách Western của các mẫu dịch nổi BaculoFBU/SVVP13C(A) (SEQ ID NO:18) và BaculoFBU/SVVP13C-CO (B) (SEQ ID NO:20) so với kháng nguyên SVV nguyên thể được phát hiện bằng các kháng thể đa dòng của thỏ được hấp thụ chéo kháng alpha-SVV VP1, kháng alpha-SVV VP2 và kháng alpha-SVV VP3. Dải A là chuẩn protein, Đường 1 là dịch nổi thu hoạch được Baculo SVV, Đường 2 là kháng nguyên SVV (SEQ ID NO:3) và Dải 3 là đối chứng âm tính dịch nổi thu hoạch được Baculo. Các kích cỡ dải được kỳ vọng: SVV P1 có chiều dài đầy đủ= khoảng 95kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859), VP1= khoảng 29kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 596-859), VP2- khoảng 32kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 73-356), VP3= khoảng 26kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 357-595).

Fig. 5 thể hiện sự thâm tách western của phân đoạn sucroza của virut SVV nguyên thể (A) và phân đoạn sucroza của BaculoFBU/SVVP13C (B) bằng các kháng thể đa dòng của thỏ alpha-SVV VP1, alpha-SVV VP2 và alpha-SVV PV3. Dải A là chuẩn protein, các dải 1-10 là các phân đoạn sucroza 1-10, N-BaculoFBU/đối chứng âm tính không cài xen, P là đối chứng dương tính SVV bất hoạt nguyên thể và S là mẫu bắt đầu đối với gradien sucroza. Các kích cỡ dải được kỳ vọng: SVV P1 có chiều dài đầy đủ= khoảng 95kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859), VP1= khoảng 29kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 596-859), VP2- khoảng 32kDa (SEQ ID

NO:19, các axit amin 73-356), VP3= khoảng 26kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 357-595).

Fig. 6 thể hiện sự thấm tách Western của các sản phẩm thu hoạch là dịch nổi BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) và BaculoFBU/ VVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) bằng các kháng thể đa dòng của thỏ α -SVV VP1 (hàng trên) và α -SVV VP3 (hàng dưới). Dải A-Chuẩn protein, Dải 1-Dịch nổi thu hoạch được SVV Baculo, Dải 2-Kháng nguyên SVV và Dải 3-Đối chứng âm tính dịch nổi thu hoạch được Baculo.

Fig. 7 thể hiện sự thấm tách Western của các phân đoạn sucroza BaculoFBU/VVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) bằng các kháng thể đa dòng của thỏ kháng SVV VP1, kháng SVV VP2 và kháng SVV VP3. Dải A là chuẩn protein, N là BaculoFBU/đối chứng nguyên thể không cài xen, P là đối chứng dương tính SVV bất hoạt nguyên thể (SEQ ID NO:3), S là hạt SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22,) được tạo hỗn dịch lại trong TBS và Dải 1-9 là các phân đoạn sucroza 1-9. SVV P1 có chiều dài đầy đủ= khoảng 95kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859), VP1= khoảng 29kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 596-859), VP2- khoảng 32kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 73-356), VP3= khoảng 26kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 357-595).

Fig. 8 thể hiện sự thấm tách Western của sản phẩm thu hoạch là dịch nổi BaculoFBU/VVP13CD (SEQ ID NO:24) được phát hiện bằng các kháng thể đa dòng của thỏ kháng SVV VP1, kháng SVV VP2 và kháng SVV VP3. Dải A là chuẩn protein, dải 1 là dịch nổi thu hoạch được Baculo SVV, dải 2 là kháng nguyên SVV (SEQ ID NO:3) và dải 3 là đối chứng âm tính dịch nổi thu hoạch được Baculo. Các kích cỡ dải được kỳ vọng: SVV P1 có chiều dài đầy đủ= khoảng 95kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859), VP1= khoảng 29kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 596-859), VP2- khoảng 32kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 73-356), VP3= khoảng 26kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 357-595).

Fig. 9 thể hiện sự thấm tách Western của các phân đoạn sucroza BaluloFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) bằng các kháng thể đa dòng của thỏ kháng SVV VP1, kháng SVV VP2, và kháng SVV VP3. Dải A là chuẩn protein, Dải 1 là dịch nổi thu hoạch được SVV Baculo, Dải N là BaculoFBU/đối chứng âm tính không cài xen, P là đối chứng dương tính SVV bất hoạt nguyên thể (SEQ ID NO.3), S là hạt SVVP13CD (SEQ ID NO,25) được tạo hỗn dịch lại trong TBA và Dải 1-10 là các phân đoạn sucroza 1-10. Các kích cỡ dải được kỳ vọng: SVV P1 có chiều dài đầy đủ= khoảng 95kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859), VP1= khoảng 29kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 596-859), VP2- khoảng 32kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 73-356), VP3= khoảng 26kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 357-595).

Fig. 10 thể hiện sự thấm tách Western của BaculoFBU/SVVP13C (A) (SEQ ID NO:18), BaculoFBU/SVVP13CD (A) (SEQ ID NO:24), và BaculoFBU/SVVP13CVP3/VP1 (B) (SEQ ID NO:22). Các phân đoạn hòa tan ngày 3 bằng các kháng thể đa dòng của thỏ α -SVV VP1, α -SVV VP2 và α -SVV VP3. Gel SDS-PAGE đối với BaculoFBU/SVVP13C và BaculoFBU/SVVP13CD (C). Dải A- Chuẩn protein, Dải P- Đối chứng dương tính kháng nguyên SVV nguyên thể, Dải 1- Phân đoạn hòa tan ngày 3 SVVP13C, Dải 2- Phân đoạn hòa tan ngày 3 SVVP13CD, Dải 3- Phân đoạn hòa tan ngày 3 SVVP13C VP3/VP1 và Dải N- Đối chứng âm tính BaculoFBU/Phân đoạn hòa tan được không cài xen. Các kích cỡ dải được kỳ vọng: SVV P1 có chiều dài đầy đủ= khoảng 95kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859), VP1= khoảng 29kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 596-859), VP2- khoảng 32kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 73-356), VP3= khoảng 26kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 357-595).

Fig. 11 thể hiện sự thấm tách Western của các phân đoạn sucroza của BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18), BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) và BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) hòa tan ngày 3 bằng các kháng thể đa dòng của thỏ kháng alpha-SVV VP1, kháng alpha-SVV VP2 và kháng alpha-SVV VP3. Dải A là chuẩn protein, P là đối chứng dương tính SVV bất hoạt nguyên thể, Dải 1-11 là các phân đoạn sucroza 1-11 và N là đối chứng âm tính BaculoFBU/phân đoạn hòa tan được không cài xen. Các kích cỡ dải được kỳ vọng: SVV P1 có chiều dài đầy đủ= khoảng 95kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859), VP1= khoảng 29kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 596-859), VP2- khoảng 32kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 73-356), VP3= khoảng 26kDa (SEQ ID NO:19, các axit amin 357-595).

Fig. 12 thể hiện nhiệt độ trực tràng trung bình bình phương tối thiểu ($^{\circ}\text{C}$) theo ngày nghiên cứu và nhóm.

Fig. 13 thể hiện $\log_{10}$ bản sao hệ gen trung vị nhóm/ml ARN SVA trong huyết thanh theo nhóm và ngày.

Mô tả chi tiết sáng chế

Việc thực hiện sáng chế sẽ sử dụng, trừ khi có chỉ dẫn khác, các kỹ thuật thông thường về sinh học phân tử, vi sinh vật học, công nghệ ADN tái tổ hợp, hóa học protein và miễn dịch học, mà thuộc phạm vi kỹ năng trong lĩnh vực này. Các kỹ thuật như vậy được giải thích đầy đủ trong các tài liệu chuyên ngành. Xem, ví dụ, Sambrook, Fritsch & Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Vols. I, II and III, Second Edition (1989); *DNA Cloning*, Vols. I and II (D. N. Glover ed. 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed. 1984); *Nucleic Acid Hybridization* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Animal Cell Culture* (R. K. Freshney ed. 1986);

Immobilized Cells and Enzymes (IRL press, 1986); Perbal, B., A Practical Guide to Molecular Cloning (1984); the series, Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); Protein purification methods – a practical approach (E.L.V. Harris and S. Angal, eds., IRL Press at Oxford University Press); and Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell eds., 1986, Blackwell Scientific Publications).

Trước khi mô tả sáng chế một cách chi tiết, cần phải hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở các trình tự ADN, polypeptit hoặc các thông số quy trình cụ thể do chúng tất nhiên có thể thay đổi. Cũng cần phải hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể của sáng chế, và không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế. Cần phải lưu ý rằng, như được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít “một” và dạng xác định bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi nội dung chỉ rõ theo cách khác. Do đó, ví dụ, việc đề cập đến “kháng nguyên” bao gồm hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều kháng nguyên; việc đề cập đến “tá được” bao gồm hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều tá được, và các thuật ngữ tương tự.

A. Các định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống nhau như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế này tại thời điểm nộp đơn. Ý nghĩa và phạm vi của các thuật ngữ cần phải rõ ràng; tuy nhiên, trong trường hợp không rõ ràng tiềm ẩn bất kỳ, các định nghĩa được nêu trong bản mô tả này có tính quyết định hơn so với định nghĩa bất kỳ trong từ điển hoặc ở bên ngoài. Ngoài ra, trừ khi được yêu cầu khác theo ngữ cảnh, các thuật ngữ ở dạng số ít sẽ bao gồm cả dạng số nhiều và các thuật ngữ ở dạng số nhiều sẽ bao gồm cả dạng số ít. Trong bản mô tả này, việc sử dụng “hoặc” có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ “bao gồm” cũng như các dạng khác như “gồm có” và “được bao gồm” là không mang tính hạn chế. Tất cả các patent và các công bố được đề cập đến trong bản mô tả này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

“Sự bảo vệ chống lại bệnh”, “sự miễn dịch bảo vệ”, “sự miễn dịch chức năng” và các cụm từ tương tự, có nghĩa là đáp ứng chống lại bệnh hoặc tình trạng bệnh được sinh ra nhờ việc dùng một hoặc nhiều chế phẩm trị liệu theo sáng chế, hoặc hỗn hợp của chúng, mà gây ra các tác dụng có hại ít hơn so với tác dụng có hại được dự tính ở đối tượng không được gây miễn dịch mà đã được cho phơi nhiễm với bệnh hoặc sự lây nhiễm. Tức là, mức độ nghiêm trọng của các tác dụng có hại của sự nhiễm được giảm bớt ở đối tượng được chủng ngừa. Sự nhiễm có thể được làm giảm, làm chậm, hoặc có thể được ngăn chặn hoàn toàn, ở đối tượng được chủng ngừa. Trong bản mô

tả này, sẽ được chỉ ra cụ thể khi có nghĩa ngăn chặn hoàn toàn sự nhiễm. Nếu sự ngăn chặn hoàn toàn không được chỉ ra thì thuật ngữ này bao gồm sự ngăn chặn một phần.

Trong bản mô tả này, “sự giảm tỷ lệ mắc và/hoặc mức độ nghiêm trọng của các dấu hiệu lâm sàng” hoặc “sự giảm các triệu chứng lâm sàng” có nghĩa là, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm giảm số lượng các đối tượng bị nhiễm trong nhóm, làm giảm hoặc triệt tiêu số lượng các đối tượng biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm, hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của các dấu hiệu lâm sàng bất kỳ mà có mặt trong một hoặc nhiều đối tượng, so với sự nhiễm kiểu tự nhiên. Ví dụ, cần đề cập đến sự giảm bất kỳ về tải lượng tác nhân gây bệnh, sự thải loại tác nhân gây bệnh, sự giảm về việc lan truyền tác nhân gây bệnh, hoặc sự giảm dấu hiệu lâm sàng bất kỳ thuộc triệu chứng của bệnh sốt rét. Tốt hơn là các dấu hiệu lâm sàng này được làm giảm ở một hoặc nhiều đối tượng nhận chế phẩm trị liệu theo sáng chế xuống ít nhất 10% so với các đối tượng không nhận chế phẩm này và trở thành bị nhiễm. Tốt hơn nữa là các dấu hiệu lâm sàng được làm giảm ở các đối tượng nhận chế phẩm theo sáng chế xuống ít nhất 20%, tốt hơn là xuống ít nhất 30%, tốt hơn nữa là xuống ít nhất 40%, và thậm chí tốt hơn nữa là xuống ít nhất 50%.

Thuật ngữ “sự bảo vệ tăng” trong bản mô tả này có nghĩa là, nhưng không chỉ giới hạn ở, mức độ giảm có ý nghĩa thống kê của một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng mà có liên quan đến sự nhiễm bởi tác nhân gây nhiễm, tốt hơn là SVA, một cách tương ứng, trong nhóm đối tượng được chủng ngừa so với nhóm đối tượng đối chứng không được chủng ngừa. Thuật ngữ “mức độ giảm có ý nghĩa thống kê của các triệu chứng lâm sàng” có nghĩa là, nhưng không chỉ giới hạn ở, tần suất mắc ít nhất một triệu chứng lâm sàng trong nhóm đối tượng được chủng ngừa thấp hơn ít nhất 10%, tốt hơn là 20%, tốt hơn nữa là 30%, thậm chí tốt hơn nữa là 50%, và thậm chí tốt hơn nữa là 70% so với trong nhóm đối chứng không được chủng ngừa sau thử thách bằng tác nhân gây nhiễm.

“Sự bảo vệ bền lâu” sẽ đề cập đến “hiệu quả được cải thiện” mà tồn tại trong ít nhất 3 tuần, nhưng tốt hơn nữa là ít nhất 3 tháng, còn tốt hơn nữa là ít nhất 6 tháng. Trong trường hợp vật nuôi, ưu tiên nhất là sự bảo vệ bền lâu sẽ tồn tại cho đến tuổi trung bình mà tại thời điểm đó các động vật được đưa ra thị trường để lấy thịt.

“Chế phẩm sinh miễn dịch hoặc chế phẩm miễn dịch” được dùng để chỉ chế phẩm chất mà chứa ít nhất một chế phẩm sinh miễn dịch SVA, hoặc phần sinh miễn dịch của nó, mà gây ra đáp ứng miễn dịch ở vật chủ thuộc loại đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào hoặc kháng thể với chế phẩm này. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, chế phẩm sinh miễn dịch gây ra đáp ứng miễn dịch và, tốt hơn nữa là, đem lại sự miễn dịch bảo vệ chống lại một hoặc nhiều dấu hiệu lâm sàng của sự nhiễm SVA.

“Sinh miễn dịch” hoặc “kháng nguyên” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ polypeptit hoặc protein mà gây ra đáp ứng miễn dịch như được mô tả trong bản mô tả này. Protein hoặc polypeptit SVA "sinh miễn dịch" bao gồm trình tự có chiều dài đầy đủ của virut bất kỳ trong số SVA được nhận diện trong bản mô tả này hoặc các loài tương tự hoặc các mảnh sinh miễn dịch của chúng. Thuật ngữ "mảnh sinh miễn dịch" hoặc “phần sinh miễn dịch” được dùng để chỉ mảnh hoặc dạng được cắt ngắn và/hoặc được thay thế của SVA mà bao gồm một hoặc nhiều epitop và do đó, gây ra đáp ứng miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, các dạng được cắt ngắn và/hoặc được thay thế như vậy, hoặc các mảnh sẽ bao gồm ít nhất sáu axit amin liên tiếp từ protein SVA có chiều dài đầy đủ. Tốt hơn nữa là, các dạng được cắt ngắn hoặc được thay thế, hoặc các mảnh sẽ có ít nhất 10, tốt hơn nữa là ít nhất 15, và còn tốt hơn nữa là ít nhất 19 axit amin liên tiếp từ protein SVA có chiều dài đầy đủ. Các mảnh như vậy có thể được nhận diện bằng cách sử dụng một số kỹ thuật lập bản đồ epitop bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. *Xem, ví dụ, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey.* Ví dụ, các epitop mạch thẳng có thể được xác định bằng cách tổng hợp đồng thời một số lượng lớn các peptit trên chất mang rắn, các peptit này tương ứng với các phần của phân tử protein, và cho các peptit này phản ứng với các kháng thể trong khi các peptit này vẫn được gắn vào chất mang. Các kỹ thuật như vậy là đã biết và được mô tả trong lĩnh vực này, *xem, ví dụ, patent Hoa Kỳ số 4,708,871; Geysen et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3998-4002; và Geysen et al. (1986) Molec. Immunol. 23:709-715.* Tương tự, các epitop cấu hình dễ dàng được nhận diện bằng cách xác định cấu hình không gian của các axit amin như bằng, ví dụ, tinh thể học tia x và cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều. *Xem Epitope Mapping Protocols, nêu trên.* Các kháng nguyên tổng hợp cũng được bao gồm trong định nghĩa này, ví dụ, polyepitop, epitop bên sườn, và các kháng nguyên tái tổ hợp hoặc thu được bằng cách tổng hợp khác. *Xem, ví dụ, Bergmann et al. (1993) Eur. J. Immunol. 23:2777-2781; Bergmann et al. (1996), J. Immunol. 157:3242-3249; Suhrbier, A. (1997), Immunol. and Cell Biol. 75:402-408; và Gardner et al., (1998) 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, June 28-July 3, 1998.* (Các hướng dẫn và nội dung của tất cả các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.)

"Đáp ứng miễn dịch" hoặc "đáp ứng về miễn dịch" có nghĩa là, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự phát triển đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và/hoặc kháng thể đối với chế phẩm hoặc vacxin quan tâm. Thông thường, đáp ứng miễn dịch hoặc đáp ứng về miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều tác động sau: sản sinh hoặc hoạt hóa kháng thể, tế bào B, tế bào T hỗ trợ, tế bào T ức chế và/hoặc tế bào T gây độc tế bào, hướng đặc hiệu đến kháng nguyên hoặc các kháng nguyên được chứa trong chế phẩm hoặc vacxin quan tâm. Tốt hơn là, vật chủ sẽ thể

hiện đáp ứng (trí nhớ) miễn dịch trị liệu hoặc bảo vệ sao cho tính kháng với sự nhiễm mới sẽ được tăng cường và/hoặc mức độ nghiêm trọng về mặt lâm sàng của bệnh được giảm xuống. Sự bảo vệ như vậy sẽ được minh họa bởi sự giảm số lượng các triệu chứng, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, hoặc không có một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến sự nhiễm tác nhân gây bệnh, làm chậm sự xâm nhập của virus vào trong máu, sự tồn tại của virus được giảm, sự giảm tải lượng virus toàn bộ và/hoặc sự giảm bài tiết virus.

Trong bản mô tả này, “tính phản ứng miễn dịch đặc hiệu” được dùng để chỉ protein hoặc polypeptit có tính phản ứng miễn dịch mà nhận diện đặc điểm kháng nguyên của sự nhiễm SVA nhưng không phản ứng với đặc điểm kháng nguyên của đối chứng thử thách nghiêm ngặt.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất mang được dụng hoặc được chấp nhận dùng trong thú y” bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất bao, tá chất, chất làm ổn định, chất pha loãng, chất bảo quản, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm, chất đẳng trương, chất làm chậm hấp phụ, và các chất tương tự. Theo một số phương án ưu tiên, và đặc biệt là các phương án mà bao gồm các chế phẩm sinh miễn dịch đông khô, chất làm ổn định để sử dụng trong sáng chế bao gồm các chất làm ổn định để làm đông khô hoặc sấy thăng hoa.

Theo một số phương án, chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế chứa tá chất. “Các tá chất” như được sử dụng trong bản mô tả này, có thể bao gồm nhôm hydroxit và nhôm phosphat, saponin, ví dụ, Quil A, QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA), GPI-0100 (Galenica Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL), nhũ tương nước trong dầu, nhũ tương dầu trong nước, nhũ tương nước trong dầu trong nước. Nhũ tương có thể dựa trên cơ sở, cụ thể, dầu parafin lỏng nhẹ (loại được điển châu Âu); dầu isoprenoit như squalan hoặc squalen; dầu thu được từ sự polyme hóa ở mức thấp của các alken, cụ thể là của isobuten hoặc dexten; các este của các axit hoặc của các rượu chứa nhóm alkyl mạch thẳng, cụ thể hơn là dầu thực vật, etyl oleat, propylen glycol di-(caprylat/caprat), glyxeryl tri-(caprylat/caprat) hoặc propylen glycol dioleat; các este của các axit béo mạch nhánh hoặc các rượu, cụ thể là các este của axit isostearic. Dầu được sử dụng kết hợp với các chất nhũ hóa để tạo ra nhũ tương. Tốt hơn nếu các chất nhũ hóa là các chất hoạt động bề mặt không ion hóa, cụ thể là các este của sorbitan, của mannit (ví dụ, anhydromannitol oleat), của glycol, của polyglyxerol, của propylen glycol và của axit oleic, isostearic, ricinoleic hoặc hydroxystearic, mà tùy ý được etoxyl hóa, và các khối copolyme polyoxypropylen-polyoxyetylen, cụ thể là các sản phẩm Pluronic, đặc biệt là L121. Xem Hunter *et al.*, The Theory and Practical Application of Adjuvants (Ed. Stewart-Tull, D. E. S.), John Wiley and Sons, NY, pp51-94 (1995) và Todd *et al.*, Vaccine 15:564-570 (1997). Các tá chất được nêu làm ví dụ là nhũ tương SPT được mô tả ở trang 147 của

“Vaccine Design, The Subunit and Adjuvant Approach” do M. Powell and M. Newman, Plenum Press biên soạn, 1995, và nhũ tương MF59 được mô tả ở trang 183 của cùng tài liệu này.

Một ví dụ khác về tá chất là hợp chất được chọn từ các polyme của axit acrylic hoặc metacrylic và các copolyme của anhydrit maleic và dẫn xuất alkenyl. Các hợp chất tá chất có lợi là các polyme của axit acrylic hoặc metacrylic mà được liên kết ngang, đặc biệt là với các polyalkenyl ete của đường hoặc rượu đa chức. Các hợp chất này được biết đến bằng thuật ngữ carbome (Phameuropa Vol. 8, No. 2, June 1996). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng có thể đề cập đến patent Hoa Kỳ số 2,909,462 mà mô tả các polyme acrylic như vậy được liên kết ngang với hợp chất được polyhydroxyl hóa có ít nhất 3 nhóm hydroxyl, tốt hơn là không vượt quá 8, nguyên tử hydro của ít nhất ba hydroxyl được thay thế bằng các gốc béo chưa bão hòa có ít nhất 2 nguyên tử cacbon. Các gốc được ưu tiên là các gốc chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ, vinyl, alyl và các nhóm chưa bão hòa etylen khác. Bản thân các gốc chưa bão hòa có thể chứa các phần tử thế khác, như metyl. Các sản phẩm được bán dưới tên CARBOPOL® (Lubrizol) là đặc biệt thích hợp. Chúng được liên kết ngang với alyl sucroza hoặc với alyl pentaerythritol. Trong số chúng, có thể kể đến Carbopol 974P, 934P và 971P. Được ưu tiên nhất là việc sử dụng Carbopol 971P. Trong số các copolyme của anhydrit maleic và dẫn xuất alkenyl, là các copolyme EMA (Monsanto), mà là các copolyme của anhydrit maleic và etylen. Sự hoà tan của các polyme này trong nước thu được dung dịch axit mà sẽ được trung hòa, tốt hơn là đến độ pH sinh lý, để tạo ra dung dịch tá chất mà chính chế phẩm sinh miễn dịch, miễn dịch hoặc vacxin sẽ được kết hợp vào trong đó.

Các tá chất thích hợp khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hệ tá chất RIBI (Ribi Inc.), co-polyme khối (CytRx, Atlanta GA), SAF-M (Chiron, Emeryville CA), monophosphoryl lipit A, tá chất lipit-amin Avridine, độc tố ruột không bền với nhiệt từ E. coli (tái tổ hợp hoặc dạng khác), độc tố dịch tả, IMS 1314 hoặc muramyl dipeptit, hoặc các xytokin có trong tự nhiên hoặc tái tổ hợp hoặc các chất tương tự của chúng hoặc các chất kích thích giải phóng xytokin nội sinh, trong số nhiều tá chất khác.

Kỳ vọng rằng tá chất có thể được bổ sung vào với lượng khoảng 100 µg đến khoảng 10 mg mỗi liều, tốt hơn là với lượng khoảng 100 µg đến khoảng 10 mg mỗi liều, tốt hơn nữa là với lượng khoảng 500 µg đến khoảng 5 mg mỗi liều, thậm chí tốt hơn nữa là với lượng khoảng 750 µg đến khoảng 2,5 mg mỗi liều, và tốt nhất là với lượng khoảng 1 mg mỗi liều. Theo cách khác, tá chất có thể có mặt ở nồng độ khoảng 0,01 đến 50%, tốt hơn là ở nồng độ khoảng 2% đến 30%, tốt hơn nữa là ở nồng độ khoảng 5% đến 25%, còn tốt hơn nữa là ở nồng độ khoảng 7% đến 22%, và tốt nhất là ở nồng độ 10% đến 20% tính theo thể tích của sản phẩm cuối.

“Các chất pha loãng” có thể bao gồm nước, nước muối, dextroza, etanol, glyxerol, và các chất tương tự. Các chất đẳng trương có thể bao gồm natri clorua, dextroza, manitol, sorbitol, và lactoza, trong số các chất khác. Các chất làm ổn định bao gồm albumin và các muối kiềm của axit etylendiamintetraxetic, trong số các chất khác.

“Được tách” có nghĩa là được biến đổi “bởi bàn tay của con người” từ trạng thái tự nhiên của nó, tức là, nếu nó xuất hiện trong tự nhiên, nó đã được thay đổi hoặc được lấy ra khỏi môi trường ban đầu của nó, hoặc cả hai. Ví dụ, polynucleotit hoặc polypeptit có mặt một cách tự nhiên trong sinh vật sống là chưa “được tách,” nhưng polynucleotit hoặc polypeptit giống như vậy được tách ra khỏi các nguyên liệu cùng tồn tại của trạng thái tự nhiên của nó là “được tách”, như thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này.

“An toàn” được dùng để chỉ sự không có các hậu quả bất lợi ở động vật được chủng ngừa sau khi chủng ngừa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: sự đảo ngược tiềm tàng của vacxin trên cơ sở vi khuẩn thành có độc lực, các tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng như chứng bệnh toàn thân, dai dẳng, hoặc chứng viêm không chấp nhận được tại vị trí dùng vacxin.

Các thuật ngữ “sự chủng ngừa” hoặc “chủng ngừa” hoặc các biến thể của chúng, như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là, nhưng không chỉ giới hạn ở, quy trình mà bao gồm việc dùng chế phẩm sinh miễn dịch theo sáng chế mà, khi được dùng cho động vật, gây ra, hoặc là có thể gây ra - trực tiếp hoặc gián tiếp - đáp ứng miễn dịch ở động vật chống lại SVA.

“Tỷ lệ chết”, trong ngữ cảnh của sáng chế, được dùng để chỉ sự chết gây ra do nhiễm SVA, và bao gồm tình huống trong đó sự nhiễm quá nghiêm trọng đến mức động vật được làm chết một cách nhẹ nhàng để khỏi phải chịu đựng và tạo ra kết thúc nhân đạo cho cuộc đời của nó.

Trong bản mô tả này, “liều có hiệu quả” có nghĩa là, nhưng không chỉ giới hạn ở, lượng kháng nguyên mà gây ra, hoặc có khả năng gây ra, đáp ứng miễn dịch thu được sự giảm các triệu chứng lâm sàng ở động vật mà kháng nguyên này được dùng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng có hiệu quả” có nghĩa là, trong ngữ cảnh của chế phẩm, lượng chế phẩm sinh miễn dịch có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch mà làm giảm tỷ lệ mắc của hoặc làm giảm bớt mức độ nghiêm trọng của sự nhiễm hoặc mắc bệnh ở động vật. Cụ thể là, lượng có hiệu quả được dùng để chỉ các đơn vị hình thành khuẩn lạc (colony forming unit - CFU) mỗi liều. Theo cách khác, trong ngữ cảnh trị liệu, thuật ngữ “lượng có hiệu quả” được dùng để chỉ lượng trị liệu mà đủ để làm giảm hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng hoặc khoảng thời gian bị bệnh hoặc rối loạn, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của

chúng, ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, làm thoái triển bệnh hoặc rối loạn, ngăn ngừa sự tái phát, sự phát triển, sự khởi phát, hoặc tiến triển của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc rối loạn, hoặc tăng cường hoặc cải thiện việc phòng ngừa hoặc điều trị của liệu pháp trị liệu hoặc chất trị liệu khác.

Thuật ngữ "mảnh" được dùng để chỉ mảnh hoặc dạng được cắt ngắn và/hoặc được thay thế của peptit SVA hoặc gen mã hóa đối với peptit SVA này mà bao gồm một hoặc nhiều epitop và do đó, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại SVA. Tốt hơn là, mảnh như vậy là mảnh hoặc dạng được cắt ngắn và/hoặc được thay thế của peptit bất kỳ trong số các peptit SVA hoặc gen bất kỳ trong số các gen SVA được đề xuất trong bản mô tả này. Nói chung, các dạng được cắt ngắn và/hoặc được thay thế như vậy, hoặc các mảnh sẽ bao gồm ít nhất sáu axit amin liền kề từ trình tự SVA có chiều dài đầy đủ. Tốt hơn nữa là, các dạng được cắt ngắn hoặc được thay thế, hoặc các mảnh sẽ có ít nhất 10, tốt hơn nữa là ít nhất 15, và còn tốt hơn nữa là ít nhất 19 axit amin liền kề từ trình tự SVA có chiều dài đầy đủ. Các mảnh như vậy có thể được nhận diện bằng cách sử dụng một số kỹ thuật lập bản đồ epitop bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, *Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey. Ví dụ, các epitop mạch thẳng có thể được xác định bằng cách tổng hợp đồng thời một số lượng lớn các peptit trên chất mang rắn, các peptit này tương ứng với các phần của phân tử protein, và cho các peptit này phản ứng với các kháng thể trong khi các peptit này vẫn được gắn vào chất mang. Các kỹ thuật như vậy là đã biết và được mô tả trong lĩnh vực này, *xem*, ví dụ, patent Hoa Kỳ số 4,708,871; Geysen et al. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:3998-4002; và Geysen et al. (1986) *Molec. Immunol.* 23:709-715. Tương tự, các epitop cấu hình dễ dàng được nhận diện bằng cách xác định cấu hình không gian của các axit amin như bằng, ví dụ, tinh thể học tia x và cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều. *Xem* *Epitope Mapping Protocols, nêu trên*. Các kháng nguyên tổng hợp cũng được bao gồm trong định nghĩa này, ví dụ, polyepitop, epitop bên sườn, và các kháng nguyên tái tổ hợp hoặc thu được bằng cách tổng hợp khác. *Xem*, ví dụ, Bergmann et al. (1993) *Eur. J. Immunol.* 23:2777-2781; Bergmann et al. (1996), *J. Immunol.* 157:3242-3249; Suhrbier, A. (1997), *Immunol. and Cell Biol.* 75:402-408; và Gardner et al., (1998) 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, June 28-July 3, 1998. (Các hướng dẫn và nội dung của tất cả các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.)

Thuật ngữ "biến thể" đối với các trình tự (ví dụ, trình tự polypeptit hoặc axit nucleic) được dự định có nghĩa là trình tự gần như tương tự. Đối với các trình tự nucleotit chứa khung đọc mở, các biến thể bao gồm đó các trình tự mà, do sự thoái hóa của mã di truyền, mã hóa trình tự axit amin giống nhau của protein nguyên thể. Các trình tự nucleotit biến thể cũng bao gồm các trình tự nucleotit thu được theo cách

tổng hợp, như các trình tự được tạo ra, ví dụ, bằng cách gây đột biến định hướng vị trí và đối với các khung đọc mở, mã hóa protein nguyên thể, cũng như các trình tự mà mã hóa polypeptit có các thay thế axit amin so với protein nguyên thể nhằm mục đích tối ưu hóa codon. Nói chung, các biến thể trình tự nucleotit theo sáng chế sẽ có ít nhất mức độ đồng nhất trình tự là ít nhất 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, hoặc 89%, tốt hơn nữa là ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, hoặc 94%, và tốt nhất là ít nhất 95%, 96%, 96,1%, 96,2%, 96,3%, 96,4%, 96,5%, 96,6%, 96,7%, 96,8%, 96,9%, 97%, 97,1%, 97,2%, 97,3%, 97,4%, 97,5%, 97,6%, 97,7%, 97,8%, 97,9%, 98%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1% , 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% so với trình tự tham chiếu bằng cách sử dụng một trong số các chương trình bắt cặp được mô tả bằng cách sử dụng các tham số chuẩn.

Thuật ngữ “phản ứng miễn dịch với SVA” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là peptit hoặc mảnh gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại SVA.

“Mức độ tương đồng trình tự”, như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ phương pháp xác định sự liên quan của hai trình tự. Để xác định mức độ tương đồng trình tự, hai hoặc nhiều trình tự được bắt cặp một cách tối ưu, và các khoảng trống được đưa vào nếu cần. Tuy nhiên, ngược với “mức độ đồng nhất trình tự”, các thay thế axit amin bảo toàn được tính là khớp khi xác định mức độ tương đồng trình tự. Nói cách khác, để thu được polypeptit hoặc polynucleotit có mức độ tương đồng trình tự 95% so với trình tự tham chiếu, 85%, tốt hơn là 90%, thậm chí tốt hơn nữa là 95% các gốc axit amin hoặc các nucleotit trong trình tự tham chiếu phải khớp với hoặc chứa sự thay thế bảo toàn với một axit amin hoặc nucleotit khác, hoặc một số lượng các axit amin hoặc các nucleotit lên đến 15%, tốt hơn là lên đến 10%, thậm chí tốt hơn nữa là lên đến 5% của tổng các gốc axit amin hoặc các nucleotit, không chứa các thay thế bảo toàn, trong trình tự tham chiếu có thể được cài xen vào trong trình tự tham chiếu. Tốt hơn là trình tự tương đồng chứa ít nhất một đoạn gồm 50, thậm chí được ưu tiên hơn là 100, thậm chí được ưu tiên hơn là 250, thậm chí được ưu tiên hơn là 500 nucleotit.

“Sự thay thế bảo toàn” được dùng để chỉ sự thay thế của gốc axit amin hoặc nucleotit với một gốc axit amin hoặc nucleotit khác có các đặc điểm hoặc các đặc tính tương tự nhau bao gồm kích thước, tính kỵ nước, v.v., sao cho chức năng toàn bộ không thay đổi một cách đáng kể.

“Mức độ đồng nhất trình tự” như đã biết trong lĩnh vực này được dùng để chỉ mối quan hệ giữa hai hoặc nhiều trình tự polypeptit hoặc hai hoặc nhiều trình tự polynucleotit, tức là trình tự tham chiếu và trình tự đã cho cần so sánh với trình tự tham chiếu. Mức độ đồng nhất trình tự được xác định bằng cách so sánh trình tự đã

cho với trình tự tham chiếu sau khi các trình tự đã được bắt cặp một cách tối ưu để thu được mức độ tương đồng trình tự cao nhất, khi được xác định bằng cách khớp giữa các chuỗi của các trình tự này. Khi bắt cặp như vậy, mức độ đồng nhất trình tự được xác định trên cơ sở vị trí-với-vị trí, ví dụ, các trình tự là “giống nhau” ở vị trí cụ thể nếu ở vị trí đó, các nucleotit hoặc các gốc axit amin là giống nhau. Tổng số các đồng nhất vị trí như vậy sau đó được chia cho tổng số các nucleotit hoặc các gốc trong trình tự tham chiếu để thu được mức độ % đồng nhất trình tự. Mức độ đồng nhất trình tự có thể dễ dàng tính được bằng các phương pháp đã biết, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả trong Computational Molecular Biology, Lesk, A. N., ed., Oxford University Press, New York (1988), Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York (1993); Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey (1994); Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinge, G., Academic Press (1987); Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M. Stockton Press, New York (1991); và Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988), các hướng dẫn của chúng được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các phương pháp được ưu tiên để xác định mức độ đồng nhất trình tự được thiết kế để thu được độ khớp lớn nhất giữa các trình tự được kiểm tra. Các phương pháp để xác định mức độ đồng nhất trình tự được mã hóa trong các chương trình máy tính có sẵn công khai mà xác định mức độ đồng nhất trình tự giữa các trình tự đã cho. Các ví dụ về các chương trình như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gói chương trình GCG (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1):387 (1984)), BLASTP, BLASTN and FASTA (Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215:403-410 (1990)). Chương trình BLASTX có sẵn công khai từ NCBI và các nguồn khác (BLAST Manual, Altschul, S. et al., NCBI NLM NIH Bethesda, MD 20894, Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215:403-410 (1990), các hướng dẫn của chúng được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Các chương trình này bắt cặp một cách tối ưu các trình tự bằng cách sử dụng trọng số khoảng trống mặc định để tạo ra mức độ đồng nhất trình tự cao nhất giữa các trình tự đã cho và các trình tự tham chiếu. Để minh họa, với polynucleotit có trình tự nucleotit có “mức độ đồng nhất trình tự” ít nhất, ví dụ, 85%, tốt hơn là 90%, thậm chí tốt hơn nữa là 95% so với trình tự nucleotit tham chiếu, dự định rằng trình tự nucleotit của polynucleotit đã cho là giống với trình tự tham chiếu ngoại trừ rằng trình tự polynucleotit đã cho có thể chứa lên đến 15, tốt hơn là lên đến 10, thậm chí tốt hơn nữa là lên đến 5 đột biến điểm trên mỗi 100 nucleotit của trình tự nucleotit tham chiếu. Nói cách khác, trong polynucleotit có trình tự nucleotit có mức độ đồng nhất ít nhất 85%, tốt hơn là 90%, thậm chí tốt hơn nữa là 95% so với trình tự nucleotit tham chiếu, thì lên đến 15%, tốt hơn là 10%, thậm chí tốt hơn nữa là 5% các nucleotit trong trình tự tham chiếu có thể được loại bỏ hoặc được thay thế bằng một nucleotit khác, hoặc một số lượng nucleotit lên đến 15%, tốt hơn là

10%, thậm chí tốt hơn nữa là 5% tổng số nucleotit trong trình tự tham chiếu có thể được cài xen vào trong trình tự tham chiếu. Các đột biến này của trình tự tham chiếu có thể xảy ra ở các vị trí đầu tận cùng 5' hoặc 3' của trình tự nucleotit tham chiếu hoặc ở bất kỳ vị trí nào giữa các vị trí đầu tận cùng đó, được nằm rải rác một cách riêng rẽ giữa các nucleotit trong trình tự tham chiếu hoặc trong một hoặc nhiều nhóm liền kề trong trình tự tham chiếu. Tương tự, với polypeptit có trình tự axit amin đã cho có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất, ví dụ, 85%, tốt hơn là 90%, thậm chí tốt hơn nữa là 95% so với trình tự axit amin tham chiếu, được dự định rằng trình tự axit amin đã cho của polypeptit là giống với trình tự tham chiếu ngoại trừ rằng trình tự polypeptit đã cho có thể chứa lên đến 15, tốt hơn là lên đến 10, thậm chí tốt hơn nữa là lên đến 5 thay đổi axit amin trên mỗi 100 axit amin của trình tự axit amin tham chiếu. Nói cách khác, để thu được trình tự polypeptit đã cho có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất 85%, tốt hơn là 90%, thậm chí tốt hơn nữa là 95% so với trình tự axit amin tham chiếu, thì lên đến 15%, tốt hơn là lên đến 10%, thậm chí tốt hơn nữa là lên đến 5% các gốc axit amin trong trình tự tham chiếu có thể được loại bỏ hoặc được thay thế bằng một axit amin khác, hoặc một số lượng axit amin lên đến 15%, tốt hơn là lên đến 10%, thậm chí tốt hơn nữa là lên đến 5% tổng số gốc axit amin trong trình tự tham chiếu có thể được cài xen vào trong trình tự tham chiếu. Các thay đổi này của trình tự tham chiếu có thể xảy ra ở các vị trí đầu tận cùng amino hoặc carboxy của trình tự axit amin tham chiếu hoặc ở vị trí bất kỳ nào giữa các vị trí đầu tận cùng đó, được nằm rải rác một cách riêng rẽ giữa các gốc trong trình tự tham chiếu hoặc trong một hoặc nhiều nhóm liền kề trong trình tự tham chiếu. Tốt hơn là, các vị trí gốc mà không giống nhau là khác nhau bởi các thay thế axit amin bảo toàn. Tuy nhiên, các thay thế bảo toàn không được tính là khớp khi xác định mức độ đồng nhất trình tự.

Các thuật ngữ "mức độ đồng nhất trình tự" hoặc "tỷ lệ phần trăm đồng nhất" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này. Nhằm mục đích của sáng chế, trong bản mô tả này định nghĩa rằng để xác định tỷ lệ phần trăm đồng nhất của hai trình tự axit amin hoặc hai trình tự axit nucleic, các trình tự này được bắt cặp nhằm mục đích so sánh tối ưu (ví dụ, các khoảng trống có thể được đưa vào trong trình tự của axit amin hoặc axit nucleic thứ nhất để bắt cặp tối ưu với trình tự axit amin hoặc trình tự axit nucleic thứ hai). Các gốc axit amin hoặc nucleotit ở các vị trí axit amin hoặc nucleotit tương ứng sau đó được so sánh. Khi vị trí trong trình tự thứ nhất bị chiếm bởi gốc axit amin hoặc nucleotit giống như vị trí tương ứng trong trình tự thứ hai, thì các phân tử là giống nhau ở vị trí đó. Tỷ lệ phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự là hàm theo số lượng các vị trí giống nhau chung của các trình tự (tức là, % đồng nhất = số các vị trí giống nhau / tổng số vị trí (tức là các vị trí chồng lên nhau) x 100). Tốt hơn là, hai trình tự có chiều dài giống nhau.

Việc so sánh trình tự có thể được thực hiện trên toàn bộ các chiều dài của hai trình tự đang được so sánh hoặc trên một đoạn của hai trình tự. Thông thường và được ưu tiên trong phạm vi của sáng chế, việc so sánh sẽ được thực hiện trên chiều dài đầy đủ của hai trình tự đang được so sánh. Tuy nhiên, mức độ đồng nhất trình tự có thể được thực hiện trên một vùng là, ví dụ, hai mươi, năm mươi, một trăm gốc axit amin liền kề hoặc nhiều hơn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụ thể, cần hiểu rằng thuật ngữ “có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất X% so với trình tự axit nucleic/axit amin theo SEQ ID NO:Y” (hoặc, theo cách khác, thuật ngữ “có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất X% so với trình tự axit nucleic/axit amin của/được nêu trong SEQ ID NO:Y”) là lần lượt tương đương với thuật ngữ “có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất X% so với trình tự axit nucleic/axit amin theo SEQ ID NO:Y trên chiều dài của SEQ ID NO:Y” hoặc với thuật ngữ “có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất X% so với trình tự axit nucleic/axit amin theo SEQ ID NO:Y trên toàn bộ chiều dài của SEQ ID NO:Y”.

Các vector và các phương pháp tạo ra và/hoặc sử dụng các vector (hoặc các thể tái tổ hợp) để biểu hiện có thể bằng hoặc tương tự như các phương pháp được bộc lộ trong: Patent Hoa Kỳ các số 4,603,112, 4,769,330, 5,174,993, 5,505,941, 5,338,683, 5,494,807, 4,722,848, 5,942,235, 5,364,773, 5,762,938, 5,770,212, 5,942,235, 382,425, công bố đơn PCT số WO 94/16716, WO 96/39491, WO 95/30018; Paoletti, "Applications of pox virus vectors to vaccination: An update," PNAS USA 93: 11349-11353, October 1996; Moss, "Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety," PNAS USA 93: 11341-11348, October 1996; Smith et al., patent Hoa Kỳ số 4,745,051 (baculovirus tái tổ hợp); Richardson, C. D. (Editor), *Methods in Molecular Biology* 39, "Baculovirus Expression Protocols" (1995 Humana Press Inc.); Smith et al., "Production of Human Beta Interferon in Insect Cells Infected with a Baculovirus Expression Vector", *Molecular and Cellular Biology*, December, 1983, Vol. 3, No. 12, p. 2156-2165; Pennock et al., "Strong and Regulated Expression of Escherichia coli B-Galactosidase in Infect Cells with a Baculovirus vector," *Molecular and Cellular Biology* March 1984, Vol. 4, No. 3, p. 406; EPA0 370 573; đơn yêu cầu cấp patent Hoa Kỳ số 920,197, nộp ngày 16 tháng 10 năm 1986; công bố đơn yêu cầu cấp patent EP số 265785; patent Hoa Kỳ số 4,769,331 (virus ecpet tái tổ hợp); Roizman, "The function of herpes simplex virus genes: A primer for genetic engineering of novel vectors," PNAS USA 93:11307-11312, October 1996; Andreansky et al., "The application of genetically engineered herpes simplex viruses to the treatment of experimental brain tumors," PNAS USA 93: 11313-11318, October 1996; Robertson et al., "Epstein-Barr virus vectors for gene delivery to B lymphocytes", PNAS USA 93: 11334-11340, October 1996; Frolov et al., "Alphavirus-based expression vectors: Strategies and applications," PNAS USA

93: 11371-11377, October 1996; Kitson et al., J. Virol. 65, 3068-3075, 1991; patent Hoa Kỳ các số 5,591,439, 5,552,143; WO 98/00166; đơn yêu cầu cấp patent Hoa Kỳ đã được chấp nhận các số 08/675,556, và 08/675,566, cả hai được nộp ngày 3 tháng 7, năm 1996 (adenovirus tái tổ hợp); Grunhaus et al., 1992, "Adenovirus as cloning vectors," Seminars in Virology (Vol. 3) p. 237-52, 1993; Ballay et al. EMBO Journal, vol. 4, p. 3861-65, Graham, Tibtech 8, 85-87, April, 1990; Prevec et al., J. Gen Virol. 70, 42434; PCT WO 91/11525; Felgner et al. (1994), J. Biol. Chem. 269, 2550-2561, Science, 259: 1745-49, 1993; và McClements et al., "Immunization with DNA vaccines encoding glycoprotein D or glycoprotein B, alone or in combination, induces protective immunity in animal models of herpes simplex virus-2 disease", PNAS USA 93: 11414-11420, October 1996; và patent Hoa Kỳ các số 5,591,639, 5,589,466, và 5,580,859, cũng như WO 90/11092, WO93/19183, WO94/21797, WO95/11307, WO95/20660; Tang et al., Nature, and Furth et al., Analytical Biochemistry, relating to DNA expression vectors, *inter alia*. Cũng xem WO 98/33510; Ju et al., Diabetologia, 41: 736-739, 1998 (lentiviral expression system); Sanford et al., patent Hoa Kỳ số 4,945,050; Fischbach et al. (Intracel); WO 90/01543; Robinson et al., Seminars in Immunology vol. 9, pp. 271-283 (1997), (DNA vector systems); Szoka et al., U.S. patent No. 4,394,448 (method of inserting DNA into living cells); McCormick et al., patent Hoa Kỳ số 5,677,178 (sử dụng các virus gây bệnh tế bào); và patent Hoa Kỳ số 5,928,913 (các vector để phân phối gen); cũng như các tài liệu khác được trích dẫn trong bản mô tả này.

Các vector virus được ưu tiên bao gồm baculovirus như BaculoGold (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, Calif.), cụ thể với điều kiện các tế bào sản xuất là các tế bào côn trùng. Mặc dù hệ biểu hiện baculovirus là được ưu tiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các hệ biểu hiện khác sẽ được sử dụng cho các mục đích của sáng chế.

B. Các phân tử chất mang

Các phân tử chất mang mà các peptit SVA theo sáng chế có thể được liên hợp hoặc được liên kết cộng hóa trị tốt hơn là các phân tử được mô tả trên đây. Các chất mang được ưu tiên để sử dụng cho động vật là albumin huyết thanh bò và Keyhole Limpet Hemocyanin. Các chất mang là protein thích hợp để sử dụng cho người bao gồm giải độc tố uốn ván, giải độc tố bạch hầu, vắc xin ho gà không tế bào (giải độc tố LPF), các vật liệu phản ứng chéo (cross-reacting materials - CRM's) mà tương tự về mặt kháng nguyên với các độc tố vi khuẩn nhưng không độc nhờ gây đột biến. Ví dụ, CRM 197 thu được theo Pappenheimer, et al, Immunochemistry, 9, 891-906 (1972), và các chất mang khác là protein của vi khuẩn, ví dụ, protein màng ngoài của cầu khuẩn màng não có thể được sử dụng. Tốt hơn là, chính protein mang là chất kháng nguyên.

Các peptit SVA theo sáng chế có thể được ghép đôi cộng hóa trị với chất mang bằng phương pháp thuận tiện bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Trong khi việc sử dụng cầu nối đối xứng như dihydrazit của axit adipic, như được mô tả bởi Schneerson et al, J. Experimental Medicine, 152, 361-376 (1980), hoặc cầu nối hai chức khác nhau như N-suxinimidyl 3-(2-pyridyldithio) propionat như được mô tả bởi Fattom et al, Infection and Immunity, 56, 2292-2298 (1988) là thuộc phạm vi của sáng chế, ưu tiên tránh việc sử dụng cầu nối bất kỳ mà thay vào đó ghép đôi peptit SVA theo sáng chế trực tiếp với phân tử chất mang. Việc ghép đôi như vậy có thể đạt được bằng cách amin hóa khử như được mô tả bởi Landi et al J. Immunology, 127, 1011-1019 (1981).

Kích cỡ của chế phẩm sinh miễn dịch, như được xác định bởi trọng lượng phân tử trung bình, là biến thiên và phụ thuộc vào (các) peptit SVA được chọn và phương pháp ghép đôi (các) peptit SVA với chất mang. Do đó, nó có thể nhỏ đến 1.000 dalton (10^3) hoặc lớn hơn 10^6 dalton. Bằng phương pháp ghép đôi amin hóa khử, trọng lượng phân tử của (các) peptit SVA thường nằm trong khoảng từ 5.000 đến 500.000, ví dụ, từ 300.000 đến 500.000, hoặc ví dụ, từ 5.000 đến 50.000 dalton.

Các phân tử chất mang, tức là các peptit, các dẫn xuất và các chất tương tự của chúng, và các chất giả peptit mà gắn kết đặc hiệu với peptit SVA theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tổng hợp pha rắn hoặc bằng dung dịch (Nakanishi et al., 1993, Gene 137:51-56; Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc. 15:2149-2154; Neurath, H. et al., Eds., The Proteins, Vol II, 3d Ed., p. 105-237, Academic Press, New York, N.Y. (1976), được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

Các peptit SVA theo sáng chế hoặc các kháng thể hoặc các phần gắn kết của chúng theo sáng chế có thể được dùng với các liều lượng để tiêm dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa trong chất pha loãng với chất mang được dùng hoặc được chấp nhận dùng trong thú y.

Độc tính và hiệu quả trị liệu của các phân tử như vậy có thể được xác định bằng các quy trình được chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc các động vật thử nghiệm, ví dụ, để xác định LD₅₀ (liều gây chết đối với 50% quần thể).

Các vacxin theo sáng chế có thể là đa giá hoặc đơn giá. Các vacxin đa giá được tạo ra từ sự liên hợp miễn dịch của nhiều peptit SVA với phân tử chất mang.

Theo một khía cạnh, các chế phẩm peptit SVA chứa một lượng gây miễn dịch có hiệu quả của thể liên hợp sinh miễn dịch, tốt hơn là kết hợp với chất kích thích miễn dịch; và chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý. Như được sử dụng trong ngữ cảnh này, "chất kích thích miễn dịch" được dự định bao hàm hợp chất hoặc chế phẩm bất kỳ mà có khả năng tăng cường hoạt tính của hệ miễn dịch, dù nó là tác dụng làm tăng khả năng cụ thể kết hợp với kháng nguyên cụ thể, hay đơn giản là tác dụng độc lập với

hoạt tính của một hoặc nhiều yếu tố của đáp ứng miễn dịch. Các hợp chất kích thích miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gel khoáng, ví dụ, nhôm hydroxit; các chất hoạt động bề mặt như lysolecithin, các rượu polyhydric PLURONIC®; polyanion; peptit; nhũ tương dầu; phèn, và MDP. Các phương pháp sử dụng các nguyên liệu này là đã biết trong lĩnh vực này, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định lượng tối ưu của chất kích thích đối với vacxin đã cho. Nhiều hơn một chất kích thích miễn dịch có thể được sử dụng trong chế phẩm đã cho. Chất kháng nguyên cũng có thể được kết hợp vào trong liposom, hoặc được liên hợp với polysacarit và/hoặc các polyme khác để sử dụng trong chế phẩm vacxin.

Các chế phẩm có thể, nếu muốn, được trình bày trong bao gói hoặc thiết bị phân phối mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hoạt chất. Bao gói có thể, ví dụ, bao gồm lá kim loại hoặc lá chất dẻo, như vi phòng. Bao gói hoặc thiết bị phân phối có thể kèm theo hướng dẫn sử dụng, tốt hơn là để dùng cho động vật có vú, đặc biệt là lợn. Đi kèm với (các) đồ chứa đó có thể là thông báo theo mẫu được quy định bởi cơ quan chính phủ điều hành việc sản xuất, sử dụng hoặc buôn bán được phẩm hoặc sản phẩm sinh học, thông báo này phản ánh sự phê chuẩn của cơ quan này về việc sản xuất, sử dụng hoặc buôn bán để dùng cho người.

C. Các tá chất

Để làm tăng thêm khả năng sinh miễn dịch của các chế phẩm sinh miễn dịch được đề xuất trong bản mô tả này, và chế phẩm chứa một hoặc nhiều peptit SVA cũng có thể chứa một hoặc nhiều tá chất.

Tá chất có thể được tinh chế bằng kỹ thuật bất kỳ trong số các kỹ thuật được mô tả trước đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này. Kỹ thuật tinh chế được ưu tiên là sắc ký silicagel, cụ thể là kỹ thuật sắc ký "chớp nhoáng" (nhANH), như được mô tả bởi W. Clark Still et al, J. Organic Chemistry, 43, 2923-2925 (1978). Tuy nhiên, các phương pháp sắc ký khác, bao gồm HPLC, có thể được sử dụng để tinh chế tá chất. Sự kết tinh cũng có thể được sử dụng để tinh chế tá chất. Trong một số trường hợp, không cần tinh chế do sản phẩm có độ tinh khiết phân tích thu được một cách trực tiếp từ quá trình tổng hợp.

Các chế phẩm vacxin theo sáng chế được bào chế bằng cách trộn theo cách vật lý tá chất với (các) peptit SVA trong các điều kiện vô trùng thích hợp theo các kỹ thuật đã biết để tạo ra chế phẩm được bổ sung tá chất. Việc tạo phức của (các) peptit SVA và tá chất được làm thuận tiện nhờ sự tồn tại của điện tích âm toàn phần trên thể liên hợp mà hút tĩnh điện với điện tích dương có mặt trên hợp chất tá chất alkyl mạch dài.

Kỳ vọng rằng tá chất có thể được bổ sung vào với lượng khoảng 100 µg đến khoảng 10 mg mỗi liều, tốt hơn là với lượng khoảng 100 µg đến khoảng 10 mg mỗi

liều, tốt hơn nữa là với lượng khoảng 500 µg đến khoảng 5 mg mỗi liều, thậm chí tốt hơn nữa là với lượng khoảng 750 µg đến khoảng 2,5 mg mỗi liều, và tốt nhất là với lượng khoảng 1 mg mỗi liều. Theo cách khác, tá chất có thể có mặt ở nồng độ khoảng 0,01 đến 75%, tốt hơn là ở nồng độ khoảng 2% đến 30%, tốt hơn nữa là ở nồng độ khoảng 5% đến 25%, vẫn tốt hơn nữa là ở nồng độ khoảng 7% đến 22%, và tốt nhất là ở nồng độ 10% đến 20% tính theo thể tích của sản phẩm cuối.

D. Các chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý

Các chế phẩm vacxin theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tương tự như các kỹ thuật được sử dụng cho các chế phẩm polypeptit được khác. Do đó, tá chất và (các) peptit SVA, tốt hơn là được liên hợp với phân tử chất mang và/hoặc được trộn lẫn với tá chất có thể được bảo quản ở dạng đông khô và được hoàn nguyên trong chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý để tạo ra huyền phù trước khi dùng. Theo cách khác, tá chất và thể liên hợp có thể được bảo quản trong chất dẫn. Các chất dẫn được ưu tiên là các dung dịch vô trùng, cụ thể là, dung dịch đệm vô trùng, như dung dịch muối đệm phosphat. Phương pháp bất kỳ kết hợp tá chất và thể liên hợp trong chất dẫn sao cho hiệu quả miễn dịch của chế phẩm sinh miễn dịch được cải thiện là thích hợp.

Thể tích của liều đơn của vacxin theo sáng chế có thể thay đổi nhưng nói chung sẽ nằm trong các khoảng thường được dùng trong các vacxin thông thường. Thể tích của liều đơn tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 ml đến khoảng 3 ml, tốt hơn là từ khoảng 0,2 ml đến khoảng 1,5 ml, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,2 ml đến khoảng 0,5 ml ở các nồng độ của thể liên hợp và tá chất được lưu ý trên đây.

Các chế phẩm vacxin theo sáng chế có thể được dùng bằng cách thuận tiện bất kỳ.

E. Các chế phẩm

Các thể liên hợp sinh miễn dịch chứa peptit SVA được ghép đôi với phân tử chất mang có thể được sử dụng làm vacxin để tạo miễn dịch chống lại SVA. Các vacxin, chứa thể liên hợp sinh miễn dịch trong chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý, là hữu ích trong phương pháp gây miễn dịch động vật, tốt hơn là lợn, để điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm SVA.

Các kháng thể được tạo ra chống lại các thể liên hợp sinh miễn dịch theo sáng chế bằng cách tạo miễn dịch bằng thể liên hợp sinh miễn dịch có thể được sử dụng trong phép trị liệu miễn dịch thụ động và tạo ra các kháng thể kháng thể chất di truyền để điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm SVA.

Đối tượng mà được dùng chế phẩm tốt hơn là động vật, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, bò, ngựa, cừu, lợn, gia cầm (ví dụ, gà), dê, mèo, chó, chuột đồng, chuột nhắt và chuột cống, tốt nhất động vật có vú là lợn.

Các chế phẩm theo sáng chế chứa một lượng gây miễn dịch có hiệu quả của một hoặc nhiều chế phẩm sinh miễn dịch hoặc kháng thể từ đó và chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý. Các vacxin chứa một lượng gây miễn dịch có hiệu quả của một hoặc nhiều chế phẩm sinh miễn dịch và chất dẫn tương hợp về mặt sinh lý. Chế phẩm cần phải phù hợp với phương thức dùng.

Chế phẩm sinh miễn dịch, nếu muốn, cũng có thể chứa các lượng nhỏ chất thẩm ướt hoặc nhũ hóa, hoặc chất đệm pH. Chế phẩm sinh miễn dịch có thể là dung dịch lỏng, huyền phù, nhũ tương, viên nén, viên tròn, viên nang, chế phẩm giải phóng duy trì, hoặc bột. Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa các chất mang chuẩn như manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, xenluloza, magie cacbonat, v.v. ở mức được dụng.

F. Liều có hiệu quả

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng cho đối tượng ở liều có hiệu quả trị liệu để điều trị các bệnh liên quan đến SVA. Liều lượng sẽ phụ thuộc vào vật chủ nhận vacxin cũng như các yếu tố như kích thước, trọng lượng, và tuổi của vật chủ.

Lượng chính xác của thể liên hợp sinh miễn dịch hoặc kháng thể theo sáng chế cần dùng trong chế phẩm sẽ phụ thuộc vào đường dùng và bản chất của đối tượng (ví dụ, loài, tuổi, kích thước, giai đoạn/mức độ của bệnh), và cần được quyết định theo đánh giá của bác sĩ điều trị và mỗi tình huống của đối tượng theo các kỹ thuật lâm sàng chuẩn. Lượng gây miễn dịch có hiệu quả là lượng đủ để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm SVA ở đối tượng. Ví dụ về liều thích hợp là khoảng 6 đến 7 log TCID₅₀/ml. Theo cách khác, các liều có hiệu quả cũng có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng liều thu được từ các hệ thử nghiệm trên mô hình động vật và có thể thay đổi từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg.

Độc tính và hiệu quả trị liệu của các hợp chất có thể được xác định bằng các quy trình được chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc động vật thử nghiệm, ví dụ, để xác định LD₅₀ (liều gây chết đối với 50% quần thể) và ED₅₀ (liều có hiệu quả trị liệu ở 50% quần thể). Tỷ lệ liều giữa tác dụng độc và tác dụng trị liệu là chỉ số trị liệu và nó có thể được biểu thị dưới dạng tỷ lệ LD₅₀ /ED₅₀. Các hợp chất mà thể hiện các chỉ số trị liệu lớn là được ưu tiên. Trong khi các hợp chất mà thể hiện tác dụng phụ gây độc có thể được sử dụng, cần phải cẩn thận khi thiết kế hệ phân phối mà hướng đích các hợp chất như vậy đến vị trí của mô bị ảnh hưởng để làm giảm đến mức tối

thiếu tổn thương tiềm tàng cho các tế bào không bị nhiễm và, nhờ đó, làm giảm các tác dụng phụ.

Dữ liệu thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và các nghiên cứu trên động vật có thể được sử dụng trong việc lập công thức khoảng liều lượng để sử dụng ở các động vật, đặc biệt là lợn. Liều lượng của các hợp chất như vậy tốt hơn là nằm trong khoảng các nồng độ tuần hoàn mà bao gồm ED₅₀ với độc tính ít hoặc không độc tính. Liều lượng này có thể thay đổi trong khoảng này tùy thuộc vào dạng liều được dùng và đường dùng được sử dụng. Đối với hợp chất bất kỳ được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế, liều có hiệu quả trị liệu có thể được ước lượng ban đầu từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Liều có thể được lập công thức trong các mô hình động vật để đạt được khoảng nồng độ trong huyết tương tuần hoàn mà bao gồm IC₅₀ (tức là, nồng độ của hợp chất thử nghiệm mà đạt được một nửa mức độ ức chế tối đa các triệu chứng) khi được xác định trong môi trường nuôi cấy tế bào. Thông tin như vậy có thể được sử dụng để xác định chính xác hơn các liều hữu ích ở các đối tượng. Các mức trong huyết tương có thể được đo, ví dụ, bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Khả năng sinh miễn dịch của chế phẩm có thể được xác định bằng cách giám sát đáp ứng miễn dịch của các đối tượng thử nghiệm sau khi tạo miễn dịch bằng chế phẩm nhờ sử dụng thử nghiệm miễn dịch bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Sự tạo đáp ứng dịch thể (kháng thể) và/hoặc tính miễn dịch qua trung gian tế bào, có thể được lấy làm chỉ thị về đáp ứng miễn dịch. Các đối tượng thử nghiệm có thể bao gồm các động vật như lợn, chuột nhắt, chuột đồng, chó, mèo, thỏ, bò, ngựa, cừu, gia cầm (ví dụ gà, vịt, ngỗng, và gà tây).

Đáp ứng miễn dịch của các đối tượng thử nghiệm có thể được phân tích bằng các cách khác nhau như: độ phản ứng huyết thanh miễn dịch thu được với thể liên hợp sinh miễn dịch, như được thử nghiệm bằng các kỹ thuật đã biết, ví dụ, thử nghiệm hấp thụ miễn dịch được liên kết với enzym (enzyme linked immunosorbent assay - ELISA), thấm tách miễn dịch, kết tủa miễn dịch, v.v.; hoặc, bằng cách bảo vệ vật chủ được gây miễn dịch khỏi sự nhiễm tác nhân gây bệnh và/hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng do sự nhiễm tác nhân gây bệnh ở vật chủ được gây miễn dịch như được xác định bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, để thử nghiệm các mức của tác nhân gây bệnh lây nhiễm, ví dụ, các mức của vi khuẩn (ví dụ, bằng cách nuôi cấy mẫu từ đối tượng), hoặc kỹ thuật khác đã biết trong lĩnh vực này. Các mức của tác nhân gây bệnh lây nhiễm cũng có thể được xác định bằng cách đo các mức của kháng nguyên mà globulin miễn dịch được định hướng kháng lại. Sự giảm các mức của tác nhân gây bệnh lây nhiễm hoặc sự thuyên giảm các triệu chứng của bệnh lây nhiễm chỉ ra rằng chế phẩm này là có hiệu quả.

Các chất trị liệu theo sáng chế có thể được thử nghiệm in vitro đối với hoạt tính trị liệu hoặc phòng ngừa mong muốn, trước khi sử dụng in vivo ở động vật hoặc người. Ví dụ, các thử nghiệm in vitro mà có thể được sử dụng để xác định xem việc dùng chất trị liệu cụ thể có được chỉ ra hay không bao gồm thử nghiệm nuôi cấy tế bào in vitro trong đó các tế bào thích hợp từ dòng tế bào hoặc các tế bào được nuôi cấy từ đối tượng có bệnh hoặc rối loạn cụ thể được cho phơi nhiễm với hoặc nếu không được dùng chất trị liệu, và tác dụng của chất trị liệu này trên các tế bào được quan sát.

Theo cách khác, chất trị liệu có thể được thử nghiệm bằng cách cho chất trị liệu tiếp xúc với các tế bào (hoặc được nuôi cấy từ đối tượng hoặc từ dòng tế bào được nuôi cấy) mà dễ bị nhiễm tác nhân gây bệnh lây nhiễm nhưng không bị nhiễm tác nhân gây bệnh lây nhiễm, phơi nhiễm các tế bào này với tác nhân gây bệnh lây nhiễm, và sau đó, xác định xem mức độ nhiễm của các tế bào được cho tiếp xúc với chất trị liệu có thấp hơn mức độ nhiễm của các tế bào không được cho tiếp xúc với chất trị liệu. Sự nhiễm của các tế bào bởi tác nhân gây bệnh lây nhiễm có thể được thử nghiệm bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, chất trị liệu có thể được đánh giá bằng cách đo mức của phân tử mà kháng thể được định hướng chống lại trong mô hình động vật hoặc đối tượng người ở các khoảng thời gian thích hợp trước, trong, hoặc sau khi trị liệu. Sự thay đổi bất kỳ hoặc không có sự thay đổi về lượng của phân tử này có thể được nhận diện và có tương quan với tác dụng của việc điều trị trên đối tượng. Mức của phân tử có thể được xác định bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này.

Sau khi chủng ngừa động vật với sự nhiễm SVA bằng cách sử dụng các phương pháp và các chế phẩm theo sáng chế này, thử nghiệm gắn kết bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để đánh giá sự gắn kết giữa kháng thể tạo ra và phân tử cụ thể. Các thử nghiệm này cũng có thể được thực hiện để chọn lọc các kháng thể mà thể hiện ái lực hoặc tính đặc hiệu cao hơn đối với kháng nguyên cụ thể.

G. Các phương pháp phát hiện và chẩn đoán

Các kháng thể, hoặc các phần gắn kết của chúng, thu được từ việc sử dụng các peptit SVA theo sáng chế là hữu ích để phát hiện trong mẫu sự có mặt của virus SVA. Phương pháp phát hiện này bao gồm các bước cung cấp kháng thể phân lập hoặc phần gắn kết của nó được tạo ra chống lại peptit SVA theo sáng chế, bổ sung vào kháng thể phân lập này hoặc phần gắn kết của nó mẫu bị nghi ngờ là chứa một lượng SVA, và phát hiện sự có mặt của phức hợp bao gồm kháng thể phân lập hoặc phần gắn kết của nó được gắn kết với SVA.

Các kháng thể hoặc các phần gắn kết của chúng theo sáng chế cũng hữu ích để phát hiện sự có mặt của peptit SVA trong mẫu. Phương pháp phát hiện này bao gồm các bước cung cấp kháng thể phân lập hoặc phần gắn kết của nó được tạo ra chống lại peptit SVA, bổ sung vào kháng thể phân lập này hoặc phần gắn kết của nó mẫu bị nghi ngờ là chứa một lượng peptit SVA, và phát hiện sự có mặt của phức hợp bao gồm kháng thể phân lập hoặc phần gắn kết của nó được gắn kết với peptit SVA.

Các globulin miễn dịch, cụ thể là các kháng thể, (và các mảnh có hoạt tính về mặt chức năng của chúng) mà gắn kết với phân tử cụ thể là thành viên của cặp gắn kết có thể được sử dụng làm chất chẩn đoán và chất tiên lượng, như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất phép đo của thành viên của cặp gắn kết, và sử dụng các phép đo như vậy trong các ứng dụng lâm sàng. Các globulin miễn dịch trong sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc phát hiện kháng nguyên trong mẫu sinh học nhờ đó các đối tượng có thể được thử nghiệm về các mức bất thường của phân tử mà globulin miễn dịch gắn kết vào, và/hoặc về sự có mặt của các dạng bất thường của các phân tử như vậy. "Các mức bất thường" có nghĩa là được tăng hoặc được giảm so với sự có mặt đó, hoặc mức tiêu chuẩn thể hiện sự có mặt đó, trong mẫu tương tự từ một phần của cơ thể hoặc từ đối tượng không có bệnh này. Các kháng thể theo sáng chế cũng có thể được bao gồm dưới dạng chất phản ứng trong kit để sử dụng trong kỹ thuật chẩn đoán hoặc tiên lượng.

Theo một khía cạnh, kháng thể theo sáng chế mà gắn kết đặc hiệu miễn dịch với peptit SVA có thể được sử dụng để chẩn đoán, tiên lượng hoặc sàng lọc đối với sự nhiễm SVA.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp chẩn đoán hoặc sàng lọc đối với sự có mặt của sự nhiễm SVA hoặc sự miễn dịch từ đó, bao gồm việc đo ở đối tượng mức gắn kết đặc hiệu miễn dịch của kháng thể với mẫu thu được từ đối tượng này, trong đó kháng thể này gắn kết đặc hiệu miễn dịch với peptit SVA trong đó sự tăng mức gắn kết đặc hiệu miễn dịch này, so với mức gắn kết đặc hiệu miễn dịch nêu trên trong mẫu tương tự từ đối tượng không có tác nhân gây bệnh lây nhiễm, chỉ ra sự có mặt của SVA.

Các ví dụ về các thử nghiệm thích hợp để phát hiện sự có mặt của các peptit SVA hoặc các chất đối kháng của chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ELISA, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ, thử nghiệm phản ứng kết tủa khuếch tán gel, thử nghiệm khuếch tán miễn dịch, thử nghiệm ngưng kết, thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, thử nghiệm miễn dịch protein A, hoặc thử nghiệm điện di miễn dịch.

Các thử nghiệm miễn dịch đối với phân tử cụ thể sẽ thường bao gồm ủ mẫu, như dịch sinh học, chiết phẩm mô, các tế bào được thu mới, hoặc dịch tan của các tế bào được nuôi cấy, với sự có mặt của kháng thể được đánh dấu theo cách phát hiện

được và phát hiện kháng thể đã được gắn kết bằng kỹ thuật bất kỳ trong một số các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Hoạt tính gắn kết của kháng thể đã cho có thể được xác định theo các phương pháp đã được biết rõ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể xác định các điều kiện thử nghiệm có tác dụng và tối ưu đối với mỗi lần xác định bằng cách thử nghiệm thường quy.

Một khía cạnh bổ sung theo sáng chế đề cập đến các kit chẩn đoán để phát hiện hoặc đo SVA. Các kit để sử dụng chẩn đoán được đề xuất, mà bao gồm trong một hoặc nhiều đồ chứa kháng thể kháng peptit SVA, và, tùy ý, đối tác gắn kết đã được đánh dấu với kháng thể. Theo cách khác, kháng thể kháng peptit SVA có thể được đánh dấu (bằng chất đánh dấu có thể phát hiện được, ví dụ, gốc phát quang hóa học, enzym, huỳnh quang, hoặc phóng xạ). Theo đó, sáng chế đề xuất kit chẩn đoán bao gồm, kháng thể kháng peptit SVA và globulin miễn dịch đối chứng. Theo một phương án cụ thể, một trong số các hợp chất nêu trên của đồ chứa có thể được đánh dấu theo cách phát hiện được. Kit có thể tùy ý còn bao gồm, trong đồ chứa, một lượng định trước của peptit SVA được nhận diện bởi kháng thể của kit, để sử dụng làm chuẩn hoặc đối chứng.

Các đường dùng được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong mũi, qua miệng, trong da, và trong cơ. Việc dùng qua đường trong cơ, tốt nhất là theo một liều, là đáng mong muốn. Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận thấy rằng các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng theo một, hai hoặc nhiều liều, cũng như, qua các đường dùng khác. Ví dụ, các đường khác như vậy bao gồm dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong khí quản, trong da, trong tim, trong thùy, trong tủy sống, trong phổi, và trong âm đạo. Tùy thuộc vào khoảng thời gian và hiệu quả điều trị mong muốn, các chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng một lần hoặc vài lần, cũng như một cách ngắt quãng, ví dụ, trên cơ sở hằng ngày trong vài ngày, vài tuần hoặc vài tháng và với các liều lượng khác nhau.

Các ví dụ sau được bao gồm để thể hiện các phương án được ưu tiên theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các kỹ thuật được bộc lộ trong các ví dụ kèm theo đây thể hiện các kỹ thuật được phát hiện ra bởi các tác giả sáng chế để thực hiện trong thực hành sáng chế, và do đó, có thể được xem là cấu thành các phương án được ưu tiên trong thực hành sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, khi xem xét sáng chế, cần hiểu rằng nhiều thay đổi có thể được thực hiện trong các phương án cụ thể mà được bộc lộ và vẫn thu được kết quả giống hoặc tương tự mà không vượt quá ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

Đơn này chứa danh mục trình tự. Danh mục trình tự bao gồm các trình tự sau:

SEQ ID NO:1 biểu thị trình tự ARN của hệ gen gần hoàn chỉnh của chủng SVA theo sáng chế.

SEQ ID NO:2 biểu thị một bộ phận của trình tự ARN hệ gen mà mã hóa polyprotein của virus (kháng nguyên SVV; SEQ ID NO:3).

SEQ ID NO:3 biểu thị trình tự axit amin của polyprotein của virus (kháng nguyên SVV) được mã hóa bởi SEQ ID NO:2.

SEQ ID NO:4 biểu thị GenBank_KX377924.

SEQ ID NO:5 biểu thị GenBank_KT321458.

SEQ ID NO:6 biểu thị GenBank_KR063107.

SEQ ID NO:7 biểu thị GenBank_KR063108.

SEQ ID NO:8 biểu thị GenBank_KR063109.

SEQ ID NO:9 biểu thị GenBank_HJ999048.

SEQ ID NO:10 biểu thị GenBank_KC667560.

SEQ ID NO:11 biểu thị GenBank_GY488390.

SEQ ID NO:12 biểu thị GenBank_GV614995.

SEQ ID NO:13 biểu thị GenBank_DM060849.

SEQ ID NO:14 biểu thị GenBank_NC_011349.

SEQ ID NO:15 biểu thị GenBank_GY488390_CDS.

SEQ ID NO:16 biểu thị GenBank_GV614995_CDS.

SEQ ID NO:17 biểu thị GenBank_DM060849_CDS.

SEQ ID NO:18 biểu thị trình tự nucleotit của đoạn xen SVVP13C trong cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C (A).

SEQ ID NO:19 biểu thị trình tự axit amin của polyprotein SVVP13C được biểu hiện từ BaculoFBU/SVVP13C.

SEQ ID NO:20 biểu thị trình tự nucleotit của đoạn xen SVVP13C trong cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C-CO trong đó vùng SVV P1 được tối ưu hóa codon để biểu hiện trong tế bào côn trùng (B).

SEQ ID NO:21 biểu thị trình tự axit amin của polyprotein SVVP13C được biểu hiện từ BaculoFBU/SVVP13C-CO.

SEQ ID NO:22 biểu thị BaculoFBU/ VVP13C VP3/VP1.

SEQ ID NO:23 biểu thị trình tự axit nucleic của đoạn xen SVVP13C VP3/VP1 của cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1.

SEQ ID NO:24 biểu thị trình tự axit nucleic của đoạn xen SVVP13CD của cấu trúc BaculoFBU/SVVP13CD.

SEQ ID NO:25 biểu thị trình tự axit amin của polyprotein SVVP13CD được biểu hiện từ BaculoFBU/SVVP13CD.

SEQ ID NO:26 biểu thị trình tự axit nucleic của sản phẩm PCR chứa trình tự mã hóa đối với SVVP1-His.

SEQ ID NO:27 biểu thị trình tự axit amin của SVVP1-His được biểu hiện từ cấu trúc BaculoG/SVVP1-His-sIRES-SVV3C.

SEQ ID NO:28 biểu thị trình tự axit nucleic của sản phẩm PCR chứa trình tự mã hóa đối với SVVP1-His mà đã được tối ưu hóa codon để biểu hiện trong tế bào côn trùng (SVVP1CO-His).

SEQ ID NO:29 biểu thị trình tự axit amin của SVVP1-His được biểu hiện từ cấu trúc BaculoG/SVVP1CO-His-sIRES-SVV3C.

SEQ ID NO:30 biểu thị trình tự axit nucleic của sản phẩm PCR chứa trình tự mã hóa đối với SVV3C.

SEQ ID NO:31 biểu thị trình tự axit amin của SVV3C được biểu hiện từ cấu trúc BaculoG/SVVP1-His-sIRES-SVV3C và BaculoG/SVVP1CO-His-sIRES-SVV3C.

SEQ ID NO:32 biểu thị trình tự axit nucleic của băng biểu hiện SVVP1-His-sIRES-SVV3C trong pORB-SVVP1-His-sIRES-SVV3C.

SEQ ID NO:33 biểu thị trình tự axit nucleic của băng biểu hiện SVVP1CO-His-sIRES-SVV3C trong pORB-SVVP1CO-His-sIRES-SVV3C.

SEQ ID NO:34 biểu thị đoạn môi PCR P3219012A (SVVP1 Fwd).

SEQ ID NO:35 biểu thị đoạn môi PCR P3219039A (SVVP1 His Rev).

SEQ ID NO:36 biểu thị đoạn môi PCR P3219012C (SVVP1-CO Fwd).

SEQ ID NO:37 biểu thị đoạn môi PCR P3219039B (SVVP1-CO His Rev).

SEQ ID NO:38 biểu thị đoạn môi PCR P3219012E (SVV3C Fwd).

SEQ ID NO:39 biểu thị đoạn môi PCR P3219039C (SVV3C Rev).

SEQ ID NO:40 biểu thị đoạn môi PCR P3219165A (VP3/VP1 Fwd).

SEQ ID NO:41 biểu thị đoạn môi PCR P3219165B (VP3/VP1 Rev).

SEQ ID NO:42	biểu thị đoạn mồi PCR P3219166A (SVV3D Fwd).
SEQ ID NO:43	biểu thị đoạn mồi PCR P3219166B (SVV3C Rev).
SEQ ID NO:44	biểu thị đoạn mồi PCR P3219166C (SVV3D Rev).
SEQ ID NO:45	biểu thị trình tự mã hóa SVV3D.

Sáng chế còn bao gồm các phương án sau:

1. Phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở động vật có vú, bao gồm việc dùng một lượng có hiệu quả về mặt miễn dịch của virus thung lũng Seneca A (SVA) chết bao gồm:

- (a) trình tự axit nucleic nêu trong SEQ ID NO:1 hoặc SEQ ID NO:2, hoặc
- (b) trình tự axit nucleic giống 97% với SEQ ID NO:1, mà mã hóa polypeptit có hoạt tính hiệu quả về mặt miễn dịch của polypeptit nêu trong SEQ ID NO:3.

2. Phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở động vật có vú, bao gồm việc dùng một lượng có hiệu quả về mặt miễn dịch của SVA chết bao gồm:

- (a) có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3;
- (b) có trình tự axit amin giống 80% với SEQ ID NO:3 và có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính hiệu quả về mặt miễn dịch của polypeptit được mã hóa bởi SEQ ID NO:3; hoặc

(c) mà là mảnh của trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3 chứa ít nhất 15 axit amin liên tiếp của SEQ ID NO:3 và có hoạt tính hiệu quả về mặt miễn dịch.

3. Phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở động vật có vú, bao gồm việc dùng một lượng có hiệu quả về mặt miễn dịch của SVA chết bao gồm:

- (a) trình tự axit nucleic nêu trong SEQ ID NO:1 hoặc SEQ ID NO:2, hoặc
- (b) trình tự axit nucleic giống 97% với SEQ ID NO:1 hoặc SEQ ID NO:2, mà mã hóa polypeptit có hoạt tính hiệu quả về mặt miễn dịch của polypeptit nêu trong SEQ ID NO:3.

4. Phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở động vật có vú, bao gồm việc dùng một lượng có hiệu quả về mặt miễn dịch của các chế phẩm sinh miễn dịch theo mục 1.

5. Phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở động vật có vú, bao gồm việc dùng một lượng có hiệu quả về mặt miễn dịch của các chế phẩm sinh miễn dịch theo mục 2.

6. Phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở động vật có vú, bao gồm việc dùng một lượng có hiệu quả về mặt miễn dịch của chế phẩm sinh miễn dịch theo mục 3.

7. Phương pháp theo mục 1, trong đó động vật có vú là lợn, và đáp ứng miễn dịch tạo ra sự miễn dịch bảo vệ đối với bệnh gây ra do nhiễm SVA.

8. Phương pháp theo mục 2, trong đó động vật có vú là lợn, và đáp ứng miễn dịch tạo ra sự miễn dịch bảo vệ đối với bệnh gây ra do nhiễm SVA.

9. Phương pháp theo mục 3, trong đó động vật có vú là lợn, và đáp ứng miễn dịch tạo ra sự miễn dịch bảo vệ đối với bệnh gây ra do nhiễm SVA.

10. Vacxin chứa một hoặc nhiều kháng nguyên của Senecavirut A (SVA), trong đó SVA là SVA bất kỳ bao gồm:

(a) axit nucleic được mã hóa bởi SEQ ID NO:1, và/hoặc chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:1 và/hoặc chứa dạng tương đương ARN nêu trong SEQ ID NO:1;

(b) axit nucleic có trình tự giống ít nhất 99% so với SEQ ID NO:1 và/hoặc giống ít nhất 99% so với dạng tương đương ARN nêu trong SEQ ID NO:1;

(c) polypeptit mà được mã hóa bởi polynucleotit chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1 hoặc 2;

(d) polypeptit được mã hóa bởi polynucleotit mà tương đồng hoặc giống ít nhất 80% so với các polynucleotit nêu ở mục a);

(e) mảnh protein được mã hóa bởi polynucleotit mà chứa ít nhất 15, tốt hơn là 24, tốt hơn nữa là 30, thậm chí tốt hơn nữa là 45 nucleotit liền kề được chứa trong các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 2;

(f) polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3;

(g) polypeptit mà tương đồng và/hoặc giống ít nhất 80% so với polypeptit nêu ở mục f);

(h) mảnh của các polypeptit nêu ở mục f) và/hoặc g);

(i) polypeptit nêu ở mục f) hoặc g); hoặc

(j) mảnh nêu ở mục h) hoặc i) chứa ít nhất 5, tốt hơn là 8, tốt hơn nữa là 10, thậm chí tốt hơn nữa là 15 axit amin liền kề được chứa trong các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 3.

11. Vacxin theo mục 10, trong đó vacxin này là vacxin tái tổ hợp hoặc vacxin chết.

12. Vacxin theo mục 10, trong đó vacxin này là vacxin chết.

13. Vacxin theo mục 10, trong đó Senecavirut A (SVA) được bất hoạt về mặt hóa học.

14. Vacxin theo mục 13, trong đó Senecavirut A (SVA) được bất hoạt về mặt hóa học bằng cách xử lý bằng chất làm bất hoạt hóa học mà bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm etylenimin, etylenimin nhị phân, axetyletylenimin và hỗn hợp của chúng.

15. Vacxin theo mục 14, trong đó Senecavirut A (SVA) được bất hoạt về mặt hóa học bằng cách xử lý bằng etylenimin nhị phân.

16. Vacxin theo mục 10, trong đó vacxin này còn chứa tá chất.

17. Vacxin theo mục 16, trong đó tá chất là tá chất trên cơ sở nhũ tương dầu trong nước EMULSIGEN®.

18. Vacxin theo mục 6, trong đó Senecavirut A (SVA) chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, và/hoặc chứa dạng tương đương ARN nêu trong SEQ ID NO:1.

19. Vacxin theo mục 11, trong đó vacxin này là vacxin tái tổ hợp.

20. Vacxin theo mục 11, trong đó vacxin tái tổ hợp này chứa một hoặc nhiều thành phần sinh miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) axit nucleic phân lập mã hóa kháng nguyên của Senecavirut A (SVA), trong đó polypeptit tái tổ hợp có mức độ tương đồng ít nhất 90% so với SEQ ID NO:3,

(b) vectơ chứa axit nucleic phân lập nêu ở mục a),

(c) protein tái tổ hợp được mã hóa bởi axit nucleic nêu ở mục a), và

(d) tổ hợp bất kỳ của chúng.

21. Vacxin theo mục 20, trong đó vacxin này chứa chất mang và/hoặc tá được được dụng.

22. Vacxin theo mục 21, trong đó tá được là một hoặc nhiều tá chất.

23. Vacxin theo mục 22, trong đó tá chất là tá chất trên cơ sở nhũ tương dầu trong nước EMULSIGEN®.

24. Vacxin theo mục 20, trong đó vacxin này còn chứa một hoặc nhiều kháng nguyên bổ sung.

25. Vacxin theo mục 20, trong đó thành phần sinh miễn dịch là axit nucleic phân lập.

26. Vacxin theo mục 20, trong đó thành phần sinh miễn dịch là vectơ.

27. Vacxin theo mục 11, trong đó thành phần sinh miễn dịch là protein P1 của Senecavirut A (SVA) tái tổ hợp.

28. Vacxin theo mục 20, trong đó thành phần sinh miễn dịch là tổ hợp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Nghiên cứu này sử dụng các động vật thông thường để xác định tính khả thi sơ bộ của việc gây ra đáp ứng huyết thanh sau khi dùng vacxin. Mục đích chính của nghiên cứu này là đánh giá xem các chế phẩm virus nguyên vẹn đã được bất hoạt sử dụng Senecavirut A (SVA) (SEQ ID NO:1 hoặc SEQ ID NO:2, và/hoặc trình tự axit nucleic giống 97% so với SEQ ID NO:1, mà mã hóa polypeptit có hoạt tính hiệu quả về mặt miễn dịch của polypeptit nêu trong SEQ ID NO:3) có được chuyển đổi huyết thanh ở lợn thông thường thành vacxin SVA hay không.

Để phân lập virus, 0,5 ml dịch mụn nước được lọc qua bộ lọc tiêm 0,2/0,8µm (Pall Acrodisc Cat 4658) và phần dịch lọc được sử dụng để gây nhiễm lên trên các tế bào tinh hoàn lợn (swine testes cell - tế bào ST). Các tế bào ST được nuôi trong các đĩa 6 lỗ đến mức độ hợp dòng 80-100%. Môi trường được hút và 0,25 ml phần dịch lọc được gây nhiễm lên trên các tế bào. Sau một giờ hấp phụ ở nhiệt độ 37°C, môi trường không chứa huyết thanh đơn giản được bổ sung vào các tế bào. Các đĩa được ủ ở môi trường nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ và được kiểm tra hằng ngày về tác dụng gây bệnh tế bào (cytopathic effect - CPE). CPE thường hoàn thành trong 24-28 giờ. Virus thu được được cấy truyền vài lần và được dùng để tạo ra các chuỗi.

Dung dịch virus gốc được pha chế bằng cách gây nhiễm các bình đã được cấy các tế bào AI-ST bằng 5mL dung dịch virus gốc và 160 ml môi trường (môi trường cần thiết tối thiểu + 2,5% HEPES). Các bình được ủ trong xấp xỉ 48 giờ. Các bình được kết đông và sau đó, được làm tan ở nhiệt độ trong phòng. Vật liệu được lọc qua màng 0,2 µm. Sản phẩm virus thu hoạch được được làm bất hoạt bằng tổ hợp gồm 10mM BEI và 0,2% formaldehyt kết với khuấy liên tục ở nhiệt độ 37°C trong 72 giờ. Sự bất hoạt được trung hòa bằng natri thiosulfat (17% thể tích BEI được bổ sung vào) và natri bisulfit. Sự bất hoạt được xác nhận bằng hai lần cấy truyền vật liệu trên các tế bào AI-ST. Để cấy truyền lần đầu, 10 ml vật liệu đã được bất hoạt được gây nhiễm lên trên bình T75 chứa các tế bào AI-ST. Các bình được ủ trong bảy ngày ở nhiệt độ 37°C + 5%CO₂ và đánh giá một cách định kỳ sự có mặt của tác dụng gây bệnh tế bào. Để cấy truyền lần thứ hai, các bình được kết đông, sau đó, được làm tan. Vật liệu được ly tâm và 10 ml dịch nổi được gây nhiễm lên trên bình T75 chứa các tế bào AI-ST. Các bình được ủ trong bảy ngày ở nhiệt độ 37°C + 5%CO₂ và đánh giá một cách định kỳ

sự có mặt của tác dụng gây bệnh tế bào. Các mẫu đối chứng dương tính và âm tính được bao gồm trong thử nghiệm này. Các kết quả xác nhận không có sự sinh trưởng trong cả hai lô. Sản phẩm virus thu hoạch được đã được bất hoạt được cô đến 12,4x bằng cách sử dụng cột siêu lọc sợi rỗng 10k, 650cm². Chuỗi đã cô được kết hợp vô trùng với EMULSIGEN® D (có bán trên thị trường từ Phibro Animal Health Corporation) để thu được chế phẩm 12,5%. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, được phân phối vô trùng vào trong các chai vaccin 30 ml và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C. Vật liệu được thử nghiệm về độ vô trùng vi khuẩn bằng cách nuôi cấy thường quy (kị khí và hiếu khí) trên các đĩa thạch máu ở nhiệt độ 37°C trong 48 giờ. Không có sự nhiễm vi khuẩn nào được phát hiện.

Hai mươi con lợn được ngẫu nhiên hóa vào hai nhóm như được thể hiện trong bảng 1. Xem bảng 1 dưới đây về mô tả nhóm và cơ cấu nhốt. Vào D0, lợn được dùng liều trong cơ 2 ml của vaccin SVA hoặc giả dược. Vào D21, các động vật được nhận lần dùng tăng cường của vaccin SVA hoặc giả dược. Máu được lấy từ tất cả các con lợn trước lần dùng điều trị ở mỗi lần chủng ngừa (D0 và D21) và vào D35. Các nhóm nhỏ của các mẫu huyết thanh được thử nghiệm về bằng chứng của sự chuyển đổi huyết thanh với SVA. Các quan sát về sức khỏe tổng quát được ghi lại trong toàn bộ nghiên cứu. Các vị trí tiêm được quan sát về các phản ứng trong ít nhất ba ngày sau khi dùng vaccin. Các động vật được làm chết nhẹ nhàng một cách nhân đạo ở cuối thử nghiệm.

Bảng 1: Thiết kế nghiên cứu

Nhóm	Chuồng	n	Điều trị bằng vaccin	Liều/đường dùng
1	114	11	Sản phẩm vaccin mẫu đã được bất hoạt SVA (Senecavirus A; x+10; được lọc qua màng 0,2µm; hiệu giá trước bất hoạt (hai mẻ được gộp lại) = 6,95/6,51 log TCID ₅₀ /ml; được bất hoạt bằng 10mM BEI + 0,2% formaldehyt; được trung hòa bằng natri bisulfit và natri thiosulfat; được cô 12,4X (sợi rỗng 10kD); được bổ sung tá chất bằng 12,5% EMULSIGEN®D)	2 ml/IM
2	114	7	Giả dược (1xPBS (Gibco, catalog# 10010-023, L#1793111) được bổ sung tá chất bằng 12,5% EMULSIGEN®D)	2 ml/IM
	219	2		

Nghiên cứu này minh họa sự chuyển đổi huyết thanh 100% (như được đo bằng cách trung hòa virus) với SVA sau khi dùng hai liều sản phẩm mẫu SVA được bất hoạt bằng BEI được bổ sung tá chất bằng 12,5% EMULSIGEN® D. Xem bảng 2 về lịch trình của các sự kiện then chốt và việc lấy mẫu.

Bảng 2. Lịch trình của các sự kiện then chốt và việc lấy mẫu.

Ngày nghiên cứu	Sự kiện trong nghiên cứu
D-3	Lấy máu từ các con vật
D-1	Chuyển các con vật từ nghiên cứu
D0	-Chủng ngừa #1 -Các quan sát vị trí tiêm trong ba ngày sau khi chủng ngừa -Lấy máu từ các động vật
D14	-Lấy máu từ các động vật
D21	-Chủng ngừa #2 -Lấy máu từ các động vật -Các quan sát vị trí tiêm trong ba ngày sau khi chủng ngừa*
D0-D34	Các quan sát sức khỏe tổng quát (1x hằng ngày)
D34	-Mổ tử thi -Lấy máu lần cuối (1 x chai 250 ml) từ tất cả các động vật

*Lưu ý rằng các quan sát được tiếp tục cho đến khi các phản ứng mất đi

Để tránh thiên lệch, các lần điều trị được dùng vào D0 và D21 bởi nhân viên không tham gia vào việc giám sát lâm sàng các động vật. Vào D0, liều 2 ml vaccin được dùng cho lợn khỏe mạnh vào trong hệ thống cơ của cổ bên phải bằng cách sử dụng kim tiêm và bơm tiêm vô trùng có kích cỡ thích hợp. Vào D21, quy trình là giống nhau ngoại trừ rằng việc tiêm được thực hiện vào bên trái của cổ. Số lô, liều lượng, số nhận dạng động vật và thời điểm dùng nguyên liệu vaccin được ghi lại vào Bản ghi xác nhận liều vaccin.

Trong quá trình chủng ngừa, các động vật được đánh giá hằng ngày bằng cách sử dụng biểu mẫu quan sát sức khỏe tổng quát. Cụ thể là, nếu tất cả các động vật là bình thường, N được nhập đối với trạng thái. Nếu lợn bất thường được phát hiện, A được nhập đối với trạng thái và số nhận dạng động vật cụ thể và sự bất thường được liệt kê. Vùng vị trí tiêm được giám sát đối với sự có mặt của chứng đỏ, sưng, nóng và đau (có mặt hoặc không có mặt) và kích thước (cm) trong ít nhất ba ngày sau mỗi lần chủng ngừa. Nếu các tổn thương là rõ ràng, chúng được giám sát cho đến khi mất đi.

Vào các ngày lấy máu, ba đến tám ml máu toàn phần tĩnh mạch được lấy bởi nhà nghiên cứu hoặc người được chỉ định thông qua tĩnh mạch chủ trên từ mỗi con lợn

bằng cách sử dụng kim tiêm VACUTAINER®, bơm tiêm VACUTAINER® có kích cỡ thích hợp (cả hai có bán trên thị trường từ Becton Dickinson and Company Corporation) và các ống tách huyết thanh (serum separator tube - SST) có kích cỡ thích hợp.

Các mẫu huyết thanh được giữ ở nhiệt độ 2-8°C cho đến khi thử nghiệm. Việc xử lý được hoàn thành trong vòng 48 giờ nhận. Các ống máu được ly tâm ở 1960 x g (19600 m/s²) trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Huyết thanh được tách ra khỏi cục máu đông bằng cách ly tâm và được gạn vào trong hai lọ làm lạnh cryo nắp có ren được đánh dấu bằng ít nhất là số nghiên cứu, ngày nghiên cứu, và ID của động vật. Các phần phân ước được bảo quản ở nhiệt độ -70°C±10°C. Các mẫu được bảo quản trong ít nhất là sáu tháng sau khi hoàn thành nghiên cứu này.

Các mẫu huyết thanh được chọn được thử nghiệm bằng thử nghiệm trung hòa virus sử dụng thể phân lập SVA NAC#20150909.

Tại thời điểm ngừng thử nghiệm, các động vật được gây mê sâu và lấy máu 1 x 250 ml chai ly tâm từ mỗi con vật. Động vật được làm chết nhẹ nhàng và vị trí tiêm được sờ nắn. Tất cả các động vật được làm cho theo AUP và các quy trình thao tác chuẩn của trung tâm nghiên cứu.

Lợn được coi là đơn vị thử nghiệm. Danh sách các con lợn sẵn sàng được sinh ra từ lợn nái số 9, 116, 787 và 895 (n=30) và từ lợn nái số 141 và 145 (n=6) được sử dụng để ngẫu nhiên hóa. Cụ thể là, các con lợn được gán số ngẫu nhiên (bằng cách sử dụng random.org). Các con lợn được phân loại theo lợn nái, sau đó, theo số ngẫu nhiên. Sự phân chia theo chuồng được gán số ngẫu nhiên (bằng cách sử dụng random.org). Sự phân chia theo chuồng sau đó được phân loại theo số ngẫu nhiên và được kết hợp với danh sách động vật.

Các phân tích thống kê và tổng kết dữ liệu được thực hiện bởi người giám sát nghiên cứu. Tất cả dữ liệu được nhập vào JMP® phiên bản 11.1.1 để phân tích. Danh sách dữ liệu và thống kê sơ lược theo nhóm điều trị được tạo ra.

Thử nghiệm trung hòa virus được phát triển nội tại được sử dụng để đo sự chuyển đổi huyết thanh ở các động vật sau khi chủng ngừa. Không có con vật nào có đáp ứng huyết thanh có thể phát hiện được trước khi chủng ngừa. Đến D35, tất cả các con vật đã được chủng ngừa (Nhóm 1) có đáp ứng có thể phát hiện được. Thử nghiệm được chạy ở tỷ lệ pha loãng 1:80 và các động vật được coi là dương tính hoặc âm tính. Xem bảng 3 dưới đây về tóm lược các kết quả SVA VN.

Bảng 3: Các kết quả SVA VN theo nhóm và ngày nghiên cứu

		Ngày nghiên cứu	
Nhóm	Mô tả	D0	D35
1	Sản phẩm vaccin mẫu bất hoạt SVA	0/11	11/11
2	Giả dược	0/9	0/9

Mục đích cơ bản của nghiên cứu này là đánh giá xem các con lợn thông thường có chuyển đổi huyết thanh với SVA sau khi chủng ngừa bằng vaccin SVA hay không.

Về vaccin SVA, 100% các con lợn được chủng ngừa bằng sản phẩm vaccin mẫu SVA bất hoạt có thể tạo ra đáp ứng kháng thể trung hòa. Kết luận, nghiên cứu này có thể thể hiện kỳ vọng hiệu quả hợp lý đối với vaccin SVA bất hoạt mẫu.

Ví dụ 2

Hai trình tự gen được sắp xếp trong vector pUCIDT-Amp (Công nghệ ADN tích hợp). Gen SVVP13C (SEQ ID NO:18) là trình tự nguyên thể của polyprotein P1 có chiều dài đầy đủ với các trình tự 2A và một phần 2B và 3B nối polyprotein P1 và proteaza tự phân cắt 3C. Gen SVVP13C-CO (SEQ ID NO: 20) là phiên bản được tối ưu hóa codon của cón trùng của SVVP13C với các trình tự P1, 2A và 2B được tối ưu hóa codon bằng cách sử dụng công cụ tối ưu hóa codon IDT trong khi 3B và 3C được giữ lại làm các trình tự nguyên thể. Cả hai gen có trình tự Kozak trước codon mở đầu, cũng như các vị trí cắt giới hạn BamHI và NotI lần lượt ở các đầu 5' và 3'. Các đoạn xen SVVP13C (SEQ ID NO:18) và SVVP13C-CO (SEQ ID NO: 20) được cắt từ pUCIDT-AMP-SVVP13C và pUCIDT-AMP-SVVP13C-COplasmid bằng cách phân cắt lần lượt bằng BamHI và NotI, và được cài vào trong vector pVL1393 (BD Biosciences). Xem Fig. 1 về thiết kế cấu trúc của các cấu trúc pVL1393 nguyên thể và được tối ưu hóa codon.

Sự khuếch đại PCR được thực hiện để khuếch đại trình tự SVVP1-His (SEQ ID NO:26) và SVVP1CO-His (SEQ ID NO:27) lần lượt từ pIDT-AMP-SVVP13C và pIDT-AMP-SVVP13C-CO bằng cách sử dụng các đoạn mồi mà được bổ sung trình tự mã hóa đối với nhãn 6X His trên đầu 3' của mỗi gen (SEQ ID NO: 34, 35, 36 và 37). Trình tự SVV3C (SEQ ID NO:30) được khuếch đại từ pIDT-AMP-SVVP13C bằng cách sử dụng các đoạn mồi để bổ sung vị trí 5' SpeI và vị trí 3' SacI (SEQ ID: 38 và 39). (Xem bảng 4 về các đoạn mồi).

Bảng 4. Các trình tự đoạn mồi đối với SVVP1-His-SVV3C và SVVP1CO-His-SVV3C

Đoạn mồi	Trình tự (5' - 3')	SEQ ID NO:
P3219012A (SVVP1 Fwd)	GGATCCGCCACCATGGGTAATGTTCA	34
P3219039A (SVVP1 His Rev)	GCGGCCGCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGCATC AGCATCTTTTGCTTGTAGCTGC	35
P3219012C (SVVP1-CO Fwd)	GGATCCGCCACCATGGGCAACG	36
P3219039B (SVVP1-CO His Rev)	GCGGCCGCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGCATA AGCATCTTCTGTTTATAGCTACGG	37
P3219012E (SVV3C Fwd)	ACTAGTATGCAGCCCAACGTGGACATGGGCTTT	38
P3219039C (SVV3C Rev)	GAGCTCTCATTGCATTGTAGCCAGAGGCTCACCGA	39

Bảng 5. Các trình tự đoạn mồi đối với SVVP13C VP3/VP1 và SVVP13CD

Đoạn mồi	Trình tự (5' - 3')	SEQ ID NO:
P3219165A (VP3/VP1 Fwd)	CTTCCTACGTGCCTCAGGGGGTTGACAACGCCGAGA CTGGG	40
P3219165B (VP3/VP1 Rev)	CCCAGTCTCGGCGTTGTCAACCCCCTGAGGCACGTA GGAAG	41
P3219166A (SVV3D Fwd)	TACAATGCAAGGACTGATGACTGAGCTAGAGCCTG	42
P3219166B (SVV3C Rev)	TCAGTCATCAGTCCTTGCATTGTAGCCAGAG	43
P3219166C (SVV3D Rev)	GCGGCCGCTCAGTCGAACAAGGCCCTCCATCT	44

Đoạn xen SVV3C (SEQ ID NO:30) được cài vào trong vị trí đa tạo dòng thứ hai (MCS2) của vector pORB-MCS1-sIRES-MCS2 (Công nghệ sinh học alen) bằng cách sử dụng các vị trí cắt giới hạn SpeI và SacI. Sau đó, SVVP1-His hoặc SVVP1CO-His được cài vào trong MCS1 của pORB-MCS1-sIRES-SVV3C sử dụng các vị trí cắt giới hạn BamHI và NotI lần lượt để tạo ra pORB-SVVP1-His-sIRES-SVV3C (SEQ ID NO:32) và pORB-SVVP1CO-His-sIRES-SVV3C (SEQ ID NO:33).

Các đoạn mồi được thiết kế để gây đột biến vị trí phân cắt VP3/VP1 (các nucleotit 1786-1797) của trình tự SVVP13C (SEQ ID NO:18) trong pUCIDT-AMP-

SVVP13C từ FH/ST thành PQ/GV (Xem bảng 5 trên đây về các đoạn môi, SEQ ID NO:40 và 41) bằng cách sử dụng Lightning Quik Site Directed Mutagenesis kit (Stratagene). Trình tự đã được gây đột biến, SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO: 22) được cắt từ pUCIDT-AMP-SVVP13C VP3/VP1 và được cài vào trong vector pVL1393 để tạo ra pVL1393-SVVP13C VP3/VP1. Cấu trúc bổ sung dung hợp trình tự mã hóa SVV3D (SEQ ID NO:45) với đầu 3' của trình tự SVVP13C (SEQ ID NO:18) bằng PCR kéo dài gối nhau (overlap extension PCR - OE-PCR) sử dụng các bộ đoạn môi gối nhau (SEQ ID NO: 34, 42, 43, và 44). Sản phẩm PCR thu được, SVVP13CD (SEQ ID NO: 24) được tách dòng vào trong pVL1393 bằng cách sử dụng các vị trí cắt giới hạn BamHI và NotI. (Xem Fig. 3 về các sơ đồ của các cấu trúc SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO: 22) và SVVP13CD (SEQ ID NO: 24)).

Các cấu trúc vỏ capsit SVV tái tổ hợp trong các plasmit dựa trên pVL1393 được đồng chuyển nạp với ADN baculovirut FlashBAC ULTRA (FBU) (Oxford Expression Technologies) vào trong các tế bào Sf9, còn các plasmit dựa trên pORB được đồng chuyển nạp với ADN baculovirut BaculoGold (BD Biosciences) vào trong các tế bào côn trùng Sf9 bằng cách sử dụng chất chuyển nạp ESCORT (Sigma Aldrich) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dịch nổi môi trường nuôi cấy tế bào từ các tế bào Sf9 đã được chuyển nạp được thu lại và được làm trong bằng cách ly tâm ở 1.000xg (10.000 m/s²) trong 5 phút để tạo hạt mảnh tế bào vụn. Dịch nổi đã được làm trong được thu lại, được lọc qua màng lọc 0,2 µM và được bảo quản dưới dạng sản phẩm thu hoạch chuyển nạp P1. Các tế bào côn trùng Sf9 được sử dụng để tạo ra sản phẩm dự trữ P2, và các sản phẩm dự trữ P2 sau đó được sử dụng để tạo ra sản phẩm khuếch đại P3 và P4 của các cấu trúc SVV để đánh giá sự biểu hiện protein trong các tế bào côn trùng SF+. Các tế bào SF+ bị nhiễm baculovirut được thu lại và được làm trong ở 10.000xg (100.000 m/s²) trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Các môi trường nuôi cấy của các tế bào SF+ bị nhiễm baculovirut được lấy mẫu hằng ngày để giám sát tổng số tế bào/ml, số tế bào có thể sống được/ml, tỷ lệ phần trăm khả năng sống và đường kính tế bào bằng phân tích Vi-Cell. Sản phẩm khuếch đại được thu lại khi khả năng sống $\leq 30\%$ khả năng sống hoặc khi số tế bào có thể sống được $\leq 1 \times 10^6$ tế bào/ml. Các mẫu một ml bổ sung hằng ngày được lấy để đánh giá sự biểu hiện protein khi sự nhiễm tiến triển và được xử lý như được mô tả trên đây. Các mẫu dịch nổi và hạt tế bào thu được được bảo quản ở nhiệt độ -70°C cho đến khi đánh giá.

Làm tan các hạt tế bào côn trùng để tách các phân đoạn hòa tan và không tan

Các mẫu môi trường nuôi cấy tế bào côn trùng SF+ được ly tâm để tạo hạt các tế bào sau đó môi trường được loại bỏ và các hạt tế bào được kết đông cho đến khi làm tan. Các hạt được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm gây tan chứa các thành phần sau: 20mM Tris, 1% Triton X-100, hỗn hợp chất ức chế proteaza đối với các protein được gắn nhãn His (10 µl/ml) và Benzonaza (250 đơn vị/ml) trong nước khử

ion có độ pH bằng 7,4. Dịch tan tế bào còn trùng đã được tạo huyền phù lại được lắc trong 10 giây, được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, được lắc một lần nữa trong 10 giây sau đó được ly tâm ở 19.090xg (190.900 m/s^2) trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C để tạo hạt các nguyên liệu không tan. Dịch tan hòa tan được hút bằng pipet các phân đoạn không tan và được bảo quản trong các ống ở nhiệt độ -70°C.

Tinh chế các protein vỏ capsit tái tổ hợp của SVV

Sản phẩm dịch nổi thu hoạch được chứa các protein vỏ capsit SVV tái tổ hợp đã được biểu hiện được lọc qua màng lọc 0,2 μM , được phân phối vào trong các ống siêu ly tâm, và được ly tâm ở 100.000xg ($1.000.000 \text{ m/s}^2$) trong hai giờ ở nhiệt độ 4°C để tạo hạt protein và các VLP có thể. Dịch nổi đã làm trong được gạn cẩn thận và nguyên liệu đã được tạo hạt được tạo huyền phù lại trong TBS và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C. Các gradien sucroza 10% - 60% không liên tục được sử dụng để tinh chế thêm protein vỏ capsit SVV tái tổ hợp đối với các cấu trúc tương ứng. Các nguyên liệu được tạo huyền phù lại tương ứng được bổ sung vào đỉnh của gradien và được ly tâm ở 100.000xg ($1.000.000 \text{ m/s}^2$) trong hai giờ ở nhiệt độ 4°C. Các phân đoạn từ các gradien sucroza được thu bằng nhau vào trong các ống (với phân đoạn 1 bắt đầu ở đỉnh của bề mặt gradien) và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C.

SDS-PAGE & Western

SDS-PAGE được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống điện di NuPAGE và gel Bis-Tris MES mini 4-12%. Các mẫu được tách trong các điều kiện khử bằng cách sử dụng DTT 0,05M ở 175V trong thời gian thích hợp. Các gel được nhuộm đối với protein toàn phần bằng cách sử dụng thiết bị nhuộm protein eStain 2.0 hoặc được chuyển sang màng nitroxenluloza bằng cách sử dụng hệ thống iBlot để thẩm tách Western. Thẩm tách Western được thực hiện với các kháng thể đa dòng của thử kháng peptit SVV (kháng VP1-2, kháng VP2-2, và kháng VP3-1, các tỷ lệ pha loãng thay đổi) và kháng thể thứ cấp được đánh dấu bằng peroxidaza của dê kháng thử (1:500) của Snap ID Protein Detection System(EMD Millipore), sử dụng kháng nguyên baculovirut đối chứng âm tính trong chất pha loãng kháng thể, và được làm hiện bằng cách sử dụng cơ chất peroxidaza màng TMB.

Thẩm tách và cô các protein vỏ capsit tái tổ hợp SVV đã tinh chế

Các phân đoạn gradien sucroza chứa protein tái tổ hợp như được xác định bằng cách thẩm tách Western được gộp lại cùng nhau và được phân phối vào trong băng thẩm tách màng xenluloza 10.000 MWCO hoặc 50.000 MWCO. Băng thẩm tách được đặt trong 3,5 l TBS với thanh khuấy từ, được đập, và được đặt lên tám khuấy ở nhiệt độ 4°C trong ít nhất 6 giờ. Băng thẩm tách sau đó được đặt vào trong cốc có mở mới chứa 3,5 l TBS, và được thẩm tách tiếp kết hợp khuấy qua đêm hoặc lâu hơn. Mẫu này được lấy ra khỏi băng thẩm tách và được cô, nếu cần, tùy thuộc vào thể tích của mẫu

được thẩm tách. Việc cô được thực hiện bằng cách sử dụng bộ lọc loại trừ theo kích cỡ và ly tâm theo hướng dẫn của nhà sản xuất cho đến khi đạt được thể tích mẫu mong muốn.

Tạo ảnh bằng kính hiển vi điện tử (Electron Microscope - EM)

Các mẫu protein vỏ capsit SVV tái tổ hợp đã được thẩm tách và được tinh chế theo gradien sucroza được đánh giá bằng kính hiển vi điện tử (EM) truyền qua ở bộ phận USDA NADC để hiển ảnh của các VLP. Kích cỡ được kỳ vọng của vỏ capsit của virus nhị thập diện đối với SVV nguyên thể có đường kính xấp xỉ 27nm.

Kết quả và bàn luận

Polyprotein SVV P1 nguyên thể (SEQ ID NO:19, các axit amin 1 - 859) được xử lý bằng proteaza tự phân cắt để tạo ra các protein tiểu đơn vị vỏ capsit của virus riêng rẽ, VP1-VP4. Các cấu trúc baculovirus SVV được mô tả trong sáng chế được thiết kế theo cách tương tự như cách được sử dụng đối với các cấu trúc baculovirus FMDV sử dụng việc tự phân cắt của polyprotein được biểu hiện thành các tiểu đơn vị protein riêng rẽ để tạo ra capsit rỗng hoặc VLP. Các cấu trúc mã hóa polyprotein SVV P1 có chiều dài đầy đủ, 2A, một phần 2B và 3B, và 3C (SEQ ID NO:18) được tạo ra với trình tự mã hóa nguyên thể hoặc với các trình tự P1, 2A và 2B được tối ưu hóa codon (SEQ ID NO:20) đối với các tế bào côn trùng. Nghiên cứu trước đây với các cấu trúc baculovirus FMDV dựa trên pVL1393 tương tự khám phá ra độc tính tế bào SF+ được cho là do sự biểu hiện 3C. Mỗi quan tâm liên quan đến độc tính SVV 3C tiềm tàng được hướng đến cũng bằng cách tạo ra các cấu trúc baculovirus dựa trên pORB để đánh giá. Các cấu trúc dựa trên pORB sử dụng vị trí xâm nhập ribosom nội tại (WSSV sIRES) (SEQ ID NO:32, các axit nucleic 2647-2826) cho phép khởi đầu dịch mã ARN thông tin độc lập với mũ, mà khác với sự dịch mã phụ thuộc mũ 5' của trình tự liền kề nhất với đầu 3' của trình tự khởi động polyhedrin. Một vài nghiên cứu đã thể hiện rằng việc sử dụng sIRES, như sIRES từ WSSV, thường dẫn đến mức độ biểu hiện protein giảm của trình tự được dịch mã được đặt sau sIRES. Trong ngữ cảnh của các cấu trúc baculovirus SVV được mô tả (SEQ ID NO:32 và 33), việc sử dụng sIRES có thể làm giảm mức độ biểu hiện của proteaza tự phân cắt SVV 3C, điều này có thể làm giảm các vấn đề về độc tính 3C mà không làm giảm sự biểu hiện của SVVP1. Các cấu trúc dựa trên pORB và dựa trên pVL1393 là tương tự ở chỗ chúng đều sử dụng trình tự SVVP1 giống nhau và bao gồm nhãn 6x-His đầu tận cùng C. Tuy nhiên, sự khác biệt then chốt giữa các cấu trúc dựa trên pORB hoặc pVL1393 là ở chỗ các cấu trúc dựa trên pORB đặt trình tự proteaza SVV3C đằng sau vị trí sIRES. Sau khi đánh giá các tập hợp cấu trúc ban đầu này, thêm hai cấu trúc được tạo ra thay đổi trình tự ADN SVV ban đầu. Một cấu trúc cải biến trình tự vị trí phân cắt VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) và cấu trúc kia kết hợp thêm trình tự ADN SVV3D ở cuối của trình

tự SVV3C (SEQ ID NO:24). Tất cả các cấu trúc được đánh giá về sự biểu hiện của các tiểu đơn vị vỏ capsit cũng như về việc tạo ra các VLP.

Sự biểu hiện của các protein vỏ capsit SVV trong các tế bào côn trùng bị nhiễm baculovirut

Các cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) và BaculoFBU/SVVP13C-CO (SEQ ID NO:20) được sử dụng để gây nhiễm các tế bào SF+ với các mẫu lấy được để đánh giá sự biểu hiện của các protein vỏ capsit SVV. Các dải protein có kích cỡ kỳ vọng đối với các tiểu đơn vị vỏ capsit VP1 (SEQ ID NO:19, các axit amin 596 - 859), VP2 (SEQ ID NO:19, các axit amin 73 - 356) và VP3 (SEQ ID NO:19, các axit amin 357 - 595) được phát hiện bằng cách thấm tách Western với các kháng thể đặc hiệu tiểu đơn vị kháng SVV P1 trong dịch nổi từ các tế bào côn trùng bị nhiễm baculovirut, mà tương tự về kích cỡ với các protein vỏ capsit SVV nguyên thể (Fig.4). Thú vị là, dải protein bổ sung có kích cỡ ~55kDa được phát hiện trong phát hiện trong các thử nghiệm thấm tách Western alpha-SVV VP1 và alpha-SVV VP3. Dải có kích cỡ ~55kDa không được phát hiện trong mẫu kháng nguyên SVV nguyên thể hoặc đối chứng âm tính (Fig. 4). Sự có mặt của protein bổ sung có kích cỡ ~55kDa gợi ý rằng nó có thể bao gồm sản phẩm protein VP3-VP1 chưa được phân cắt.

Fig. 4 cũng đưa ra so sánh các mức độ biểu hiện protein vỏ capsit SVV giữa các trình tự ADN SVV (A) nguyên thể (SEQ ID NO:18) và (B) được tối ưu hóa codon (SEQ ID NO:20) trong các tế bào SF+ bị nhiễm baculovirut. Dựa trên các thấm tách Western này, không có sự khác biệt rõ rệt về các mức độ biểu hiện protein vỏ capsit SVV giữa BaculoFBU/SVVP13C-CO được tối ưu hóa codon (SEQ ID NO:20) và BaculoFBU/SVVP13C ban đầu, nguyên thể (SEQ ID NO:18), do đó chỉ cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) được đánh giá tiếp. Tập hợp cấu trúc thứ hai với proteaza 3C được đặt sau sIRES không tạo ra các protein tiểu đơn vị vỏ capsit SVV có thể phát hiện được trong quá trình nhiễm của các tế bào côn trùng SF+. Không chỉ các cấu trúc sIRES không tạo ra các mức có thể phát hiện được của các protein tiểu đơn vị vỏ capsit SVV, mà còn không quan sát thấy các vấn đề tính độc tế bào SF+. Do đó, các cấu trúc sIRES không được đánh giá tiếp. Dựa trên các quan sát tổng thể này, sản phẩm dịch nổi thu hoạch được đối với các tế bào côn trùng SF+ bị nhiễm BaculoFBU/ SVVP13C là cấu trúc hứa hẹn nhất để chuyển tiếp để tinh chế theo gradien sucroza và đánh giá sự có mặt của các VLP.

Để xác định khả năng di chuyển kỳ vọng của các protein vỏ capsit SVV thu được từ BaculoFBU/SVVP13C trong gradien sucroza, virut SVV nguyên thể đã tạo hạt được tách ra trên gradien sucroza và được phân tích bằng cách thấm tách Western (Fig. 5A). Phần lớn các protein tiểu đơn vị SVV nguyên thể được phát hiện ở các phân

đoạn 5 và 6 sau khi tinh chế theo gradien sucroza đối với SVV nguyên thể. Đã thấy trước rằng nếu các VLP được tạo ra trong các tế bào SF+ bị nhiễm baculovirut thì chúng sẽ có mặt trong khoảng tương tự hoặc cao hơn một chút của các phân đoạn gradien thu được.

Sản phẩm dịch nổi thu hoạch được từ cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C cũng được xử lý để tinh chế theo gradien sucroza. Thẩm tách Western của các phân đoạn gradien sucroza chỉ phát hiện được một phần nhỏ của protein vỏ capsit SVV VP2 tái tổ hợp trong một phân đoạn sucroza (Fig. 5B). VP1 và VP3 không được phát hiện trong các phân đoạn sucroza, mặc dù dải protein mờ nhạt ở ~55kDa, được cho là VP3-VP1 chưa được phân cắt, được phát hiện trong toàn bộ các phân đoạn sucroza bằng cách thẩm tách Western α -SVV VP1. Không phát hiện thấy các protein vỏ capsit SVV tái tổ hợp trong các phân đoạn 5 và 6 ngược lại phát hiện thấy các protein được kỳ vọng từ SVV nguyên thể. Các kết quả này gợi ý rằng các protein tiểu đơn vị vỏ capsit được biểu hiện trong các tế bào côn trùng bị nhiễm BaculoFBU/SVVP13C không tạo ra các VLP.

Mặc dù BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) tạo ra các protein vỏ capsit SVV tái tổ hợp, đã phát hiện được các kháng thể α -SVV dưới dạng các protein tiểu đơn vị, các VLP không quan sát được. Các protein tiểu đơn vị vỏ capsit có kích cỡ tương tự khi được so sánh với các protein virut SVV nguyên thể, nhưng một vài dải protein khác cũng được phát hiện trong các tế bào SF+bị nhiễm baculovirut, bao gồm dải protein ở ~55kDa trong thẩm tách Western α -SVV VP1 và α -SVV VP3, gợi ý sản phẩm protein VP3-VP1 chưa được phân cắt không có mặt trong virut SVV nguyên thể. Điều này có thể là chỉ thị về vấn đề với sự phân cắt và tách có hiệu quả của các tiểu đơn vị VP3-VP1, các tiểu đơn vị này có thể cản trở việc tạo ra VLP trong các tế bào côn trùng bị nhiễm baculovirut.

Đánh giá các cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C được cải biến

Để khảo sát khả năng của các protein tiểu đơn vị vỏ capsit SVV VP1 và VP3 không tách hoàn toàn, hai cấu trúc mới được thiết kế dựa trên các tài liệu công bố trước đây. Công bố 2008 của Hales và các đồng tác giả chỉ ra rằng vị trí phân cắt SVV P1 VP3/VP1, FH/ST, là không điển hình của các picornavirut bao gồm giống liên quan chặt chẽ nhất đến SVV, Cardiovirut. Khi so sánh, vị trí phân cắt điển hình của PQ/GV được bảo toàn trong nhiều picornavirut đã biết. Do đó, đột biến của vị trí phân cắt VP3/VP1 thành trình tự phân cắt picornavirut điển hình có thể tăng cường sự phân cắt của các tiểu đơn vị vỏ capsit VP3 và VP1. Cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) được gây đột biến để chứa trình tự PQ/GV ở mặt tiếp giáp VP3/VP1 thu được cấu trúc được gọi là BaculoFBU/ SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22). Cấu trúc mới này được sử dụng để gây nhiễm các tế bào SF+ và được đánh giá trong các

đánh giá sự biểu hiện protein theo cách tương tự liên quan đến sự biểu hiện protein của cấu trúc BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18). Phân tích thẩm tách Western của các mẫu sản phẩm dịch nổi thu hoạch được từ BaculoFBU/ SVVP13C VP3/VP1 sử dụng các kháng thể alpha-SVV VP1 hoặc alpha-SVV VP3 phát hiện được sản phẩm protein VP3-VP1 chưa được phân cắt giả định và các tiểu đơn vị riêng rẽ của các dải VP3 hoặc VP1 theo cùng tỷ lệ như quan sát được từ BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) (Fig. 6). Dải protein ở chiều dài đầy đủ được kỳ vọng của polyprotein SVV P1, ~95kDa, cũng được phát hiện trong dịch nổi thu hoạch được của BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1.

Ngoài ra, đánh giá thẩm tách Western của các phân đoạn gradien sucroza của dịch nổi thu hoạch được (Fig. 7) là tương đương với các kết quả của BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18). Thẩm tách Western α -SVV VP2 phát hiện được protein vỏ capsit SVV VP2 tái tổ hợp trong toàn bộ các phân đoạn sucroza với phần lớn ở các phân đoạn một và chín. Các protein VP1 và VP3 tiểu đơn vị không được phát hiện trong các phân đoạn sucroza, mặc dù dải protein ở ~55kDa được phát hiện trong toàn bộ các phân đoạn sucroza của α -VP1 Western và trong các phân đoạn sucroza một và chín của α -VP3 Western mà có thể là các protein chưa được phân cắt VP3-VP1. Tất cả ba Western có một vài dải protein được phát hiện trong phân đoạn sucroza cuối cùng mà xuất hiện tương tự như mẫu ban đầu của gradien sucroza. Điều này gợi ý các protein vỏ capsit SVV có thể kết tập và tạo hạt ở đáy của gradien. Các protein vỏ capsit không được phát hiện ở phân đoạn cuối của Western gradien sucroza BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) trên Fig. 5b, nhưng được quan sát thấy trong các đánh giá trước (NB 3219-123). Từ các đánh giá Western này, dường như rằng đột biến của trình tự phân cắt từ FH/ST thành PQ/GV không có tác dụng trên sự có mặt của dải ~55kDa được cho là VP3-VP1 chưa được phân cắt. So sánh với cấu trúc ban đầu, không phát hiện thấy sự tăng về lượng của protein VP3 và VP1 tiểu đơn vị và không quan sát thấy sự tạo ra VLP.

Các giống khác trong picornavirut bao gồm các enterovirut và aphthovirut đã thể hiện sự phân cắt hiệu quả hơn của VP3-VP1 khi có 3CD proteaza trong virut nguyên thể; do đó, cấu trúc Senecavirut thứ hai, BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24), được thiết kế. BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) được biểu hiện trong các tế bào SF+ và sản phẩm dịch nổi thu hoạch được được đánh giá bằng cách thẩm tách Western (Fig. 8). Các kết quả tương đương với các đánh giá VLP trước được quan sát, với sự phát hiện các tiểu đơn vị VP1, VP2 và VP3 cũng như protein VP3-VP1 chưa phân cắt bị nghi ngờ có kích cỡ ~55kDa trong thẩm tách Western α -SVV VP1 và α -SVV VP3.

Ngược lại với các đánh giá sự biểu hiện protein SVV với các cấu trúc baculovirut SVV khác, các đánh giá thẩm tách Western của các phân đoạn sucroza đối

với BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) thể hiện các protein tiểu đơn vị vỏ capsit SVV VP1, VP2 và VP3 monome có mặt trong các phân đoạn sucroza 1 và 2 với VP1 và VP2 được phát hiện trong toàn bộ các phân đoạn sucroza. Dải protein ~55kDa có mặt trong các thấm tách Western α -SVV VP1 và α -SVV VP3 trong các phân đoạn sucroza 1 và 2, nhưng không có trong mẫu đối chứng âm tính hoặc thấm tách Western α -SVV VP2 (Fig. 9). Tương tự như các đánh giá phân đoạn sucroza BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22), phần lớn các protein vỏ capsit SVV được kết tụ và tạo hạt ở đáy của gradien sucroza đối với BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24). Tuy nhiên, sự phát hiện của các protein tiểu đơn vị SVV VP1 và VP2 trong toàn bộ các phân đoạn thu được từ cấu trúc tế bào SF+bị nhiễm BaculoFBU/SVVP13CD gợi ý khả năng tạo ra VLP.

Mặc dù các kết quả không rõ ràng từ các đánh giá gradien sucroza của mỗi cấu trúc, các phân đoạn được kỳ vọng chứa các VLP được đánh giá bằng kính hiển vi điện tử (electron microscopy - EM) ở USDA NADC. Các phân đoạn sucroza được gộp lại từ các sản phẩm dịch nổi thu hoạch được BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18), BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) và BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) được thấm tách trong TBS và được cô thành chế phẩm để tạo ảnh EM. Các mẫu có nền cao làm cho khó thể hiện một cách rõ ràng các VLP bằng cách nhuộm âm tính EM. Một số dạng hình cầu được thấy rải rác trong các phân đoạn sucroza được gộp lại BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) và BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) mà tương tự về kích cỡ với các VLP SVV được kỳ vọng, nhưng chúng không đủ trong toàn bộ mẫu để xác nhận sự có mặt của các VLP.

Các protein SVV tái tổ hợp được biểu hiện bên trong các tế bào côn trùng SF+

Một khả năng liên quan đến tại sao các protein vỏ capsit virus SVV tái tổ hợp riêng rẽ được phát hiện trong dịch nổi, nhưng dường như không tạo ra các VLP là ở chỗ các VLP có thể phân ly trong thời gian ngắn sau khi giải phóng vào trong dịch nổi do độ pH thấp của môi trường tế bào côn trùng. Để kiểm tra giả thuyết này, các mẫu hạt tế bào từ ngày 3, khi khả năng sống của các tế bào vẫn tương đối cao, bị nhiễm BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18), BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) và BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) được làm tan trong dung dịch đệm có độ pH sinh lý để thu được phân đoạn protein hòa tan để đánh giá các protein tiểu đơn vị SVV tái tổ hợp bằng cách thấm tách Western (Fig. 10). Như có thể thấy với các mẫu sản phẩm dịch nổi thu hoạch được của các cấu trúc baculo SVV, có các mức có thể phát hiện được của các protein vỏ capsit tiểu đơn vị VP1, VP2 và VP3 trong các phân đoạn hòa tan ngày 3. Dải ~55kDa bị nghi ngờ là các protein VP3-VP1 chưa được phân cắt cũng được phát hiện trong các Western α -SVV VP1 và α -SVV VP3 trong các dải mẫu SVV baculo như quan sát được trên đây. Các mẫu phân đoạn

hòa tan ngày 3 được tinh chế theo gradien sucroza và được đánh giá bằng thẩm tách Western để quan sát xem các VLP có có mặt trong các tế bào trước khi làm tan hay không (Fig 11).

Các phân đoạn sucroza từ các phân đoạn hòa tan ngày 3 có các kết quả tương đương như có thể thấy với các phân đoạn sucroza của sản phẩm dịch nổi thu hoạch từ các tế bào côn trùng bị nhiễm BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18), BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) và BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) tương ứng. Các dải protein được kỳ vọng là các protein vỏ capsit SVV được phát hiện chủ yếu trong các phân đoạn một và hai và/hoặc được tạo hạt xuống đáy gợi ý các protein tiểu đơn vị SVV bên trong các tế bào côn trùng không tạo ra các VLP trước khi làm tan tế bào. EM được thực hiện trên các phân đoạn sucroza được gộp lại của mẫu hòa tan ngày 3 BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) với không có VLP được quan sát thấy đối với mẫu này. Các phân đoạn sucroza hòa tan ngày 3 BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18) và BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) không được đánh giá bằng EM.

Kết luận

Mặc dù đã xác định được rằng các protein vỏ capsit virus SVV tái tổ hợp VP1, VP2 và VP3 được biểu hiện đến mức độ nhất định dưới dạng các protein được phân cắt hoàn toàn, chúng không dẫn đến việc tạo ra VLP dựa trên sự tinh chế theo gradien sucroza và tạo ảnh EM. Trong các đánh giá thẩm tách Western của các phân đoạn gradien sucroza, các protein vỏ capsit SVV tái tổ hợp được phát hiện trong vài phân đoạn đầu và/hoặc trong các phân đoạn cuối của gradien. Các kết quả này gợi ý rằng các protein không lắp ráp thành các VLP, mà còn lại dưới dạng các monome không được liên kết hoặc tạo ra các kết tụ lớn chỉ thị cho các protein được gấp cuộn sai hoặc được lắp ráp sai. Kính hiển vi điện tử hỗ trợ cho các kết quả này do các VLP không được phát hiện trong các phân đoạn sucroza được gộp lại mà chứa các protein tiểu đơn vị vỏ capsit SVV.

Ví dụ 3

Nghiên cứu này sử dụng các động vật thông thường để xác định tính khả thi sơ bộ của việc gây ra đáp ứng huyết thanh sau khi dùng vaccin. Mục đích chính của nghiên cứu này là đánh giá xem việc dùng các sản phẩm vaccin mẫu BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18), BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) và BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24) có dẫn đến sự chuyển đổi huyết thanh ở lợn thông thường hay không.

Bốn mươi con lợn được ngẫu nhiên hóa vào bốn nhóm như được thể hiện trong bảng 1. Xem bảng 6 dưới đây về mô tả nhóm và cơ cấu nhốt. Vào D0, lợn được dùng liều trong cơ 2 ml của sản phẩm vaccin mẫu hoặc giả dược. Vào D21, các động vật

nhận lần dùng tăng cường của sản phẩm vaccin mẫu hoặc giả dược. Máu được lấy từ tất cả các con lợn trước lần dùng điều trị ở mỗi lần chủng ngừa (D0 và D21) và vào D35. Các nhóm nhỏ của các mẫu huyết thanh được thử nghiệm về bằng chứng của sự chuyển đổi huyết thanh với SVA. Các quan sát về sức khỏe tổng quát được ghi lại trong toàn bộ nghiên cứu. Các vị trí tiêm được quan sát về các phản ứng trong ít nhất ba ngày sau khi dùng vaccin. Các động vật được làm chết nhẹ nhàng một cách nhân đạo ở cuối thử nghiệm. Xem bảng 7 về lịch trình của các sự kiện then chốt và việc lấy mẫu.

Bảng 6: Thiết kế nghiên cứu

Nhóm	n	Điều trị bằng vaccin	Liều/đường dùng
1	10	BaculoFBU/SVVP13C (SEQ ID NO:18); đã được bất hoạt bằng 5-10mM BEI; được bổ sung tá chất bằng 12,5% EMULSIGEN®D)	2 ml/IM
2	10	BaculoFBU/SVVP13C VP3/VP1 (SEQ ID NO:22) đã được bất hoạt bằng 5-10mM BEI; được bổ sung tá chất bằng 12,5% EMULSIGEN®D)	2 ml/IM
3	10	BaculoFBU/SVVP13CD (SEQ ID NO:24); đã được bất hoạt bằng 5-10mM BEI; được bổ sung tá chất bằng 12,5% EMULSIGEN®D)	2 ml/IM
4	10	Giả dược (BaculoFBU/rỗng); đã được bất hoạt bằng 5-10mM BEI; được bổ sung tá chất bằng 12,5% EMULSIGEN®D)	2 ml/IM

Bảng 7. Lịch trình của các sự kiện then chốt và việc lấy mẫu.

Ngày nghiên cứu	Sự kiện trong nghiên cứu
D-3	Lấy máu từ các con vật
D-1	Chuyển các con vật từ nghiên cứu
D0	- Chủng ngừa #1 -Các quan sát vị trí tiêm trong ba ngày sau khi chủng ngừa -Lấy máu từ các động vật
D14	-Lấy máu từ các động vật
D21	- Chủng ngừa #2

	-Lấy máu từ các động vật -Các quan sát vị trí tiêm trong ba ngày sau khi chủng ngừa*
D0-D34	Các quan sát sức khỏe tổng quát (1x hằng ngày)
D34	-Mổ tử thi -Lấy máu lần cuối (1 x chai 250 ml) từ tất cả các động vật

*Lưu ý rằng các quan sát được tiếp tục cho đến khi các phản ứng mất đi

Để tránh thiên lệch, các lần điều trị được dùng vào D0 và D21 bởi nhân viên không tham gia vào việc giám sát lâm sàng các động vật. Vào D0, liều 2 ml vaccin được dùng cho lợn khỏe mạnh vào trong hệ thống cơ của cổ bên phải bằng cách sử dụng kim tiêm và bơm tiêm vô trùng có kích cỡ thích hợp. Vào D21, quy trình là giống nhau ngoại trừ rằng việc tiêm được thực hiện vào bên trái của cổ. Số lô, liều lượng, số nhận dạng động vật và thời điểm dùng nguyên liệu vaccin được ghi lại vào Bản ghi xác nhận liều vaccin.

Trong quá trình chủng ngừa, các động vật được đánh giá hằng ngày bằng cách sử dụng biểu mẫu quan sát sức khỏe tổng quát. Cụ thể là, nếu tất cả các động vật là bình thường, N được nhập đối với trạng thái. Nếu lợn bất thường được phát hiện, A được nhập đối với trạng thái và số nhận dạng động vật cụ thể và sự bất thường được liệt kê. Vùng vị trí tiêm được giám sát đối với sự có mặt của sưng đỏ, sưng, nóng và đau (có mặt hoặc không có mặt) và kích thước (cm) trong ít nhất ba ngày sau mỗi lần chủng ngừa. Nếu các tổn thương là rõ ràng, chúng được giám sát cho đến khi mất đi.

Vào các ngày lấy máu, ba đến tám ml máu toàn phần tĩnh mạch được lấy bởi nhà nghiên cứu hoặc người được chỉ định thông qua tĩnh mạch chủ trên từ mỗi con lợn bằng cách sử dụng kim tiêm VACUTAINER®, bơm tiêm VACUTAINER® có kích cỡ thích hợp (cả hai có bán trên thị trường từ Becton Dickinson and Company Corporation) và các ống tách huyết thanh (serum separator tube - SST) có kích cỡ thích hợp.

Các mẫu huyết thanh được giữ ở nhiệt độ 2-8°C cho đến khi thử nghiệm. Việc xử lý được hoàn thành trong vòng 48 giờ nhận. Các ống máu được ly tâm ở 1960 x g (19600 m/s²) trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Huyết thanh được tách ra khỏi cục máu đông bằng cách ly tâm và được gạn vào trong hai lọ làm lạnh cryo nắp có ren được đánh dấu bằng ít nhất là số nghiên cứu, ngày nghiên cứu, và ID của động vật. Các phần phân ước được bảo quản ở nhiệt độ -70°C±10°C. Các mẫu được bảo quản trong ít nhất là sáu tháng sau khi hoàn thành nghiên cứu này.

Ví dụ 4

Nghiên cứu này sử dụng các động vật thông thường để đánh giá hiệu quả của vaccin Senecavirut A hai liều, đã được bất hoạt, virus nguyên vẹn chống lại thử thách khác loại với thể phân lập trên khu nuôi Senecavirut A khác loại. Tổng số 25 con lợn được sử dụng cho nghiên cứu này. Các động vật được ngẫu nhiên hóa vào trong hai nhóm điều trị. Vào D0, mười ba con lợn trong nhóm SVA-Vx được gây nhiễm trong cơ (intramuscularly - IM) bằng vaccin Senecavirut A, đã được bất hoạt, virus nguyên vẹn, trong khi mười hai con lợn còn lại trong nhóm dùng giả được nhận sản phẩm đối chứng. Vào D14, vaccin nhắc lại được dùng trong cơ cho tất cả các con lợn bằng cách sử dụng vật liệu thích hợp. Vào D35, tất cả các con lợn được thử thách bằng tổng thể tích là 5mL (2mL qua đường miệng và 3mL dùng trong mũi) của 8,36 log TCID50/liều thể phân lập trên khu nuôi Senecavirut A khác loại (sản phẩm virus thu hoạch được). Tất cả các con lợn được nhốt lẫn nhau trong một chuồng. Lợn được giám sát hằng ngày về sức khỏe tổng quát từ D0 đến D33. Từ D34 đến D49, lợn được giám sát hằng ngày về các dấu hiệu lâm sàng liên quan đến sự nhiễm SVA. Máu và nhiệt độ trực tràng được lấy một cách định kỳ trong toàn bộ nghiên cứu. Tất cả các động vật được mổ tử thi vào D49 (14 ngày sau thử thách). Xem bảng 8 về tóm tắt thiết kế thử nghiệm.

Bảng 8. Thiết kế nghiên cứu

Nhóm	n	Chuồng	Vaccin (D0, D14)	Thử thách (D35)	Ngừng thử nghiệm
SVA-Vx	13	316	Vaccin Senecavirut A, đã được bất hoạt, virus nguyên vẹn	liều 8,36 log TCID50/5ml; thể phân lập trên khu nuôi Senecavirut A khác loại	D49
Giả được	12	316	Giả được	(sản phẩm virus thu hoạch được)	

Xem bảng 9 dưới đây về tóm tắt công thức bào chế vaccin và sản phẩm đối chứng. Môi trường nuôi cấy thường quy và *Mycoplasma sp.* PCR được thực hiện trên nguyên liệu vaccin; không có sự sinh trưởng (kì khí hoặc hiếu khí trên thạch máu) hoặc sự nhiễm ADN mycoplasma được phát hiện. Các vaccin được dùng vào D0, trong cơ vào bên phải của cổ, ở giữa của gốc tai và mỏm vai, bằng cách sử dụng kim tiêm và bơm tiêm vô trùng có kích cỡ thích hợp. Vào D14, vaccin được dùng vào cùng vị trí như được mô tả trên đây nhưng vào bên trái của cổ. Tất cả các nhóm được nhận liều 2 ml.

Bảng 9. Vaccin và đối chứng

Nhóm	Điều trị
SVA-Vx	Senecavirut A; pre-MSV; được lọc qua màng 0,2µm; hiệu giá trước bất hoạt = 7,71 log TCID ₅₀ /ml; được bất hoạt bằng 10mM BEI + 0,2% formaldehyt; được trung hòa bằng natri bisulfít và natri thiosulfat; được bổ sung tá chất bằng 12,5% Emulsigen D; Lot#3423-022.
Giả được	Môi trường bị nhiễm giả; được bất hoạt bằng 10mM BEI + 0,2% formaldehyt; được trung hòa bằng natri bisulfít và natri thiosulfat; được bổ sung tá chất bằng 12,5% Emulsigen D; Lot#3423-023.

Dựa trên các báo cáo từ các trường hợp trên khu nuôi và các tài liệu công bố trước đây, các động vật được giám sát về sự què quặt, các tổn thương móng, và sự có mặt của các mụn nước. Nếu động vật có sự bất thường lâm sàng bất kỳ trong toàn bộ nghiên cứu, nó được coi là bị ảnh hưởng. Bảng 10 báo cáo tần suất của các động vật bị ảnh hưởng theo nhóm. Ước lượng phân đoạn phòng ngừa 0,322 (0,004, 0,539; CI 95%) cho thấy việc chủng ngừa làm giảm số lượng động vật bị ảnh hưởng. Phân tích phân đoạn được giảm cũng được thực hiện trên số ngày động vật biểu hiện dấu hiệu lâm sàng bất thường. Ước lượng phân đoạn được giảm là 0,710 (0,333, 0,935; CI 95%) cho thấy việc chủng ngừa làm giảm số ngày động vật được coi là bị ảnh hưởng.

Bảng 10. Sự phân bố tần suất sự có mặt/vắng mặt của các dấu hiệu lâm sàng theo nhóm trong pha thử thách

Nhóm	Bị ảnh hưởng?*				Tổng số n
	Không		Có		
	N	%	N	%	
SVA-V _x	4	31	9	69	13
Giả được	0	0	11	100	11 [†]

*Bị ảnh hưởng = dấu hiệu lâm sàng được quan sát ít nhất một lần trong suốt nghiên cứu

[†]Động vật #648 được loại trừ khỏi phân tích

Nhiệt độ trực tràng được lấy trong giai đoạn thử thách; nhiệt độ trực tràng trung bình bình phương tối thiểu theo ngày nghiên cứu và nhóm được thể hiện trên Fig. 12. Sự chủng ngừa dẫn đến nhiệt độ thấp hơn một cách đáng kể ở D40 và 42.

Các mẫu huyết thanh từ D0, 14, 35, và 49 được đánh giá bằng thử nghiệm trung hòa virus. Trung bình nhân hiệu giá theo nhóm và ngày nghiên cứu được thể

hiện trong bảng 11. Sau hai liều vacxin, 13/13 (100%) động vật có hiệu giá trung hòa lớn hơn 400.

Bảng 11. Các số liệu thống kê tóm tắt đối với các hiệu giá trung hòa virus theo ngày nghiên cứu và nhóm. Các trị số <40 được báo cáo là 20; các trị số >2560 được thiết đặt đến 2560.

Nhóm	Ngày nghiên cứu	n	Trung bình nhân	Min	Max	% động vật dương tính (>40)
SVA-Vx	0	13	20,00	20	20	0,00
	14	13	68,17	20	160	69,23
	35	13	440,64	80	1280	100,00
	49	13	640,76	80	2560	100,00
Giả được	0	12	20,00	20	20	0,00
	14	12	20,00	20	20	0,00
	35	12	21,19	20	40	0,00
	49	11	2256,9	640	2560	100,00

Sự có mặt của ARN virus trong huyết thanh được phát hiện bằng thử nghiệm qRT-PCR. Fig. 13 thể hiện các lượng trung vị nhóm ($\log_{10}$ bản sao hệ gen/ml) của SVA ARN trong huyết thanh. SVA ARN không được phát hiện ở các động vật được chủng ngừa ở thời điểm bất kỳ trong suốt nghiên cứu. Khi so sánh, virus huyết được phát hiện trong nhóm dùng giả được từ D36 đến D42.

Kết luận, sự chủng ngừa bằng hai liều vacxin Senecavirus A, đã được bất hoạt, virus nguyên vẹn, dẫn đến sự giảm hoàn toàn của virus huyết, mức giảm có ý nghĩa thống kê về các dấu hiệu lâm sàng (PF= 0,322; CI 95% = 0,004, 0,539), và lớn hơn bốn lần hiệu giá trung hòa virus ở 13/13 động vật được chủng ngừa trước thử thách.

Tất cả các chế phẩm và các phương pháp được bộc lộ và được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được tạo ra và được thực hiện mà không cần thử nghiệm bất thường khi xem xét sáng chế. Trong khi các chế phẩm và các phương pháp của sáng chế đã được mô tả theo các phương án được ưu tiên, sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là các biến đổi có thể được áp dụng cho các chế phẩm và các phương pháp này và theo các bước hoặc theo trình tự các bước của phương pháp được mô tả trong bản mô tả này mà không vượt quá khái niệm, ý tưởng và phạm vi của sáng chế. Cụ thể hơn, sẽ hiển nhiên rằng các chất nhất định mà có liên

quan cả về mặt hóa học và về mặt sinh lý học có thể được thay thế cho các chất được mô tả trong bản mô tả này trong khi sẽ đạt được các kết quả giống nhau hoặc tương tự nhau. Tất cả các thay thế và các cải biến tương tự như vậy hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là được cho rằng thuộc ý tưởng, phạm vi và khái niệm của sáng chế như được xác định bởi yêu cầu bảo hộ sau.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Axit nucleic của virus bất hoạt hóa học bao gồm polynucleotit, bộ thể của polynucleotit, hoặc dạng tương đương ADN của polynucleotit hoặc bộ thể polynucleotit, trong đó polynucleotit này: (i) bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 99% so với SEQ ID NO: 1; (ii) bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 95% so với SEQ ID NO: 2; và/hoặc (iii) mã hóa polypeptit có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, trong đó virus bất hoạt hóa học được làm bất hoạt về mặt hóa học bằng cách xử lý bằng chất làm bất hoạt hóa học mà bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm: etylenimin nhị phân (BED), formaldehyt, etylenimin, axetyetylenimin và các hỗn hợp của chúng.
2. Axit nucleic theo điểm 1, trong đó virus là Senecavirus A (SVA).
3. Axit nucleic theo điểm 2, trong đó SVA có thể gây nhiễm lợn có ít nhất một dấu hiệu lâm sàng phát sinh từ sự nhiễm SVA được chọn từ: bệnh mụn nước, xuất huyết giường móng, què đột ngột/cấp tính với chứng đỏ và sưng ở hoặc xung quanh dải vành, loét dải vành và tróc vảy móng, bỏ ăn, ngủ lịm, chán ăn, và sốt.
4. SVA bao gồm axit nucleic theo điểm 1, trong đó axit nucleic là axit ribonucleic và trong đó SVA được làm bất hoạt về mặt hóa học bằng cách xử lý bằng chất làm bất hoạt hóa học mà bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm, etylenimin nhị phân (BEI), formaldehyt, etylenimin, axetyetylenimin và các hỗn hợp của chúng.
5. Axit nucleic của Senecavirus A (SVA) bất hoạt hóa học bao gồm polynucleotit, bộ thể của polynucleotit, hoặc dạng tương đương ADN của polynucleotit hoặc bộ thể polynucleotit, trong đó polynucleotit này: (i) bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 99% so với SEQ ID NO: 1; (ii) bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 95% so với SEQ ID NO: 2; và/hoặc (iii) mã hóa polypeptit có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, trong đó SVA bất hoạt hóa học được làm bất hoạt về mặt hóa học bằng cách xử lý bằng chất làm bất hoạt hóa học mà bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm: etylenimin nhị phân (BED), formaldehyt, etylenimin, axetyetylenimin và các hỗn hợp của chúng.
6. Vector bao gồm axit nucleic của virus tái tổ hợp hoặc bất hoạt hóa học bao gồm polynucleotit, bộ thể của polynucleotit, hoặc dạng tương đương ADN của polynucleotit hoặc bộ thể polynucleotit, trong đó polynucleotit này: (i) bao gồm mức

độ đồng nhất trình tự 99% so với SEQ ID NO: 1; (ii) bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 95% so với SEQ ID NO: 2; và/hoặc (iii) mã hóa polypeptit có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3.

7. Tế bào chủ phân lập chứa vectơ theo điểm 6.

8. Polypeptit của virus bất hoạt hóa học bao gồm trình tự axit amin mà: (i) được mã hóa bởi polynucleotit bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 99% so với SEQ ID NO: 1 và/hoặc mức độ đồng nhất trình tự 95% so với SEQ ID NO:2; (ii) có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3; (iii) tương ứng với polypeptit P1-2A-P3 và được mã hóa bởi polynucleotit bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 90% so với SEQ ID NO: 18, 20, 22, 24, 32, và/hoặc 33; và/hoặc (iv) có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% so với SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, và/hoặc 29, trong đó virus bất hoạt hóa học được làm bất hoạt về mặt hóa học bằng cách xử lý bằng chất làm bất hoạt hóa học mà bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm: etylenimin nhị phân (BED), formaldehyt, etylenimin, axetyetylenimin và các hỗn hợp của chúng.

9. Chế phẩm sinh miễn dịch chứa axit nucleic theo điểm 1 và chất mang và/hoặc tá được được dụng.

10. Vacxin chứa axit nucleic của virus bất hoạt hóa học bao gồm polynucleotit, bộ thể của polynucleotit, hoặc dạng tương đương ADN của polynucleotit hoặc bộ thể polynucleotit, trong đó polynucleotit này: (i) bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 99% so với SEQ ID NO: 1; (ii) bao gồm mức độ đồng nhất trình tự 95% so với SEQ ID NO: 2; và/hoặc (iii) mã hóa polypeptit có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3 và chất mang, tá được, và/hoặc tá chất được dụng, trong đó virus bất hoạt hóa học được làm bất hoạt về mặt hóa học bằng cách xử lý bằng chất làm bất hoạt hóa học mà bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm: etylenimin nhị phân (BED), formaldehyt, etylenimin, axetyetylenimin và các hỗn hợp của chúng.

11. Kit để chủng ngừa lợn chống lại SVA, bao gồm: vacxin theo điểm 10; và thiết bị phân phối có khả năng dùng vacxin tái tổ hợp hoặc vacxin chết cho lợn.

12. Chế phẩm sinh miễn dịch chứa polypeptit theo điểm 8 và chất mang và/hoặc tá được được dụng.

13. Vacxin chứa polypeptit theo điểm 8 và chất mang, tá dược, và/hoặc tá chất được dụng.
14. Chế phẩm sinh miễn dịch theo điểm 9 trong đó virus là Senecavirus A (SVA) và axit nucleic là axit ribonucleic.
15. Chế phẩm sinh miễn dịch theo điểm 14 trong đó SVA được làm bất hoạt về mặt hóa học.
16. Vacxin theo điểm 10 trong đó virus là Senecavirus A (SVA) và axit nucleic là axit ribonucleic.
17. Vacxin theo điểm 16 trong đó SVA được làm bất hoạt về mặt hóa học.

FIG. 1

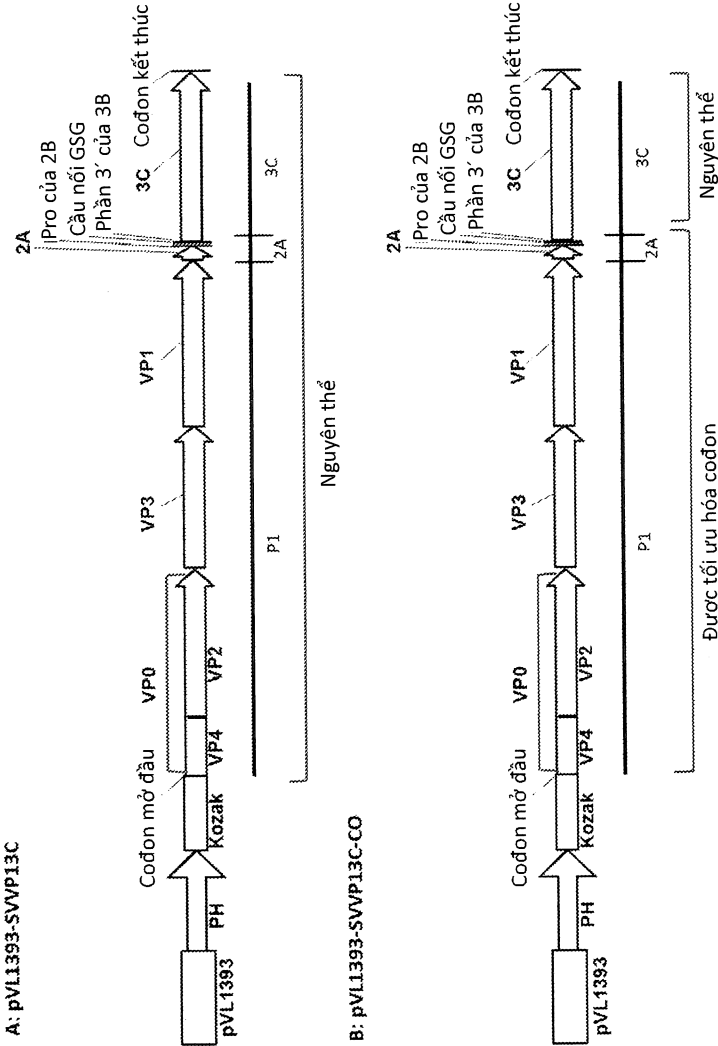


FIG. 2

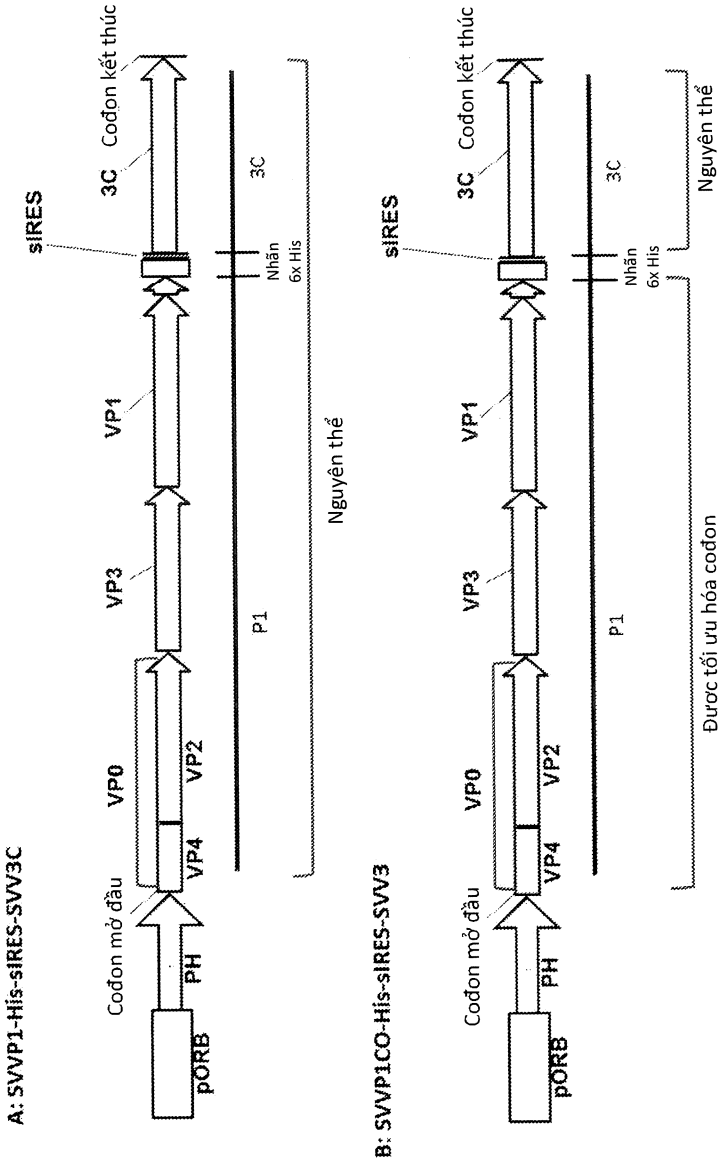
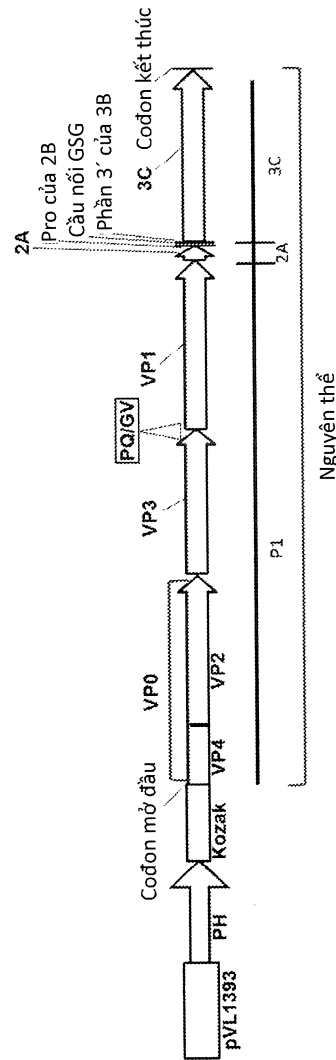


FIG. 3

A: SVVP13C VP3/VP1



B: SVVP13CD

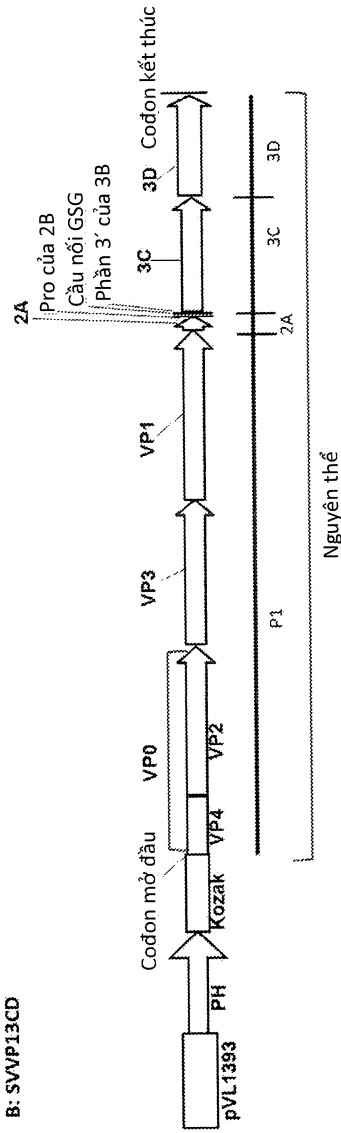


FIG. 4

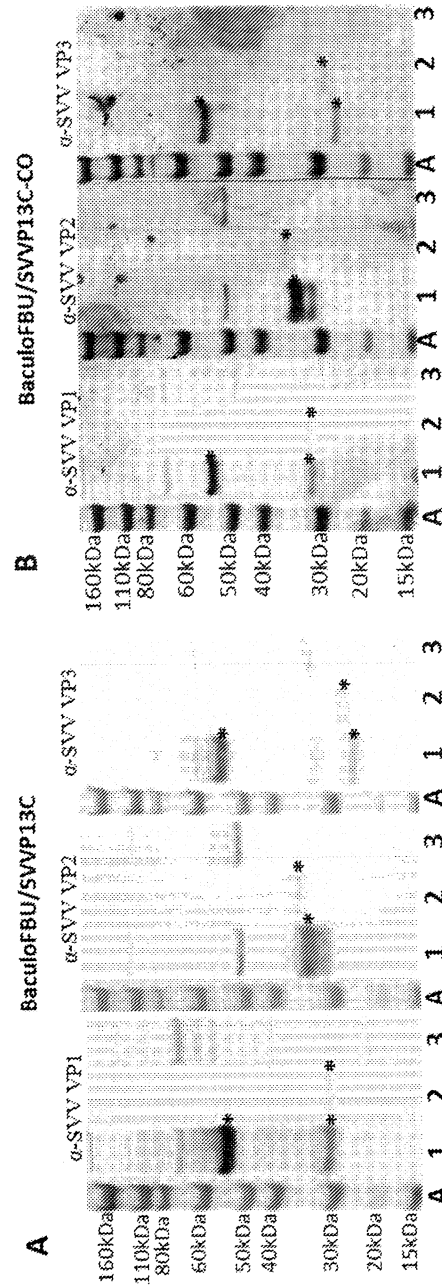
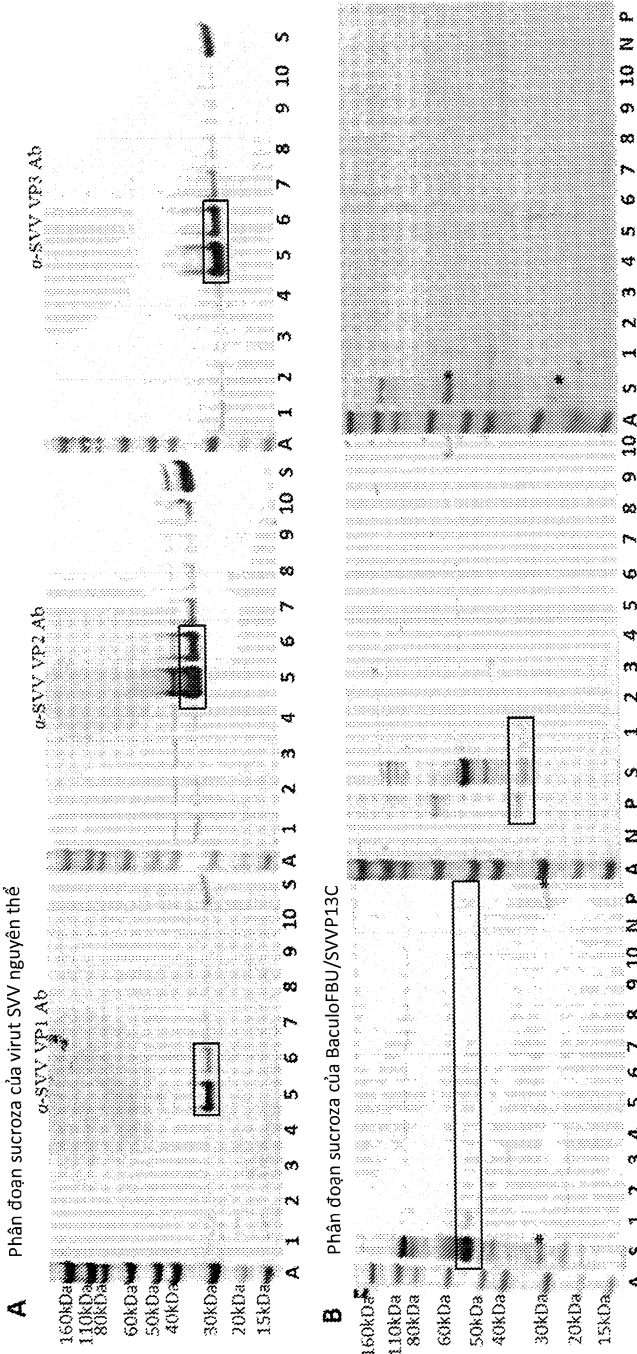


FIG. 5



6/15

FIG. 6

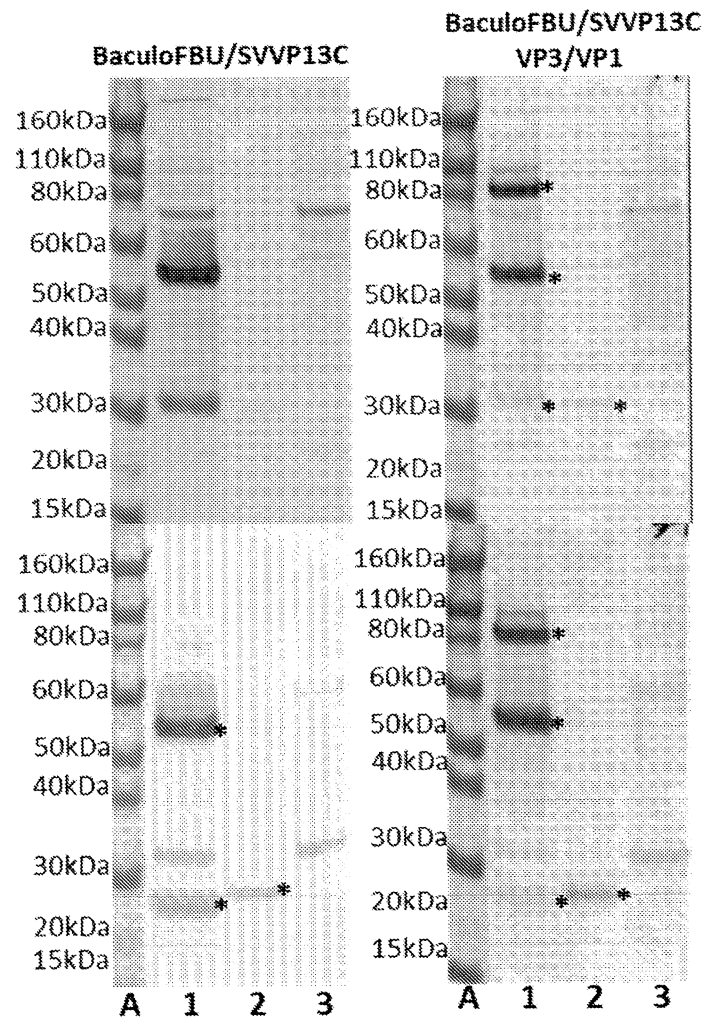
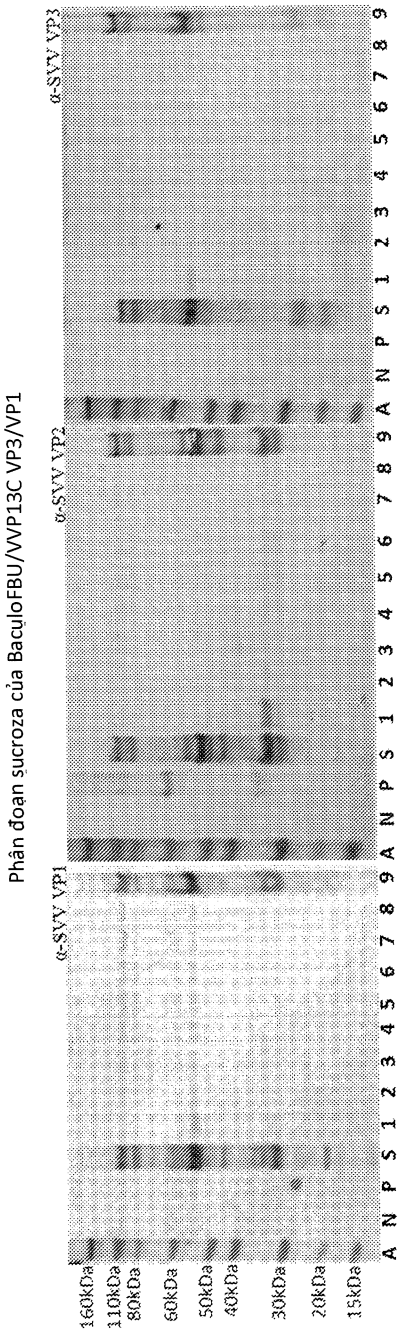


FIG. 7



8/15

FIG. 8

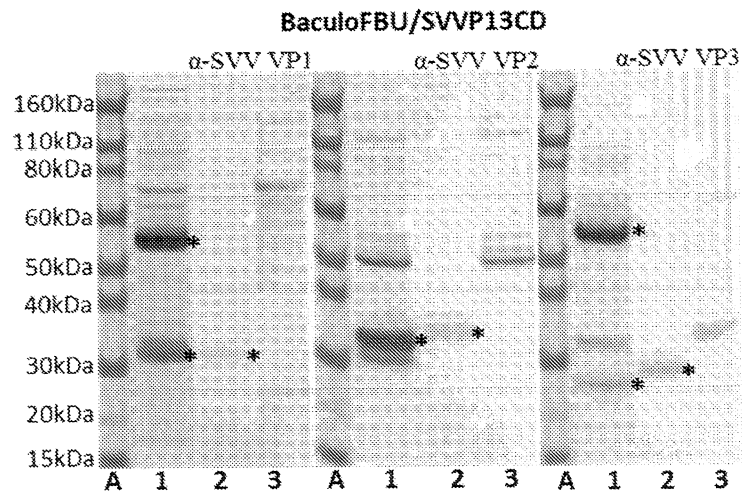


FIG. 9

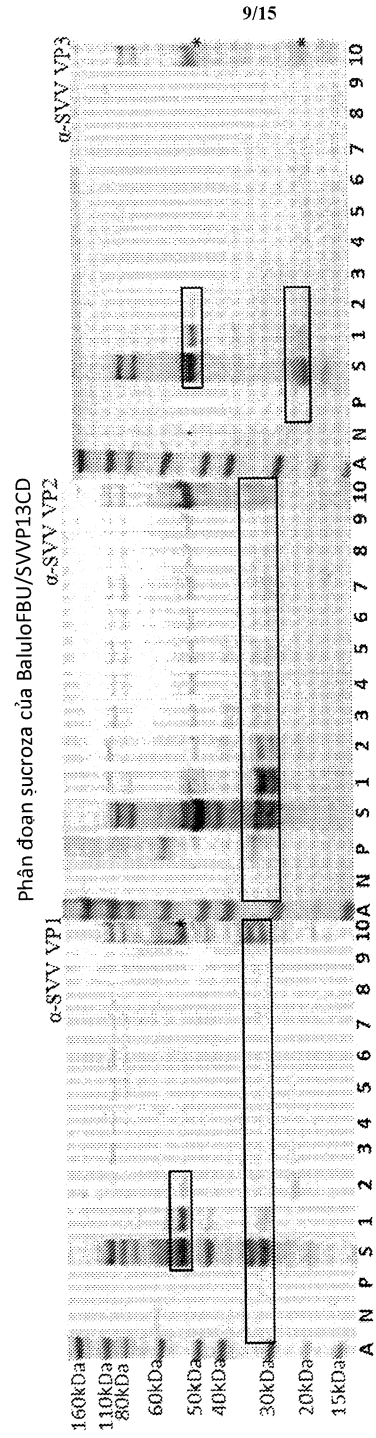


FIG. 10

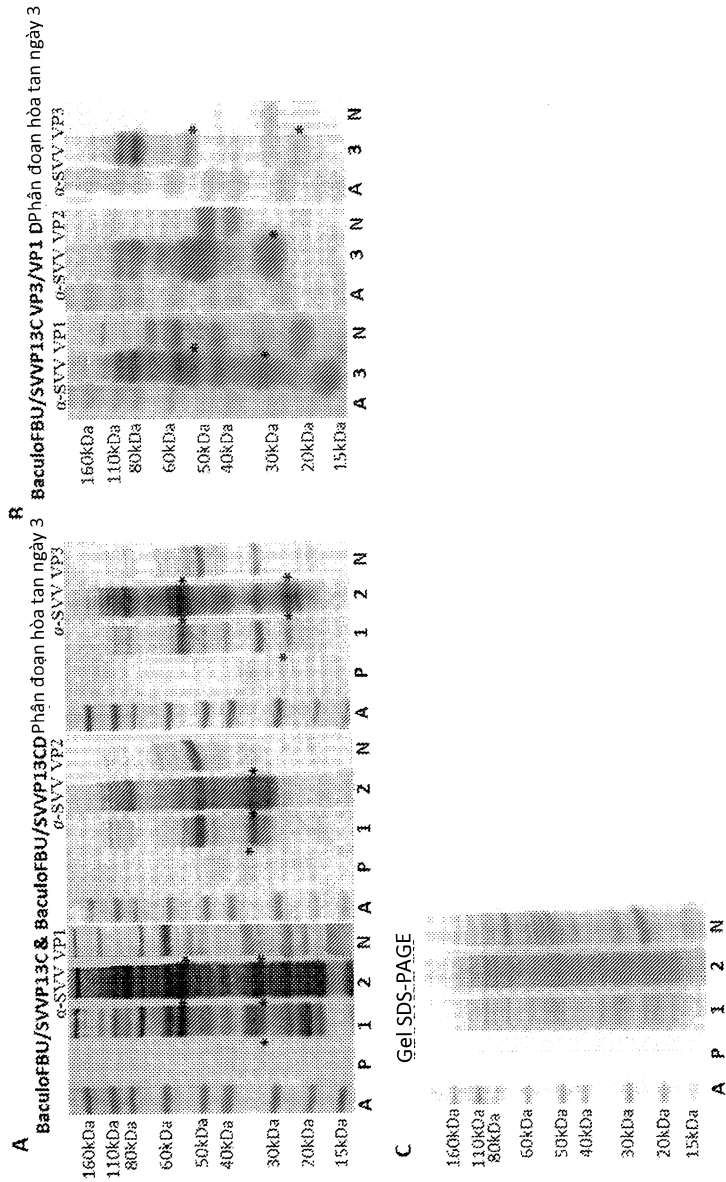


FIG. 11A

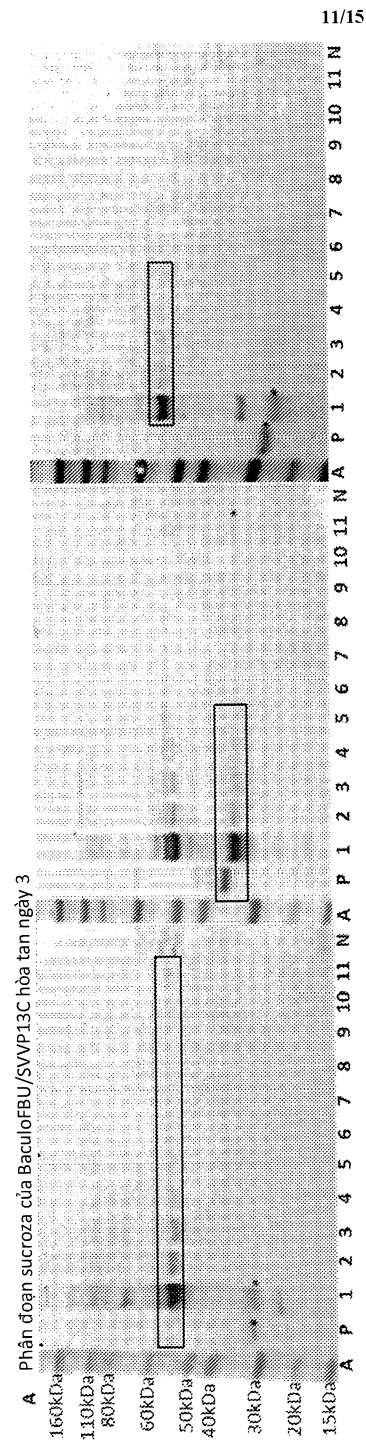


FIG. 11B

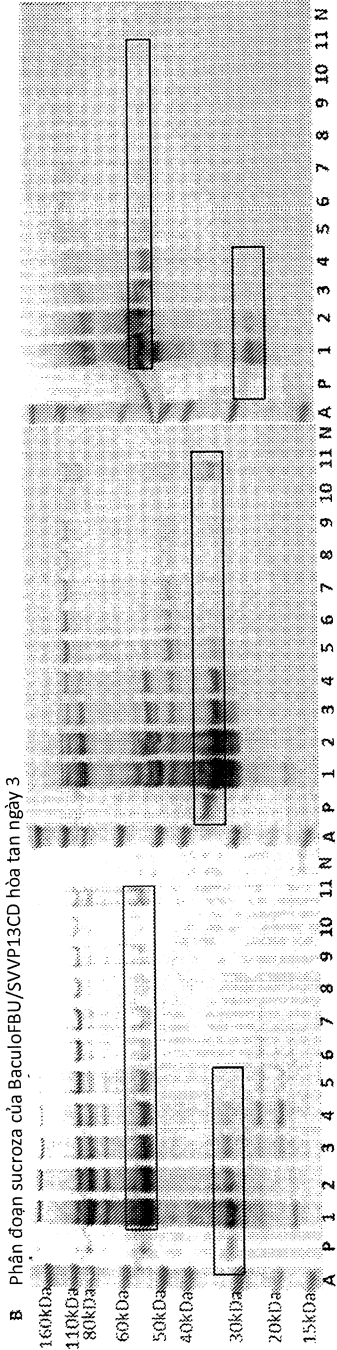


FIG. 11C

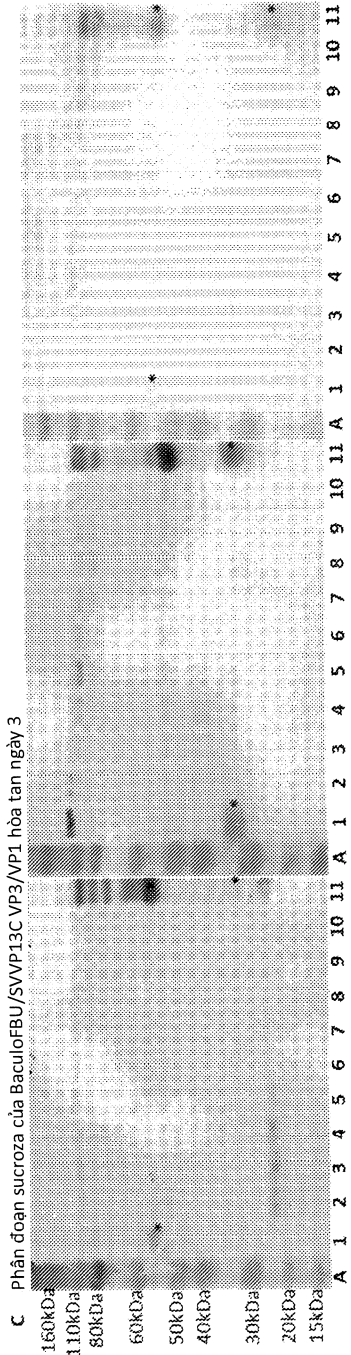
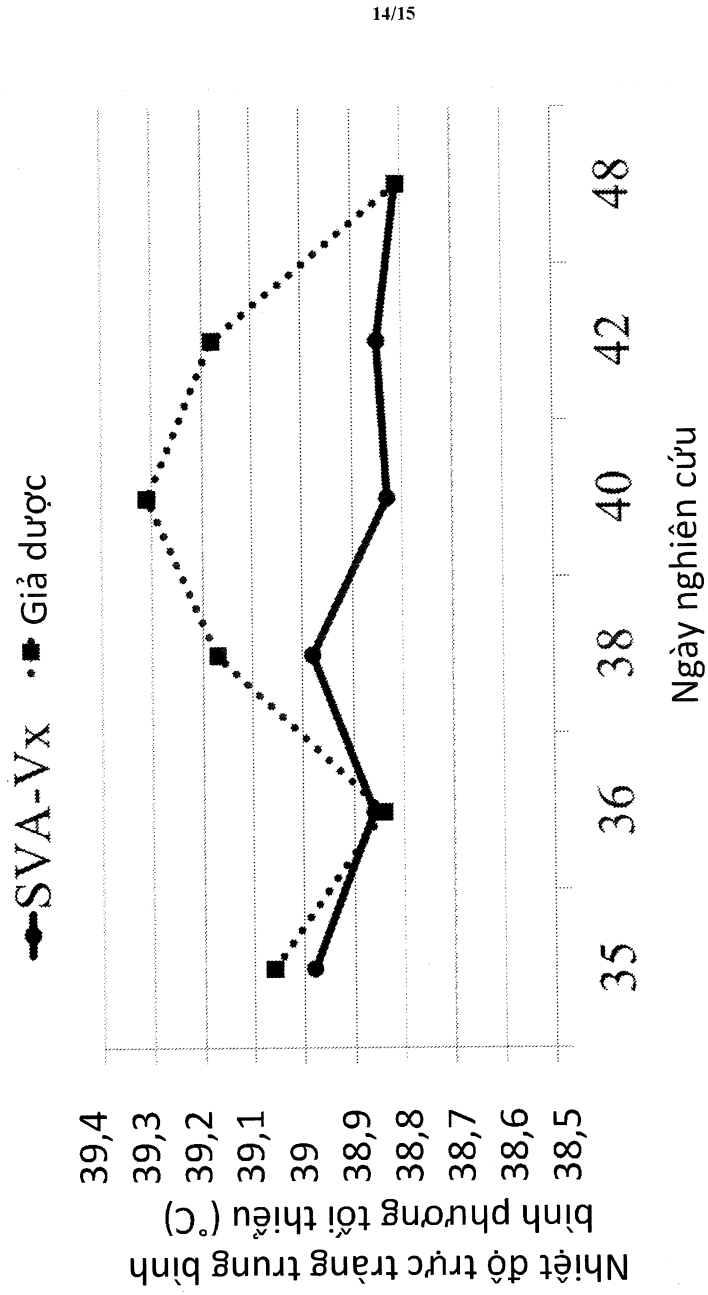
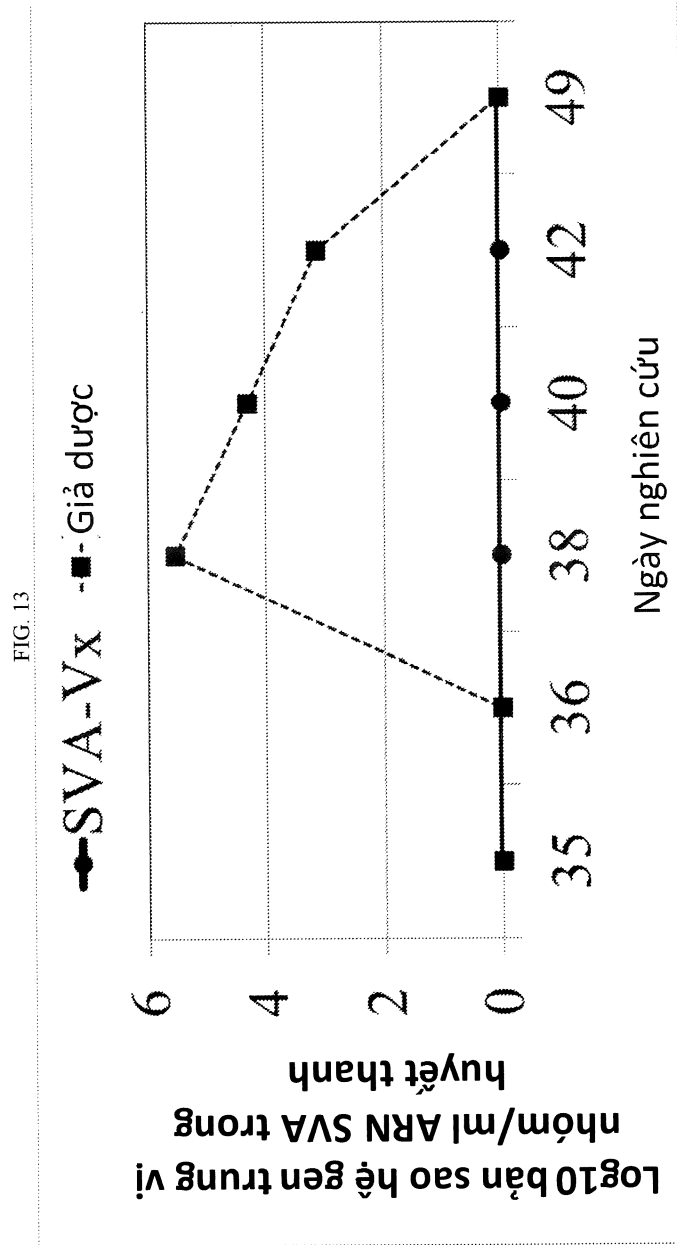


FIG. 12



15/15



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.

<120> AXIT NUCLEIC, SENECAVIRUT A, CHẾ PHẨM SINH MIỄN DỊCH VÀ VACXIN CHỨA AXIT NUCLEIC, VÀ KIT ĐỀ CHỨNG NGỪA LỢN

<130> 10-0177-WO-1

<160> 45

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 7221

<212> ARN

<213> Senecavirut

<400> 1

```

cuguguuugc uagaggcaca gaggagcaac auccaaccug cuuuuguggg gaacggugcg      60
gcuccaauuc cugcgucgcc aaagguguua ggcacccaa acggcgcauc uaccaaugcu      120
auuggugugg ucugcgaguu cuagccuacu cguuucuccc cuacucacuc auucacgcac      180
aaaaacugug uuguaacuau aagauuuagc ccucgcacgg gaugugcgau aaccgcaaga      240
uugacucaag cgcggaaagc gcuguaacca caugcuguua gucccuuuau ggcugcgaga      300
uggcuaucca ccucggauca cugaacugga gcucgaccu ccuaguaag ggaaccgaga      360
ggccuucuuug caacaagcuc cgacacagag uccacgugau ugcuaccacc augaguacau      420
gguuucuccc ucucgacca ggacuucuuu uugaauaucc acggcucgau ccagagggug      480
gggcaugauc cccuagcau agcgagcuac agcgggaacu guagcuaggc cuuagcgugc      540
cuuggauacu gccugauagg gcgacggccu agucgugucg guucuauagg uagcacauac      600
aaguaugcag aacucucauu uuucuuucga uacagccucu ggcaccuuug aagacguaac      660
cggaacaaaa gucaagaucg uugaacaccc cagaucggug aacauggug uuuacgauuc      720
guccacucau uuagagauac ugaaccuaca gggugaaauu gaaauuuuaa agucuuucaa      780
cgaauaccaa auucgcgccg ccaaacaaca acuuaggacug gacaucguau acgaacuaca      840
ggguaauguu cagacaaccu caaagaauga uuuugauucc cgcggcaaua augguaacau      900
gaccuucaau uacuacgcaa acacuuacca gaauucagua gacuucucga ccuccucguc      960
ggcgucaggc gccggaccgg ggaacucccg gggcggaaua gcgggucucc ucacaaauuu      1020
caguggaauc uugaaccuc uuggcuaccu caaagaucac aaauaccgaag aaauaggaaa      1080
cucugccgau cgagucauaa cgcaaacggc gggcaacacu gccauaaaca cgcaaucauc      1140
acugggugug uugugugccu acguugaaga cccgaccaa ucugaccuc cguccagcag      1200
cacagaucaa cccaccacca cuuuuacugc caucgacagg ugguacacug gacgccucaa      1260

```

uuucuggaca aaagcuguaa aaaccuucuc uuucaggcc guuccgcucc cuggagccuu 1320
 ccugucuaga cagggaggcc ucaacggagg ggccuucacg gccacccuac auagacauuu 1380
 cuuaaugaag ugcggguggc aggugcaggu ucaaugcaau uugacgcaau uccaccaagg 1440
 ugcucuucuu guugccaugg uccccgaaac caccuugau gucaaaccug acggcaaggc 1500
 aaagagcuua caggagcuga augaagagca guggguggaa augucugacg acuaccggac 1560
 cgggaaaaac augccuuuuc agucucuugg cacauacuau cggcccccua acuggacuug 1620
 gggccccaau uuuaauaacc ccuaucagu aacagucuuc ccacaccaa uucugaacgc 1680
 gagaaccucu accucggug acauaagugu ccgguacauc ggggagacuc cuacacauc 1740
 cucagagaca cagaacuccu ggaccuccu uguuauggug cuugucuccc uggacuacaa 1800
 ggagggaggcc acaacugacc cagaaauuac auuuucugua aggccuacaa gucccuacuu 1860
 caaugggcuu cguaaccguu ucaagaccgg gacggacgag gaacaggggc ccuucccac 1920
 agcaccaga gaaaauucgc uuauguuucu cucaaccauc ccugacgaca cugucccugc 1980
 uuacgggaau gugcguaccc cucccgucua uuaccuccc ggugaaaua cgcaccucu 2040
 acaacuggcc cguaaccua cucucauggc guuuggggcg gcgucugaac ccgagccugc 2100
 cucagacgca uaugugccu acguugccgu uccugcccag uucgacgaca agccucucu 2160
 cuccuucccg aucaccuuu cagaucugc cuaccagaac acccugguag gcgccaucag 2220
 uucgaacuuc gccaacuacc gggggugua ccaaauacu cugacauuu guggaccuau 2280
 gauggcaaga gggaaauucc ugcucucgua uucucuccca aauggagcac aaccacagac 2340
 ccuucugaa gcuaugcagu gcacauacuc uauuugggau auaggcuuga acucuaguug 2400
 gaccuuuguc aucccuaca ucucgcccag ugauuaccgu gaaacucggg cuauuaccaa 2460
 cucaguuuau ucugcugaug guugguuuag cuugcacaag cugacaaaa uuacucuacc 2520
 accugacugc ccacagaguc ccugauuucu cuuuuucgcc ucugcuggug aggauuacac 2580
 ccuccgucuc ccuguugauu guaaucuuu cuacguguuc cacuccaccg acaacgccga 2640
 gacugggguu auugaggcag guaacacuga caccgauuuc ucuggugaac uggcggcucc 2700
 uggcucuaac cauacuaaug ucaaaauccu guuugaccga ucucgacuac ugaauguaau 2760
 uaagguacug gagaaggacg ccgucuuccc ccguccuuu cccacagcaa caggugcaca 2820
 gcaggacgau gguuacuuu gucuucuaac accccgcca acagucgcu cccgaccgc 2880
 cacucguuuc ggccguacg ucaaccguc ugacaguggc guucucgua acacuacac 2940
 ggauuucuu uuuaacagu uggccuguu cacuacuuu agaucagacc uugaagucac 3000
 gguggucua cuggagccag auuuggagu cgccgugggg ugguucccu cuggcaguga 3060
 guaccaggcu ucuagcuuug ucuacgacca acugcaugua ccuaccacu uuacugggcg 3120

cacuccccgc gcuuucacca gcaagggugg aaagguaucu uucgugcucc cuuggaacuc	3180
ugucucuucc gugcuucccg ugcgcugggg gggcgccucc aagcuuucuu cugccacgcg	3240
gggucugccg gcucaugcug acugggggac cauuuacgcc uuuaucuccc gucccaacga	3300
gaagaaaagc accgcuguaa agcacguggc gguguacguu cgguacaaga acgcgcgugc	3360
cuggugcccc agcaugcuuc ccuuucgcag cuacaagcag aagaugcuga ugcaaucagg	3420
cgacgucgag accaaccucg gccugcuuc ugacaacccg aucuuggagu uucuugaagc	3480
ggaaaacgau cuagucacuc uggccucucu cuggaagaug guacacucug uucaacagac	3540
cuggagaaag uaugugaaga acgacaauuu uuggcccaac ugcucagug agcuaguggg	3600
ggaaggcucc aucgccuugg ccgccacgcu aucuaaccaa gcuucaguga aagcucucuu	3660
gggccugcau uuucucucuc gagggcucaa uuacacagau uuuaucucuu uacugauaga	3720
gaaaugcucu aguuucuuu cuguagaacc gccuccucca ccagcugaaa aucugaugac	3780
caagcccucc gugaagucga aaauccgaaa gcuguuuuag augcaaggac ccauggacac	3840
agucaaagac uggaaccaa uagccgccgg cuugaagaau uuccaauuug uucgugaccu	3900
agucaaagag gugguugacu ggcuccaggc cuggaucaau aaagagaaag ccagcccugu	3960
ccuccaguac cagcuggaga ugaagaagcu cgggcccgug gcuuuggcuc augaugccuu	4020
cauggccggg uccggggccc cucuugguga cgaccagauu gaauaccucc agaaccucua	4080
aucucuugcc cuaacacugg gaaagacuaa uuuggcccaa agucucacca cuaugaucaa	4140
cgccaagcag agcuccgccc aacgagucga acccgugug gugguccuca gaggcaagcc	4200
gggaugcggc aaaagcuugg ccuccacguu gauugcccag gcugugucua agcgucucua	4260
cggcucacag aguguguaau cucuuccucc ggaccagac uucucgacg gauauaaagg	4320
acaguugua accuugaugg acgaucuggg acaaaacccg gaugggcaag auuucuccac	4380
cuuuugucag auggugucga ccgcccuaau ucuucccaac auggcggacc uugcagagaa	4440
ggggcguccc uucaccucca aucuuaucau ugcaacuaca aaccucccuc acuuuagccc	4500
ugucaccauu gcugaccuuu cugcagucuc ucggcguauc aacuacgacc ugacucuaga	4560
aguaucugag gccuacaaga agcacacgcg gcugaauuuc gaccuggcuu ucagacgcac	4620
ugacgcccc cccauuuuau cuuuugcugc ccaugugccc uucguggacg uggcugugcg	4680
cuucaaaaau ggucaucaaa gcuucaaucu ccuggaguug gucgacucua uuugugcaga	4740
cauucgggcc aagcaacaag gugcccgaau uaugcagacu cugguucuac agagcccuaa	4800
cgagaacgac gacacccccg ucgacgaggc guuggguaga guucacacc cgcugcggu	4860
cgacgaggcg cuugucgacc ucgcuccaga ugccgaccg guuggccgcu uagcuauucu	4920

cgccaagcua ggucuugccc uagcugcggu cacuccuggu uugauaaucu uggcaguggg 4980
 acucuacaag uacuucucug gcucugauac agaccaagaa gaaacagaaa gugaggagcc 5040
 ugcuaaagug ccuaggagcg agaaugcuua ugacggccca aagaaaaacu ccaagccccc 5100
 uggagcgcuc ucucuuaugg aaaugcaaca gcccaacgug gacaugggcu uugaggcugc 5160
 aguugcuaag aaaguggucg ucccacauac cuucaugguu cccaacagac cuuccggacu 5220
 uacacagucc gcucuucuug uggccggccg gaccuuccua aucaaugagc auacaugguc 5280
 caaccccucc uggaccagcu ucacaauccg uggugaggug cacacucgug augagcccuu 5340
 ccaaacgguu cauuuuacuc accauggucu ucccacagau cugaugaugg uacgucugcg 5400
 accgggcaac ucuuucccua acaaucuaga uaaguugga cuugaccaga ugccggcacg 5460
 uaacucccgug gugguuggcg uuucggcuag uuacgguaac uucuucuucu cugggaacuu 5520
 ccucggguuu guugacucca ucaccucuga ccaaggaacc uaugcgagac uuucaggua 5580
 caggugagcg acuuacaagg gauggugcgg uucggcccug gucugugagg ccgguggugu 5640
 ccgacgcauc auuggcaugc auucugcugg ugccgcuggu aucggcgccg ggacuacau 5700
 cucaaaaaua ggacugauca aagcccuuaa acaccucggu gagccucugg cuacaaugca 5760
 aggacugaug acugagcuag agccuggagu caccguacau guaccccgaa aaucuaauu 5820
 gagaaagacg accgcacacg cgguguacaa accggaguuu gaaccugcug uguugucaaa 5880
 auuugauccc agacugaaca aggauguuga ccuagaugag guaaauuggu cuaaacacac 5940
 cgccaacguc ccuuaucaac cuccuuuguu cuacacauac augucagagu acgcucaucg 6000
 gguuuucucc uuuuugggaa aagacaauga cauucugacc gucaaagaag caauccuggg 6060
 caucccugga cuagaccua uggaucccca cacagcuccg gguuugcccu acgccauuag 6120
 cggccuucga cguacugauc ucgucgauuu ugcgacggc acgguagacc cggcacuggc 6180
 caugcagauc cagaaauucu uagacgguga cuacucugau caugucuucc aaacuuuucu 6240
 gaaagaugaa aucagaccu cagagaaggu ccgggcggga aaaacccgca uugucgaugu 6300
 gccucccug gcgcacugca uugugggcag aaugcugcuu gggcgcuuug ccgccaaguu 6360
 ucaaucccau ccuggcuuuc uccuuggcuc cgcuaucggg ucugaccug augucuucg 6420
 gaccgucaua ggggcucagc ucgagggag aaagaacacg uaugacgugg acuacagugc 6480
 cuuugacucu ucacacggca cuggcuccuu cgaggcucuc aucucucacu uuucaccgu 6540
 ggacaauugu uucagcccug cgcugggacc guaucucaga uccuuggcug ucucggugca 6600
 cgcuuacggc gagcgucgca ucaagauuac cggaggccuc ccucugguu gugccgcgac 6660
 cagccugcug aacacagugc ucaacaugu gaucaucagg acugcucugg cauugaccua 6720
 caaggaauuu gaauaugaca ugguu gauu caucgccuac ggugacgacc uucugguugg 6780

uacggauuau gaucuggacu ucaaugaggu ggcgcggcgc gcugccaaac ugghguauaa 6840
 gaugacuccu gccaaacaagg guucugucuu cccuccgacu uccucucucu ccgaugcugu 6900
 uuuucuaaaa cgcaauucg uccaaaacaa ugacggcuua uauaaaccag uuauggauuu 6960
 aaagaauuug gaagccaugc ucuccuacuu caaaccagga acacuacucg agaagcugca 7020
 aucuguuucu auguuggcuc aacauucugg aaaagaagaa uacgauagau ugaugcaccc 7080
 cuucgcugac uauggugccg uaccgaguca cgaguaccug caggcaagau ggagggccuu 7140
 guucgacuga ccuggauagc cuaacgcgc ucgugcugc cggcgauucu gggagaaccc 7200
 agucggaaca gaaaagggga a 7221

<210> 2
 <211> 6546
 <212> ARN
 <213> Senecavirus

<400> 2
 augcagaacu cucuuuuuc uuucgauaca gccucuggca ccuuugaaga cguaaccgga 60
 acaaaaguca agaucguuga acaccccaga ucggugaaca augguguuuu cgauucgucc 120
 acucauuuag agauacugaa ccuacagggg gaaauugaaa uuuuaaguc uuucaacgaa 180
 uaccaaauc ggcgcgccaa acaacaacuu ggacuggaca ucguauacga acuacagggg 240
 aauguucaga caaccucaa gaugauuuu gauucccgcg gcaauaugg uaacaugacc 300
 uucaauuacu acgcaaacc uuaccagaau ucaguagacu ucucgaccuc cucgucggcg 360
 ucaggcgccg gacccgggaa cucccgggg ggauuagcgg gucuccucac aaauuucagu 420
 ggaaucuuuga acccucuugg cuaccucaa gaucacaaua ccgaagaaau ggaaaacucu 480
 gccgaucgag ucauaacgca aacggcgggc aacacugcca uaaacacgca aucaucacug 540
 gguguguugu gugccuacgu ugaagacccg accaaaucug acccuccguc cagcagcaca 600
 gaucaacca ccaccacuu uacugccauc gacagguggu acacuggacg ccucaauucu 660
 uggacaaaag cuguaaaaac cuucucuuuu caggccguuc cgcucccugg agccuuccug 720
 ucuagacagg gaggccucaa cggagggggc uucacggcca ccuacauag acuuuucuu 780
 augaagugcg gguggcaggu gcagguucaa ugcauuuga cgcaauucca ccaaggugcu 840
 cuucuuugug ccauggucc cgaaaccacc cuugauguca aaccugacgg caaggcaaag 900
 agcuuacagg agcugaauga agagcagugg guggaaaugu cugacgacua ccggaccggg 960
 aaaaacaugc cuuuucaguc ucuuggcaca uacuaucggc cccuaacug gacuuggggc 1020
 cccauuuua uuaaccccu ucaaguaaca gucuuccac accaaaucu gaacgcgaga 1080
 accucuaccu cgguagacau aagugucccg uacaucgggg agacuccuac acauuccu 1140

gagacacaga acuccuggac ccuccuuguu auggugcuug uccccugga cuacaaggag	1200
ggagccacaa cugaccaga aaauacauuu ucuguaaggc cuacaagucc cuacuucaau	1260
gggcuucgua accguucaa gaccgggacg gacgaggaac aggggcccac ucccacagca	1320
cccagagaaa auucgcuuau guuucucuca accaucccug acgacacugu ccugcuuac	1380
gggaugugc guacccucc cguaauuac cuccccggug aaauaaccga ccucuuaaa	1440
cuggcccgua uaccacucu cauggcguuu gggcgggcgu cugaaccga gccugccuca	1500
gacgcauug ugccuacgu ugccguuccu gccaguucg acgacaagcc ucucaucucc	1560
uucccgauca ccuucaga uccugucuac cagaacacc uggugggcg caucaguucg	1620
aaucugcca acuaccggg guguaucua aucacucuga cauuugugg accaugaug	1680
gcaagaggga aauccugcu cucguauucu ccccaaaug gagcacaacc acagaccuu	1740
ucugaagcua ugagugcac auacucuauu uggaauuag gcuugaacuc uaguuggacc	1800
uuugucaucc ccuacaucuc gccagugau uaccgugaa cucgggcuau uaccaacuca	1860
guuuauucug cugaugguug guuuagcuug cacaagcuga caaaaauuac ucuaccaccu	1920
gacugcccac agaguccug uauucucuuu uucgccucug cuggugagga uuacaccuc	1980
cgucuccug uugauuguaa uccuuccuac guguccacu ccaccgacaa cgccgagacu	2040
gggguuauug aggcagguaa cacugacacc gauuucucug gugaacuggc ggcuccuggc	2100
ucuaaccaua cuaauguaa auuccguuu gaccgaucuc gacuacugaa uguaauaag	2160
guacuggaga aggacgccgu cucccccg cuuuuccca cagcaacagg ugcacagcag	2220
gacgaugguu acuuuugucu ucuaacacc cgcccaacag ucgcuucccg acccgccacu	2280
cguuucggcc uguacgucaa ccgucugac aguggcguuc ucgcuaacac uucacuggau	2340
uucauuuuu acaguuggc cuguuucacu uacuuuagau cagaccuuga agucacggug	2400
gucucacugg agccagauuu ggaguucgcc gugggguggu ucccucugg cagugaguac	2460
caggcuucua gcuuugucua cgaccaacug cauguaccu accacuuuac ugggcgcacu	2520
ccccgcgcu ucaccagcaa ggguggaaag guaucuuucg ugcuccuug gaacucuguc	2580
ucuuccgugc uucccgugcg cuggggggggc gccuccaagc uuucucugc cacgcggggg	2640
cugccggcuc augcugacug ggggaccuu uacgccuuu uccccgucc caacgagaag	2700
aaaagcaccg cuguaaagca cguggcgug uacguucgg uacaagaacgc gcgugccugg	2760
ugcccagca ugcuuccuu ucgagcuac aagcagaaga ugcugaugca aucaggcgac	2820
gucgagacca acccuggccc ugcucugac aaccgaucu uggaguuuu ugaagcggaa	2880
aacgaucuag ucacucuggc cucucucugg aagaugguac acucuguuca acagaccug	2940

agaaaguaug ugaagaacga caauuuuugg cccaacuugc ucagugagcu agugggggaa 3000
 ggcuccaucg ccuuggccgc cagcuaucu aaccaagcuu cagugaaagc ucucuugggc 3060
 cugcauuuuc ucucucgagg gcucauuuac acagauuuuu acucuuuacu gauagagaaa 3120
 ugcucuaguu ucuuuacugu agaaccgccu ccuccaccag cugaaaaucu gaugaccaag 3180
 ccucuccguga agucgaaaau ccgaaagcug uuuaagaugc aaggaccgau ggacacaguc 3240
 aaagacugga accaaaagc cgccggcuug aagaauuucc aauuuguucg ugaccuaguc 3300
 aaagaggugg uugacuggcu ccaggccugg aucaauaaag agaaagccag ccuguccuc 3360
 caguaccagc uggagaugaa gaagcucggg cccguggcuu uggcucauga ugccuucag 3420
 gccgguuuccg ggccccucu uggugacgac cagauugaau accuccagaa ccucaaaucu 3480
 cuugcccuaa cacugggaaa gacuaauuug gcccaaaguc ucaccacuau gaucaacgcc 3540
 aagcagagcu ccgcccacg agucgaacc guuguggugg uccucagagg caagccggga 3600
 ugcggcaaaa gcuuggccuc cacguugauu gcccaggcug ugucuaagcg ucucuacggc 3660
 ucacagagug uguauucucu uccuccggac ccagacuucu ucgacggaua uaaaggacag 3720
 uuuguaaccu ugauggacga ucugggacaa aaccggaug ggcaagauuu cuccaccuuu 3780
 ugucagaugg ugucgaccgc ccaauuucuu cccaacaugg cggaccuugc agagaagggg 3840
 cgucccuuca ccuccaauu uaucauugca acuacaaacc ucccucacuu uagcccuguc 3900
 accauugcug acccuucugc agucucucgg cguaucaacu acgaccugac ucuagaagua 3960
 ucugaggccu acaagaagca cagcggcgug aauuucgacc uggcuuucag acgcacugac 4020
 gccccccca uuuauccuuu ugcugcccau gugcccuucg uggacguggc ugugcgcuuc 4080
 aaaaugguc aucaaagcuu caaucuccug gaguuggucg acucuauuug ugcagacauu 4140
 cgggccaaagc aacaaggugc ccgaaauaug cagacucugg uucuacagag ccuaacgag 4200
 aacgacgaca ccccgucga cgaggcguug gguagaguuc ucacccccgc ugcggucgac 4260
 gaggcguug ucgaccucgc uccagaugcc gaccggguug gccgcuuagc uauucucgcc 4320
 aagcuagguc uugcccuagc ugcggucacu ccugguuuga uaaucuuggc agugggacuc 4380
 uacaaguacu ucucuggcuc ugauacagac caagaagaaa cagaaaguga ggagccugcu 4440
 aaagugccua ggagcgagaa ugcuuauagc ggcccaaaga aaaacuccaa gccccugga 4500
 gcgcucucuc uuauggaaau gcaacagccc aacguggaca uggguuuga ggcugcaguu 4560
 gcuaagaaag uggucguccc cauuaccuuc augguuccca acagaccuuc cggacuaca 4620
 caguccgcuc uucuuguggc cggccggacc uuccuaauca augagcauac augguccaac 4680
 ccucuccugga ccagcuucac aauccguggu gagguvcaca cucgugauga gcccuuccaa 4740
 acgguucauu uuacucacca uggucuuccc acagaucuga ugaugguacg ucucggaccg 4800

ggcaacucuu ucccuaacaa ucuagauaag uuuggacuug accagaugcc ggcacguaac 4860
 ucccugugugg uuggcguuuc ggcuaguuaac gguaacuucu ucuucucugg gaacuuccuc 4920
 ggguuuguug acuccaucac cucugaccaa ggaaccuaug cgagacuuuu cagguacagg 4980
 gugacgacuu acaagggaug gugcgguucg gccucggucu gugaggccgg ugguguccga 5040
 cgcaucauug gcaugcauuc ugcuggugcc gcugguaucg gcgccgggac uuacaucuca 5100
 aaauuaggac ugaucaaagc ccuuaaacac cucggugagc cucuggcuac aaugcaagga 5160
 cugaugacug agcuagagcc uggagucacc guacauguac cccgaaauc uaaaauagaga 5220
 aagacgaccg cacacgcggu guacaaaccg gaguuugaac cugcuguguu gucaaaaauu 5280
 gaucacgac ugaacaagga uguugaccua gaugagguaa uuuggucuaa acacaccgcc 5340
 aacgucccuu aucaaccucc uuuguucuac acauacaugu cagaguacgc ucaucggguu 5400
 uucuccuuuu ugggaaaaga caaugacauu cugaccguca aagaagcaau ccugggcauc 5460
 ccuggacuag acccuauuga ucccacaca gcuccggguu ugcccuacgc cauagcggc 5520
 cuucgacgua cugaucucgu cgauuuugcg aacggcacgg uagaccggc acuggccaug 5580
 cagauccaga aaucuuaga cggugacuac ucugaucaug ucuuccaaac uuuucugaaa 5640
 gaugaaauca gaccucaga gaagguccgg ggggaaaaa cccgcauugu cgaugugccc 5700
 ucccuggcgc acugcauugu gggcagaau cugcuugggc gcuuugccgc caaguuucaa 5760
 ucccauccug gcuuucuccu uggcuccgc aucgggucug acccugaugu cuucuggacc 5820
 gucauagggg cucagcucga gggagaaag aacacguaug acguggacua cagugccuuu 5880
 gacucuucac acggcacugg cuccuucgag gcucucaucu cucacuuuuu caccguggac 5940
 aaugguuua gccucgcgc gggaccguau cucagauccc uggcugucuc ggugcacgcu 6000
 uacggcgagc gucgcaucaa gauuaccgga ggccuccccu cugguugugc cgcgaccagc 6060
 cugcugaaca cagugcucaa caaugugauc aucaggacug cucuggcauu gaccuacaag 6120
 gaauuugaau augacauggu ugauaucauc gccuacggug acgaccuucu gguugguacg 6180
 gauuaugauc uggacuucua ugagguggcg cggcgcgug ccaaacuggg guauaagau 6240
 acuccugcca acaagggguu ugucuucccu ccgacuuccu cucucuccga ugcuguuuuu 6300
 cuaaaacgca aaucgucca aaacaugac ggcuauaua aaccaguuaa ggauuuuaag 6360
 aaauuggaag ccaugcucuc cuacuucaaa ccaggaacac uacucgagaa gcugcaauu 6420
 guuucuaugu uggcucaaca uucuggaaaa gaagaauacg auagaaugau gcacccuuc 6480
 gcugacuauug gugccguacc gagucacgag uaccugcagg caagauggag ggccuuguuc 6540
 gacuga 6546

<210> 3
 <211> 2181
 <212> PRT
 <213> Senecavirut

<400> 3

Met Gln Asn Ser His Phe Ser Phe Asp Thr Ala Ser Gly Thr Phe Glu
 1 5 10 15

Asp Val Thr Gly Thr Lys Val Lys Ile Val Glu His Pro Arg Ser Val
 20 25 30

Asn Asn Gly Val Tyr Asp Ser Ser Thr His Leu Glu Ile Leu Asn Leu
 35 40 45

Gln Gly Glu Ile Glu Ile Leu Lys Ser Phe Asn Glu Tyr Gln Ile Arg
 50 55 60

Ala Ala Lys Gln Gln Leu Gly Leu Asp Ile Val Tyr Glu Leu Gln Gly
 65 70 75 80

Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly Asn Asn
 85 90 95

Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn Ser Val
 100 105 110

Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly Asn Ser
 115 120 125

Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile Leu Asn
 130 135 140

Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu Asn Ser
 145 150 155 160

Ala Asp Arg Val Ile Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile Asn Thr
 165 170 175

Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro Thr Lys
 180 185 190

Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr Phe Thr
 195 200 205

Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr Lys Ala

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

Thr Pro Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu Leu Gln
 465 470 475 480
 Leu Ala Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Gly Arg Ala Ser Glu Pro
 485 490 495
 Glu Pro Ala Ser Asp Ala Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro Ala Gln
 500 505 510
 Phe Asp Asp Lys Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser Asp Pro
 515 520 525
 Val Tyr Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe Ala Asn
 530 535 540
 Tyr Arg Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro Met Met
 545 550 555 560
 Ala Arg Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly Ala Gln
 565 570 575
 Pro Gln Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile Trp Asp
 580 585 590
 Ile Gly Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Ile Pro Tyr Ile Ser Pro
 595 600 605
 Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr Ser Ala
 610 615 620
 Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu Pro Pro
 625 630 635 640
 Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala Gly Glu
 645 650 655
 Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr Val Phe
 660 665 670
 His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly Asn Thr
 675 680 685
 Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn His Thr
 690 695 700

Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val Ile Lys
 705 710 715 720
 Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr Ala Thr
 725 730 735
 Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro Arg Pro
 740 745 750
 Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Val Asn Pro
 755 760 765
 Ser Asp Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn Phe Tyr
 770 775 780
 Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val Thr Val
 785 790 795 800
 Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe Pro Ser
 805 810 815
 Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu His Val
 820 825 830
 Pro Tyr His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Thr Ser Lys Gly
 835 840 845
 Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser Val Leu
 850 855 860
 Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr Arg Gly
 865 870 875 880
 Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Ile Pro Arg
 885 890 895
 Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val Tyr Val
 900 905 910
 Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro Phe Arg
 915 920 925
 Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Val Glu Thr Asn
 930 935 940

Pro Gly Pro Ala Ser Asp Asn Pro Ile Leu Glu Phe Leu Glu Ala Glu
 945 950 955 960

Asn Asp Leu Val Thr Leu Ala Ser Leu Trp Lys Met Val His Ser Val
 965 970 975

Gln Gln Thr Trp Arg Lys Tyr Val Lys Asn Asp Asn Phe Trp Pro Asn
 980 985 990

Leu Leu Ser Glu Leu Val Gly Glu Gly Ser Ile Ala Leu Ala Ala Thr
 995 1000 1005

Leu Ser Asn Gln Ala Ser Val Lys Ala Leu Leu Gly Leu His Phe
 1010 1015 1020

Leu Ser Arg Gly Leu Asn Tyr Thr Asp Phe Tyr Ser Leu Leu Ile
 1025 1030 1035

Glu Lys Cys Ser Ser Phe Phe Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Pro
 1040 1045 1050

Ala Glu Asn Leu Met Thr Lys Pro Ser Val Lys Ser Lys Phe Arg
 1055 1060 1065

Lys Leu Phe Lys Met Gln Gly Pro Met Asp Thr Val Lys Asp Trp
 1070 1075 1080

Asn Gln Ile Ala Ala Gly Leu Lys Asn Phe Gln Phe Val Arg Asp
 1085 1090 1095

Leu Val Lys Glu Val Val Asp Trp Leu Gln Ala Trp Ile Asn Lys
 1100 1105 1110

Glu Lys Ala Ser Pro Val Leu Gln Tyr Gln Leu Glu Met Lys Lys
 1115 1120 1125

Leu Gly Pro Val Ala Leu Ala His Asp Ala Phe Met Ala Gly Ser
 1130 1135 1140

Gly Pro Pro Leu Gly Asp Asp Gln Ile Glu Tyr Leu Gln Asn Leu
 1145 1150 1155

Lys Ser Leu Ala Leu Thr Leu Gly Lys Thr Asn Leu Ala Gln Ser
 1160 1165 1170

Leu Thr Thr Met Ile Asn Ala Lys Gln Ser Ser Ala Gln Arg Val

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

Leu	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Asp	Glu	Ala	Leu	Val	Asp	Leu	Ala	Pro
1415						1420					1425			
Asp	Ala	Asp	Pro	Val	Gly	Arg	Leu	Ala	Ile	Leu	Ala	Lys	Leu	Gly
1430						1435					1440			
Leu	Ala	Leu	Ala	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Leu	Ile	Ile	Leu	Ala	Val
1445						1450					1455			
Gly	Leu	Tyr	Lys	Tyr	Phe	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Asp	Gln	Glu	Glu
1460						1465					1470			
Thr	Glu	Ser	Glu	Glu	Pro	Ala	Lys	Val	Pro	Arg	Ser	Glu	Asn	Ala
1475						1480					1485			
Tyr	Asp	Gly	Pro	Lys	Lys	Asn	Ser	Lys	Pro	Pro	Gly	Ala	Leu	Ser
1490						1495					1500			
Leu	Met	Glu	Met	Gln	Gln	Pro	Asn	Val	Asp	Met	Gly	Phe	Glu	Ala
1505						1510					1515			
Ala	Val	Ala	Lys	Lys	Val	Val	Val	Pro	Ile	Thr	Phe	Met	Val	Pro
1520						1525					1530			
Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Leu	Thr	Gln	Ser	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Gly
1535						1540					1545			
Arg	Thr	Phe	Leu	Ile	Asn	Glu	His	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Ser	Trp
1550						1555					1560			
Thr	Ser	Phe	Thr	Ile	Arg	Gly	Glu	Val	His	Thr	Arg	Asp	Glu	Pro
1565						1570					1575			
Phe	Gln	Thr	Val	His	Phe	Thr	His	His	Gly	Leu	Pro	Thr	Asp	Leu
1580						1585					1590			
Met	Met	Val	Arg	Leu	Gly	Pro	Gly	Asn	Ser	Phe	Pro	Asn	Asn	Leu
1595						1600					1605			
Asp	Lys	Phe	Gly	Leu	Asp	Gln	Met	Pro	Ala	Arg	Asn	Ser	Arg	Val
1610						1615					1620			
Val	Gly	Val	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Asn	Phe	Phe	Phe	Ser	Gly	Asn
1625						1630					1635			

Phe	Leu	Gly	Phe	Val	Asp	Ser	Ile	Thr	Ser	Asp	Gln	Gly	Thr	Tyr
1640						1645					1650			
Ala	Arg	Leu	Phe	Arg	Tyr	Arg	Val	Thr	Thr	Tyr	Lys	Gly	Trp	Cys
1655						1660					1665			
Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Cys	Glu	Ala	Gly	Gly	Val	Arg	Arg	Ile	Ile
1670						1675					1680			
Gly	Met	His	Ser	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ile	Gly	Ala	Gly	Thr	Tyr
1685						1690					1695			
Ile	Ser	Lys	Leu	Gly	Leu	Ile	Lys	Ala	Leu	Lys	His	Leu	Gly	Glu
1700						1705					1710			
Pro	Leu	Ala	Thr	Met	Gln	Gly	Leu	Met	Thr	Glu	Leu	Glu	Pro	Gly
1715						1720					1725			
Val	Thr	Val	His	Val	Pro	Arg	Lys	Ser	Lys	Leu	Arg	Lys	Thr	Thr
1730						1735					1740			
Ala	His	Ala	Val	Tyr	Lys	Pro	Glu	Phe	Glu	Pro	Ala	Val	Leu	Ser
1745						1750					1755			
Lys	Phe	Asp	Pro	Arg	Leu	Asn	Lys	Asp	Val	Asp	Leu	Asp	Glu	Val
1760						1765					1770			
Ile	Trp	Ser	Lys	His	Thr	Ala	Asn	Val	Pro	Tyr	Gln	Pro	Pro	Leu
1775						1780					1785			
Phe	Tyr	Thr	Tyr	Met	Ser	Glu	Tyr	Ala	His	Arg	Val	Phe	Ser	Phe
1790						1795					1800			
Leu	Gly	Lys	Asp	Asn	Asp	Ile	Leu	Thr	Val	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu
1805						1810					1815			
Gly	Ile	Pro	Gly	Leu	Asp	Pro	Met	Asp	Pro	His	Thr	Ala	Pro	Gly
1820						1825					1830			
Leu	Pro	Tyr	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg	Arg	Thr	Asp	Leu	Val	Asp
1835						1840					1845			
Phe	Ala	Asn	Gly	Thr	Val	Asp	Pro	Ala	Leu	Ala	Met	Gln	Ile	Gln
1850						1855					1860			

Lys	Phe	Leu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Ser	Asp	His	Val	Phe	Gln	Thr	Phe
1865						1870					1875			
Leu	Lys	Asp	Glu	Ile	Arg	Pro	Ser	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Gly	Lys
1880						1885					1890			
Thr	Arg	Ile	Val	Asp	Val	Pro	Ser	Leu	Ala	His	Cys	Ile	Val	Gly
1895						1900					1905			
Arg	Met	Leu	Leu	Gly	Arg	Phe	Ala	Ala	Lys	Phe	Gln	Ser	His	Pro
1910						1915					1920			
Gly	Phe	Leu	Leu	Gly	Ser	Ala	Ile	Gly	Ser	Asp	Pro	Asp	Val	Phe
1925						1930					1935			
Trp	Thr	Val	Ile	Gly	Ala	Gln	Leu	Glu	Gly	Arg	Lys	Asn	Thr	Tyr
1940						1945					1950			
Asp	Val	Asp	Tyr	Ser	Ala	Phe	Asp	Ser	Ser	His	Gly	Thr	Gly	Ser
1955						1960					1965			
Phe	Glu	Ala	Leu	Ile	Ser	His	Phe	Phe	Thr	Val	Asp	Asn	Gly	Phe
1970						1975					1980			
Ser	Pro	Ala	Leu	Gly	Pro	Tyr	Leu	Arg	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Val
1985						1990					1995			
His	Ala	Tyr	Gly	Glu	Arg	Arg	Ile	Lys	Ile	Thr	Gly	Gly	Leu	Pro
2000						2005					2010			
Ser	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Ser	Leu	Leu	Asn	Thr	Val	Leu	Asn	Asn
2015						2020					2025			
Val	Ile	Ile	Arg	Thr	Ala	Leu	Ala	Leu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Phe	Glu
2030						2035					2040			
Tyr	Asp	Met	Val	Asp	Ile	Ile	Ala	Tyr	Gly	Asp	Asp	Leu	Leu	Val
2045						2050					2055			
Gly	Thr	Asp	Tyr	Asp	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	Ala
2060						2065					2070			
Ala	Lys	Leu	Gly	Tyr	Lys	Met	Thr	Pro	Ala	Asn	Lys	Gly	Ser	Val
2075						2080					2085			
Phe	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Asp	Ala	Val	Phe	Leu	Lys	Arg

2090	2095	2100
Lys Phe Val Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Lys Pro Val Met Asp		
2105	2110	2115
Leu Lys Asn Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Phe Lys Pro Gly Thr		
2120	2125	2130
Leu Leu Glu Lys Leu Gln Ser Val Ser Met Leu Ala Gln His Ser		
2135	2140	2145
Gly Lys Glu Glu Tyr Asp Arg Leu Met His Pro Phe Ala Asp Tyr		
2150	2155	2160
Gly Ala Val Pro Ser His Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Trp Arg Ala		
2165	2170	2175
Leu Phe Asp		
2180		

<210> 4
 <211> 7300
 <212> ARN
 <213> Senecavirut

<400> 4
 uuugaaaugg ggggcugggc ccucaugccc aguccuuccu ucccccucc gggggguaaa 60
 ccggcugugu uugcuagagg cacagaggag caacauccaa ccugcucuug uggggaacgg 120
 ugcggcucca auuccugcgu cgccaaaggu guuagcgcac ccaaacggcg caucuaccaa 180
 ugcuaauuggu guggucugcg aguucuagcc uacucguuuc ucccuaucc acucacucac 240
 gcacaaaaag uguguuguaa cuacaagacu uagcccucgc acgagaugug cgauaaccgc 300
 aagauugacu caagcgcgga aagcgcugua accacaugcu guuaguuccu uuauggcugc 360
 gagauggcua uccaccucgg aucacugaac uggagcucga ccucccuag uaaggaacc 420
 gagaggccuu cuugcaacaa gcuccgacac agaguccacg ugauugcuac caccaugagu 480
 acaugguucu cccucucga cccaggacuu cuuuuugaau auccacggcu cgauccagag 540
 ggugggggc au gaucuuuuaa gcauagcgag cuacagcggg aacuguagcu aggccuuagc 600
 gugcuuugga uacugccuga uagggcgacg gccuagucgu gucgguuua uagguagcac 660
 auacaaauau gcagaacucu cauuuuucuu ucgauacagc cucuggcacc uuugaagacg 720
 uaaccggaac aaaagucaag aucguugaau acccuagauc ggugaacaau gguguuuacg 780
 auucguccac ucauuuagag auacugaacc uacaggguga aaauugaaau uuaaggucuu 840

ucaaugaaua ccaaauucgc gccgccaaac aacaacuugg acuggacauc guauaugaac	900
uacaggguaa uguucagaca accucaaaga augauuuuga uucccgcggc aauaauggua	960
acaugaccuu caauuacuac gcaaacacuu aucagaauuc aguagacuuc ucgaccuccu	1020
cgucggcguc aggcgccgga cccgggaacu cccggggcgg auuagcgggu cuccucacaa	1080
auuucagugg aaucuugaac ccucuuggcu accucaaaga ccacaauacc gaagaaaugg	1140
aaaacucugc ugaucgaguc auaacacaaa cggcgggcaa cacugccaau aacacgcaau	1200
caucacuggg uguguugugu gccuacguug aagacccgac caaauugac ccuccgucca	1260
gcagcacaga ucaaccacc accacuuuaa cugccaucga caggugguac acuggacgcc	1320
ucaauucuug gacaaaagcu guaaaaaccu ucucuuuua ggccguccc cucccuggag	1380
ccuuccuguc uagacaggga ggccucaaug gaggggccuu cacggcuacc cuacauagac	1440
auuucuaau gaagugcggg uggcaggugc agguccaau caauugaca caauuccacc	1500
aaggugcucu ucuuguugcc auggucccg aaaccacccu ugaugucaag cccgacggca	1560
aggcaaagag ccuacaggag cugaaugaag agcagugggu agaaugucu gacgauuacc	1620
ggaccgggaa aaacaugccu uuucagucuc uuggcacaua cuaucggccc ccuaacugga	1680
cuuggggccc uaauuucauc aaccuccauc aaguaacagu uuucccacac caaauucuga	1740
acgcgagaac cucuaccucg guagacauaa gugucccau caucggggag acuccuacac	1800
aauccucaga gacacagaac uccuggacc cccucguuau ggugcuuguc cccuggacu	1860
acaaggaggg agccacaacu gaccagaaa uuacauuuuc cguaaggccu acaaguccuu	1920
acuucaaugg gcuucguaac cgcuaacaaga cggggacgga cgaggaacag gggcccuauc	1980
ccacagcacc cagagaaaau ucgcuaaugu uucucucgac caucccugac gacacugucc	2040
cugcuuacgg gaaugugcgu accccucccg ucaauuaccu uccuggugaa auaacggacc	2100
ucuuacaacu ggcccguaua cccacucuca uggcguuugg gcgggugccu gaaccugaac	2160
cugccucaga cgcuaaugug ccuacguug ccguucccac ccaguucgau gacaagccuc	2220
ucaucuccuu cccgaucacc cuuucagauc cugucuacca gaauacucug guaggcgcca	2280
ucaguucaaa uuucgccaac uaccgggggu guauccaaau cacucugaca uuuuguggac	2340
cuaugauggc aagagggaaa uuccuacucu cguaauucc cccaaugga acacaaccac	2400
agaccuuuc ugaagccaug cagugcacau auucuauuug ggauauaggc uuaaacucua	2460
guuggaccuu ugucaucccc uacaucucgc ccagugacua ccgugaaacu cgggccauua	2520
ccaauucggu uuauucugcu gauggcuggu uuagccugca caagcugacc aaaauuacuc	2580
uaccaccuga uugcccacag agccccgua uucucuuuuu cgccucugcu ggugaggauu	2640
acaccuccg ucuccccguu gauuguaauc cuucuaugu guuccacucc accgacaacg	2700

ccgagacugg gguaauugag gcggguaaca cugacaccga uuucucuggu gaauuggcgg 2760
 cuccugggcuc uaaccacacu aaugucaagu uccuguuuga ccgaucucga uuacugaaug 2820
 uaauuaaggu acuggagaag gacgccgucu uccccgcgcc uuuccccaca gcaacuggua 2880
 cacaacagga cgaugguuac uuuugucuuc uaacaccccg cccaacaguc gccucccgac 2940
 ccgccacucg uuucggccug uacgucaguc cgucugacag uggcguucuc gccaacacuu 3000
 cacuggauuu caauuuuuac agcuuggccu guuucacuaa cuuuagauca gaccuugaag 3060
 ucacgguggu cucacuggag ccgaucugg aauucgcugu agggugguuc ccucuggca 3120
 gugaguacca ggcuuccagc uuugucuacg accaacugca uguacccuac cacuuuacug 3180
 ggcgcacucc ccgcgcuuuc gccagcaagg gugggaaggu aucuuucgug cucccuugga 3240
 acucugucuc auccgugcuu cccgugcgcu gggggggcgc uucaagcuu ucuucugcca 3300
 cgcggggucu gccggcucac gcugacuggg ggacuauua cgccuuuau ccccguccca 3360
 acgagaagaa aagcaccgcu guaaagcaug uggccgugua cguucgguaa aagaacgcgc 3420
 gugccuggug cccagcaug cuucccuuc gcagcuacaa gcagaagau cugaugcaau 3480
 caggcgacgu cgagaccaac ccaggccug cuucugacaa cccaaucuug gaauuucuug 3540
 aagcagaaaa ugaucuaguc acucuggccu cucucuggaa gaugguacac ucuguucaac 3600
 agaccuggag aaaguaugug aagaacgaca auuuuuggcc caauuuacuc agugaguuaug 3660
 ugggggaagg cuccaucgcc uggccgcca cgcugucuaa ccaagcuua guaaaagcuc 3720
 ucuugggccu gcauuuucuc ucucgagggc ucauuacac agacuuuac ucuuacuga 3780
 uagagaaaug cucuaguuuu uuuacuguag aaccgccucc uccaccagcu gaaaaucuga 3840
 ugaccaagcc cuccgugaag ucgaaauucc gaaagcuguu uaagaugcaa ggacccaugg 3900
 acaaagucaa agacuggaac caauagccg ccggcuugaa gaauuuucaa uuuguucgug 3960
 accuagucaa agaggugguc gacuggcucc aggcuggau caacaagag aaagccagcc 4020
 cuguccucca guaccaguug gagaugaaga agcucgggcc cguggcuuug gcucaugaug 4080
 ccuucauggc cgguuccggg ccccucuaa gugacgacca gauugaauac cuccaaaacc 4140
 ucaaaucucu ugccuaaca cuggggaaga cuaauuuggc ccaaagucuc accacuauga 4200
 ucaaugccaa gcaaaguucc gcccaacgag ucgaacccgu uguggugguc cucagaggca 4260
 agccgggaug cggcaagagc uuggccucca cguugauugc ccaggcugug uccaagcuc 4320
 ucuacggcuc acaaagugug uauucucuuc cuccggacc agacuucuc gacggauaca 4380
 aaggacaguu uguaaccuug auggaugau ugggacaaaa cccggauggg caagauuucu 4440
 ccaccuuuug ucagauggug ucgaccgcc aaauucucc caacauggcg gaccuugcag 4500

agaaggggcg ccccuuuacc uccaauucuua ucauugcaac uacaaaccuc ccccacuuca 4560
 gcccgugacac cauugcugau ccuucugcgg ucucucgucg gaucaacuac gacuugacuc 4620
 uagaaguauc ugaggccuac aaaaagcaca cacggcugaa uuuugaccug gcuuucaggg 4680
 gcacagacgc ccccccauu uauccuuuug cugcccaugu gccuuucgug gacguggcug 4740
 ugcgcuucaa aaauaggccac cagagcuuca aucuccuaga guuggucgac ucuauuugug 4800
 cagacauucg agccaagcaa caaggugccc gaaaauugca gacucuaguu cuacagagcc 4860
 cuaacgagaa ugaugacacc cccgucgacg aggcgcuggg uagaguucuc acucccgucg 4920
 cggucgacga ggcgcuuguc gaccucgcuc aagaggccga uccggguuggc cgcuuaggcua 4980
 uucuugccaa acuaggucuu gcucuagcug cggucacccc cggcuugaua aucuuggcag 5040
 ugggacucua uagguacuuc ucuggcucug augcagacca agaagaaacg gaaagugagg 5100
 aaccugcuua agcgccuagg agcgagaauug cuuauugacgg cccgaagaaa aacucuaagc 5160
 cccugggagc gcucucucuu auggaaaugc aacagcccaa cguggacaug ggcuuugagg 5220
 cugcggucgc uaagaaagug gucgucccca uuacauucau gguucccaac agaccuucug 5280
 gacuuaacaca guccgccccu cuuguggccg gccggaccuu ccuaauuaau gagcauacau 5340
 gguccaacc cuccuggacc aguucacaa uccgugguga ggugcacacu cgugaugagc 5400
 cuuuccaaac gguucauuuu acucaccaug guguucccac agaccugaug augguacguc 5460
 ucggaccggg caacucuuuc ccuaacaauc uagacaaguu uggacuugac cagaugccgg 5520
 cacguaacuc ccgugugguu ggcguuucgg cuaguucagg uauuuucuu uucucuggga 5580
 auuuccuugg guuuguugac uccaucaccu cugaacaagg aacuuauugca agacuuuuua 5640
 gguacagggg gaccaccuac aagggauggu gcgguuucggc ccuggucugu gaggccggug 5700
 guguccggcg caucauuggc cugcauucug cuggugccgc ugguaucggc gccgggaccu 5760
 acaucuaaaa auuaggacug aucaaagccc uaaaacaccu cggugaaccu cuggcuacaa 5820
 ugcaaggacu gaugacugag cuagagccug gagucaccgu gcauguaccc cggaaaucua 5880
 aauugagaaa gacgaccgca cacgcggugu acaaaccgga guuugaaccu gcuguguugu 5940
 caaaauuuga ucccagacug aacaaggauug uugaccuaga ugagguaauu uggucuaaac 6000
 acacugccaa cgucccuuau caaccuccuu uguucuacac auacaugua gaguacgcuc 6060
 aucggguuuu cuccuuuuug ggaaaagaca augacauucu gaccguuaaa gaagcaaucc 6120
 ugggcauccc uggacuagac ccuauuggau cccacacagc uccgggucug cccuacgcca 6180
 uuagcggccu ucgacguacu gaucucgucg auuuugugaa cgguacggua gacgcagcac 6240
 uggccaugca aauccagaaa uucuuagacg gugacuacuc ugaucauguc uuccaaacuu 6300
 uucugaaaga ugaaaucaga cccucagaga agguccgagc gggaaaaacc cgcauugucg 6360

augugcccuc ccuggcacac ugcauugugg gcagaaugcu gcucgggcg uucgccgcc 6420
 aguuucaauc ccaucccggc uuucuucuug guucugcuau cggguccgac ccugaugucu 6480
 ucuggaccgu cauaggggcu cagcucgagg gaagaaagaa cacguacgac guggacuaca 6540
 gugccuuuga cucuucacac ggcacuggcu ccuucgaggc ucucaucucu cacuuuuuca 6600
 ccguugacaa ugguuuuagc ccugcgcugg gaccguaucu cagaucccug gcugucucgg 6660
 ugcacgcuaa cggcgagcgu cgcaucaaga uuaccggagg ccuucccucu gguugugccg 6720
 cgaccagccu ucugaucaca gugcucaaca augugaucau caggacugcu cuggcauuga 6780
 cuuacaagga auuugaguau gacaugguug auaucaucgc cuacggugac gaccuuuug 6840
 uugguacgga uuaugaucug gacuucuaug aaguggcgcg gcgcgcugcc aaacuggggg 6900
 auaaugac uccugccaac aagggguuccg ucuucccucc gacuuccucu cucuccgaug 6960
 cuguuuuucu aaaacgcaa uucguccaaa acaaugacgg cuuauauaaa ccaguuauug 7020
 auuuuaagaa uuuggaagcc augcucuccu acuucaaacc aggaacacua cucgagaagc 7080
 ugcaaucugu uucuauguug gcucaacauu cuggaaaaga agaauaugau agauugaugc 7140
 gccccuucgc ugacuacggu gccguaccga gucacgagua ccugcaggca agauggaggg 7200
 ccuuguucga uugaccuaga uagcccaacg cgcuucggug ccgccggcga uucugggaga 7260
 acucagucgg aacagaaaag ggaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7300

<210> 5
 <211> 7286
 <212> ARN
 <213> Senecavirut

<400> 5
 uuugaaaugg ggggcugggc ccucaugccc aguccuuccu uuccccuucc gggggguaaa 60
 ccggcugugu uugcuagagg cacagaggag caacauccaa ccugcucuug uggggaacgg 120
 ugcggcucca auuccugcg cgccaaaggu guuagcgac ccaaacggcg caucuaccaa 180
 ugcuaauuggu guggucugcg aguucuaagg uacucguuuc ucccuauc acucacucac 240
 gcacaaaaag uguguuguua cuacaagacu uagcccucgc acgagaugug cgauaaccgc 300
 aagauugacu caagcgcgga aagcgcugua accacaugcu guuaguccu uuauggcugc 360
 gagauggcua uccaccucgg aucacugaac uggagcucga ccuccuuag uaagggaacc 420
 gagaggccuu cuugcaacaa gcuccgacac agaguccacg ugauugcuac caccaugagu 480
 acaugguucu cccucucga cccaggacuu cuuuuugaau auccacggcu cgauccagag 540
 gguggggcau gaucuuuuua gcuaagcgag cuacagcggg aacuguagcu aggccuuagc 600
 gugcuuugga uacugccuga uagggcgacg gccuagucgu gucgguucua uagguagcac 660

auacaaaauau gcagaacucu cauuuuucuu ucgauacagc cucuggcacc uuugaagacg	720
uaaccggaac aaaagucaag aucguugaau acccuagauc ggugaacaau gguguuuacg	780
auucguccac ucauuuagag auacugaacc uacaggguga aaugaaaau uuaaggucuu	840
ucaaugaaua ccaauucgc gccgccaaac aacaacuugg acuggacauc guauaugaac	900
uacaggguaa uguucagaca accucaaaga augauuuuga uucccgcggc aauauggua	960
acaugaccuu caauuacuac gcaaacacuu aucagaauuc aguagacuuc ucgaccuccu	1020
cgucggcguc aggcgccga cccgggaacu cccggggcgg auuagcgggu cuccucacaa	1080
auuucagugg aaucuugaac ccucuuggcu accucaaaga ccacaauacc gaagaaaugg	1140
aaaacucugc ugaucgaguc auaacacaaa cggcgggcaa cacugccaau aacacgcaau	1200
caucacuggg uguguugugu gccuacguug aagacccgac caaauugac ccuccgucca	1260
gcagcacaga ucaaccacc accacuuua cugccaucga caggugguac acuggacgcc	1320
ucaauucuuug gacaaaagcu guaaaaaccu ucucuuuua gcccgucccg cucccuggag	1380
ccuuccuguc uagacaggga ggccucaaug gaggggccuu cacggcuacc cuacauagac	1440
auuucuaau gaagugcggg uggcaggugc agguccaau caauuugaca caauuccacc	1500
aaggugcucu ucuuguugcc auggucccg aaaccacccu ugaugucaag cccgacggca	1560
aggcaaagag ccuacaggag cugaaugaag agcagugggu agaaugucu gacgauuacc	1620
ggaccgggaa aaacaugccu uuucagucuc uggcacaua cuaucggccc ccuaacugga	1680
cuuggggccc uaauuucac aaccuccauc aaguaacagu uuucccacac caauucuga	1740
acgcgagAAC cucuaccucg guagacauaa guguccaua caucggggag acuccuacac	1800
aauccucaga gacacagaac uccuggaccc uccucguuau ggugcuuguc cccuggacu	1860
acaaggaggg agccacaacu gaccagaaa uuacauuuuc cguaggccu acaaguccuu	1920
acuucaaugg gcuucguaac cgcuaacga cggggacgga cgaggaacag gggcccauuc	1980
ccacagcacc cagagaaaau ucgcuaaugu uucucucgac caucccugac gacacugucc	2040
cugcuuacgg gaugugcgu accccucccg ucaauuaccu uccuggugaa auaaccgacc	2100
ucuuacaacu ggcccguaua cccacucuca uggcguuugg gcgggugccu gaaccugaac	2160
cugccucaga cgcuaugug ccuacguug ccguuccac ccaguucgau gacaagccuc	2220
ucaucuccuu cccgaucacc cuuucagau cugucuacca gaauacucug guaggcgcca	2280
ucaguucaaa uuucgccaac uaccgggggu guauccaaau cacucugaca uuuguggac	2340
cuaugauggc aagagggaau uuccuacucu cguauucucc cccaaaugga acacaaccac	2400
agaccuuuc ugaagccaug cagugcatau auucuaauug ggauauaggc uaaaacucua	2460

guuggaccuu ugucaucccc uacaucucgc ccagugacua ccgugaaacu cgggccauua 2520
 ccaauucggu uuauucugcu gauggcuggu uuagccugca caagcugacc aaaauuacuc 2580
 uaccaccuga uugcccacag agcccugua uucucuuuuu cgccucugcu ggugaggauu 2640
 acaccuccg ucuccccguu gauuguauc cuucuuaugu guuccacucc accgacaacg 2700
 ccgagacugg gguuauugag gcggguaaca cugacaccga uuucucuggu gaauuggcgg 2760
 cuccuggcuc uaaccacacu aaugucaagu uccuguuuga ccgaucucga uuacugaau 2820
 uaauuaaggu acuggagaag gacgccgucu uccccgccc uuucccaca gcaacuggua 2880
 cacaacagga cgaugguuac uuuugucuuc uaacaccccg cccaacaguc gccucccgac 2940
 ccgccacucg uuucggccug uacgucaguc cgucugacag uggcguucuc gccaacacuu 3000
 cacuggauuu caauuuuac agcuuggccu guuucacua cuuagauca gaccuugaag 3060
 ucacgguggu cucacuggag ccgaucugg aaucgcugu agggugguuc cccucuggca 3120
 gugaguacca ggcuccagc uuugucuacg accaacugca uguaccuac cacuuuacug 3180
 ggcgcacucc ccgcgcuuuc gccagcaagg gugggaaggu aucuuucgug cucccuugga 3240
 acucugucuc auccgugcu cccgugcgc gggggggcgc uuccaagcu ucuucugcca 3300
 cgcggggucu gccggcuc au gcugacuggg ggacuauua cgccuuuac ccccgucca 3360
 acgagaagaa aagcaccgc guaaagcaug uggccgugua cguucgguac aagaacgcgc 3420
 gugccuggug cccagcaug cuucccuuc gcagcuacaa gcagaagau cugaugcaau 3480
 caggcgacgu cgagaccaac ccaggcccug cuucugacaa cccaaucuug gaauuucuu 3540
 aagcagaaaa ugaucuaguc acucuggccu cucucuggaa gaugguacac ucuguucaac 3600
 agaccuggag aaaguaugug aagaacgaca auuuuuggcc caauuuacuc agugaguua 3660
 ugggggaagg cuccaucgcc uggccgcca cgcugucuaa ccaagcuuca guaaaagcuc 3720
 ucuugggccu gcauuuucuc ucucgagggc ucauuuacac agacuuuac ucuuuacuga 3780
 uagagaaaug cucuaguuc uuuacuguag aaccgccucc uccaccagcu gaaaaucuga 3840
 ugaccaagcc cuccgugaag ucgaaaaucc gaaagcuguu uaagaugcaa ggacccaugg 3900
 acaaagucua agacuggaac caauagccg ccggcuugaa gaauuuucaa uuuguucgug 3960
 accuagucua agaggugguc gacuggcucc aggcuggau caacaaagag aaagccagcc 4020
 cuguccuca guaccaguug gagaugaaga agcucgggcc cguggcuuug gcucaugaug 4080
 ccuucauggc cgguuccggg ccccucua gugacgacca gauugaauac cuccaaaacc 4140
 ucaaaucucu ugcccuaaca cuggggaaga cuaauuuggc ccaaagucuc accacuauga 4200
 ucaaugccaa gcaaaguucc gcccaacgag ucgaacccgu uguggugguc cucagaggca 4260
 agccgggaug cggcaagagc uggccucca cguugauugc ccaggcugug uccaagcgc 4320

ucuacggcuc acaaagugug uauucucuuc cuccggaccc agacuucuuc gacggauaca	4380
aaggacaguu uguaaccuug auggaugauu uggaacaaaa cccggauggg caagauuuu	4440
ccaccuuuug ucagauggug ucgaccgccc aauuucuucc caacauggcg gaccuugcag	4500
agaaggggug ccccuuuacc uccaaucuua ucauugcaac uacaaaccuc ccccacuua	4560
gccugucac cauugcugau ccuucugcg ucucucgucg gaucaacuac gacuugacuc	4620
uagaaguauc ugaggccuac aaaaagcaca cacggcugaa uuuugaccug gcuuucaggc	4680
gcacagacgc ccccccauu uauccuuuug cugcccaugu gccuuucgug gacguggcug	4740
ugcgcuucaa aaauaggccac cagagcuua aucuccuaga guuggucgac ucuauuugug	4800
cagacauucg agccaagcaa caaggugccc gaaaauugca gacucuaguu cuacagagcc	4860
cuaacgagaa ugaugacacc cccgucgacg aggcgcuggg uagaguucuc acucccgucg	4920
cggucgacga ggcgcuuguc gaccucgcuc aagaggccga uccgguuggc cgcuuggcua	4980
uucuugccaa acuaggucuu gcucuagcug cggucacccc cggcuugaua aucuuggcag	5040
ugggacucua uagguacuuc ucuggcucug augcagacca agaagaaacg gaaagugagg	5100
aaccugcuua agcgccuagg agcgagaug cuuaugacgg cccgaagaaa aacucuaagc	5160
cccugggagc gcucucucu auugaaaugc aacagcccaa cguggacaug ggcuuugagg	5220
cugcgguccg uaagaaagug gucgucccca uuacauuau gguucccaac agaccuucug	5280
gacuuacaca guccgccccu cuugugggcc gccggaccuu ccuaauuaau gagcauacau	5340
gguccaacc cuccuggacc aguucacaa uccgugguga ggugcacacu cgugaugagc	5400
cuuuccaaac gguucauuuu acucaccaug guguucccac agaccugaug augguacguc	5460
ucggaccggg caacucuuc ccuaacauc uagacaaguu uggacuugac cagaugccgg	5520
cacguaacuc ccgugugguu ggcguuucgg cuaguacgg uauuuucuuc uucucuggga	5580
auuuccuugg guuuguugac uccaucaccu cugaacaagg aacuuugca agacuuuuua	5640
gguacagggg gaccaccuac aagggauggu gcgguucggc ccuggucugu gaggccggug	5700
guguccggcg caucauuggc cugcauucug cuggugccgc ugguaucggc gccgggaccu	5760
acaucuaaaa auuaggacug aucaaagccc uaaaacaccu cgguagaaccu cuggcuacaa	5820
ugcaaggacu gaugacugag cuagagccug gagucaccgu gcauguaccc cggaauucua	5880
aaugagaaaa gacgaccgca cacgcggugu acaaaccgga guuugaaccu gcuguguugu	5940
caaaaauuga ucccagacug aacaaggau uugaccuaga ugagguaauu uggucuaaac	6000
acacugccaa cgucccuau caaccuccuu uguucuacac auacauguca gaguacgcuc	6060
aucggguuuu cuccuuuuug ggaaaagaca augacauucu gaccguuaaa gaagcaaucc	6120

ugggcauccc uggacuagac ccuauggauc cccacacagc uccgggucug cccuacgcca 6180
 uuagcggccu ucgacguacu gaucucgucg auuuugugaa cgguacggua gacgcagcac 6240
 uggccaugca aauccagaaa uucuuagacg gugacuacuc ugaucauguc uuccaaacuu 6300
 uucugaaaga ugaaaucaga ccucagaga agguccgagc gggaaaaacc cgcauugucg 6360
 augugcccuc ccuggcacac ugcauugugg gcagaaugcu gcucgggcg uucgccgcca 6420
 aguuucaauc ccaucccggc uuucuucug guucugcuau cggguccgac ccugaugucu 6480
 ucuggaccgu cauaggggcu cagcucgagg gaagaaagaa cacguacgac guggacuaca 6540
 gugccuuuga cucuucacac ggcacuggcu ccuucgaggc ucucaucucu cacuuuuuca 6600
 ccguugacaa ugguuuuagc ccugcgcugg gaccguaucu cagaucccug gcugucucgg 6660
 ugcacgcuaa cggcgagcgu cgcaucaaga uuaccggagg ccuucccucu gguugugccg 6720
 cgaccagccu ucugaacaca gugcucaaca augugaucau caggacugcu cuggcauuga 6780
 cuuacaagga auuugaguau gacaugguug auaucaucgc cuacggugac gaccuuuugg 6840
 uugguacgga uuaugaucug gacuucuaug aaguggcgcg gcgcgcugcc aaacuggggg 6900
 auaaugagac uccugccaac aaggguuccg ucuucccucc gacuuccucu cucuccgaug 6960
 cuguuuuucu aaaacgcaaa uucguccaaa acaaugacgg cuuauauaaa ccaguuaugg 7020
 auuuuaagaa uuuggaagcc augcucuccu acuucaaacc aggaacacua cucgagaagc 7080
 ugcaaucugu uucuauguug gcucaacauu cuggaaaaga agaauaugau agauugaugc 7140
 acccuucgc ugacuacggu gccguaccga gucacgagua ccugcaggca agauggaggg 7200
 ccuuguucga uugaccuaga uagccaacg cgcuucggug ccgccggcga uucugggaga 7260
 acucagucgg aacagaaaag ggaaaa 7286

<210> 6
 <211> 7270
 <212> ARN
 <213> Senecavirus

<400> 6
 cugggcccuc augcccaguc cuuccuuucc ccuuccgggg gguaaaccgg cuguguuugc 60
 uagaggcaca gaggagcaac auccaaccug cuuuuguggg gaacggugcg gcuccaauc 120
 cugcgucgcc aaagguguaa gcgcacccaa acggcgcauc uaccaaugcu auuggugugg 180
 ucugcgaguu cuagccuacu cguuuucucc cuauccacuc acucacgcac aaaaagugug 240
 cuguaauuac aagauuagc ccucgcacga gaugugcgau aaccgcaaga uugacucaag 300
 cgcggaaagc gcuguaacca caugcuguua gucccuucau ggucgcgaga uggcuaucca 360
 ccucggauca cugaacugga gcucgaccu ccuaguaag ggaaccgaga ggccuucug 420

caacaagcuc cgacacagag uccacgugau ugcuaaccacc augaguacau gguucucucc	480
ucucgaccca ggacuucuuu uugaauaucc acggcucgau ccagagggug gggcaugauc	540
ccccuagcau agcgagcuac agcgggaacu guagcuaggc cuuagcgugc cuuggauacu	600
gccugauagg gcgacggccu agucgugucg guucuaauagg uagcacauac aaauaugcag	660
aacucucacu uuucuuucga uacagccucu ggcaccuuug aagacguaac cggaacaaaa	720
gucaagaucg uugaauaccc uagaucggug aacauggug uuucagauuc guccacucau	780
uuagagauac ugaaccuaca gggugaaauu gaaauuuuaa agucuuucau ugaauaccaa	840
auucgcgccg ccaaacaaca acuuggacug gacaucgau acgaacuaca ggguaauguu	900
cagacaaccu caaagaauga uuugauucc cgcgguaaua augguaacau gaccuucau	960
uacuacgcaa acacuaccca gaauucagua gacuucucga ccuccucguc ggcgucaggc	1020
gccggacccg ggaacucccg gggcggaaua gcgggucucc ucacaaauu caguggaauc	1080
uugaaccuc uuggcuaccu caaagaucac aaauccgaag aauggaaaa cucugcugau	1140
cgagucauaa cgcaaacggc gggcaacacu gccauaaaca cgcaaucauc acugggugug	1200
uugugugccu acguugaaga cccgaccaa ucugaccuc cguccagcag cacagaucua	1260
cccaccacca cuuuuacugc caucgacagg ugguacacug gacgccucaa uucuuaggac	1320
aaagcuguaa aaaccuucuc uuucaggcc gucccgucc cuggagccuu ccugucuaga	1380
cagggaggcc ucaacggagg ggccuucacg gcuaccuac auagacauu cuuaaugaag	1440
ugcggguggc aggugcaggu ccaaugcau uugacgcau uccaccaagg ugcucuucuu	1500
guugccaugg uccccgaaac caccuugau gucaaaccug acggcaaggc aaagagcuua	1560
caggagcuga augaagaaca guggguggaa augucugacg auuaccggac cgggaaaaac	1620
augccuuucc agucucuugg cacauacuau cgcccccu acuggacuug gggcccaau	1680
uucaucaacc ccuaucaagu aacaguuuuc ccacacaaa uucugaacgc gagaaccucu	1740
accucgguag acauaagugu ccuauacau ggggagacuc cuacacauuc cucagagaca	1800
cagaacuccu ggaccuccu cguauggug cuugucuccc uggacuacaa ggaggagcc	1860
acaacugacc cagaaauuac auuuucugua aggccuacaa guccuuacu caaugggcua	1920
cguaaccguu ucacgaccgg gacggacgag gaacaggggc ccuucccac agcaccaga	1980
gaaaauucg uuauguuuc cucaaccauc ccugacgaca cuguccugc uuacgggaau	2040
gugcguaccc cuccgucaa uuaccuccu ggugaaaua ccgaccucu acaacuggcc	2100
cguauacca cucucauggc guucgggagg gugucugaac ccgagccugc cucagacaca	2160
uauugcccu acguugccgu uccugcccag uucgacgaca agccucucu cuccuucccg	2220
aucacccuuu cagaucugc cuaccagaac acccugguag gcgccaucag uucgaauuc	2280

gccaacuacc gggggugua ccaaaucacu cugacauuuu guggaccgau gauggcaaga 2340
 gggaaauucc uacucucgua uucuccucca aauggagcac aaccacagac ccuuucugaa 2400
 gcuaugcagu gcacguacuc uauuugggau auaggcuuga acucuaguug gaccuuuguc 2460
 aucccuaca ucucgcccag ugauuaccgu gaaacucggg cuauuaccaa cucaguuuau 2520
 ucugcugaug guugguuuag ccugcacaag cugacuaaaa uuacucuacc accugacugc 2580
 ccacagaguc ccuguauucu cuuuuucgcc ucugcuggug aggauuacac ccuccgucuc 2640
 ccuguugauu guaaucuuuc cuacguguuc cacuccaccg acaacgccga gacugggguu 2700
 auugaggcgg guaacacuga caccgacuuc ucuggugagc uggcggcucc uggcucuaac 2760
 cacacuaug ucaaguuccu guuugaucga ucucgauuac ugaauguaau uaagguacug 2820
 gagaaggacg ccgucuuccc ccguccuuuc cccacagcaa caggugcaca gcaggacgau 2880
 gguuacuuuu gccuucuaac accccgccc aacagucguu cccgaccgc cacucguuuc 2940
 ggccuguacg ucaaucguc ugacaguggc guucucgcu acacuucacu ggauuucaau 3000
 uuuuacagcu ugcccguuu cacuuacuuu agaucagacc uugaagucac gguggucuca 3060
 cuggagccag aucuggaau cgcuguaggg ugguucccu cuggcaguga guaccaggcu 3120
 uccagcuuug ucuacgacca acugcaugua cccuaccacu uuacugggcg cacucccg 3180
 gcuuucacca gcaagggugg aaagguauuc uucgugcuuc cuuggaacuc ugucucaucc 3240
 gugcuucccg ugcgugggg gggcgcuucc aagcuuucuu ccgccacgcg gggucuaccg 3300
 gcucaugcug acugggggg cauuuacgcc uucauccccc guccuaauga gaagaaaagc 3360
 accgcugcaa agcacguggc gguguacguu cgguacaaga acgcgcgugc cuggugcccc 3420
 agcaugcuuc ccuuccgag cuacaagcag aagaugcuga ugcaaucagg cgacgucgag 3480
 accaaccug gccugcuuc ugacaacca aucuuggagu uucugaagc ugaaaacgau 3540
 cuagucacuc ugccucucu cuggaagau guacacucug uucaacagac cuggagaaag 3600
 uaugugaaga augacaauu uuggcccau uugcucagug agcuaguggg ggaaggcucc 3660
 aucgccuugg ccgccacgc aucaaccaa gcuucaguaa aagcucucu aggccugcau 3720
 uuucucucc gagggcucaa uuauacagau uuuuacucu uacugauaga gaaugcucu 3780
 aguucuuua cuguagaacc gccuccucca ccagcugaaa aucugaugac caagcccucc 3840
 gugaggucga aaauccgaaa gcuguuuuag augcaaggac ccauggacac agucaaagac 3900
 uggaaccaa uagccgccg ccugaagaau uucaauuug uucgugaccu ggucaaagag 3960
 guggucgauu ggcuccaggc cuggauuaau aaagagaaa ccagcccugu ccuccaguac 4020
 cagcuggaga ugaagaaacu cggacccgug gcuuuggcuc augaugccuu cauggccggu 4080

uccggggcccc	cucuaguga	cgaccagauu	gaauaucucc	agaaccucaa	aucucuugcc	4140
cuaacacugg	ggaagacuaa	uuuggcccaa	agucucacca	cuaugaucaa	ugccaagcaa	4200
agcuccgcuc	aacgagucga	acccguugug	gugguccuua	gaggcaagcc	gggauguggc	4260
aagagcuugg	ccuccacguu	gauugcccag	gcugugucca	agcgucucua	cggcucacaa	4320
aguguguauu	cucuuccucc	ggauccagac	uucuucgacg	gauacaaagg	acaguuuqua	4380
accuugaugg	acgaucuggg	acaaaacccg	gaugggcaag	auuucuccac	cuuuugucag	4440
auggugucga	ccgcccuaau	ucuucccaac	auggcggaac	uuacagagaa	ggggcguccc	4500
uucaccucca	aucuuaucau	ugcaacuaca	aaccucccuc	acuucagccc	ugucaccauu	4560
gcugauccuu	cugcagucuc	ucgucguauc	aacuacgacc	ugacucuaga	aguaucugag	4620
gccuauaaga	agcacacacg	gcugaauuuu	gaccuggcuu	ucagacgcac	agacgcccc	4680
cccauuuau	cuuuugcugc	ccaugugccc	uucguggacg	uggcugugcg	cuucaaaaau	4740
ggucaucaga	gcuucaau	ccuagaguug	gucgacucua	uuugugcaga	cauucgagcc	4800
aagcaacaag	gugcccga	uaugcagacu	cugguucuac	agagcccaa	cgagaacgac	4860
gacacccccg	ucgacgaggc	guuggguaga	guucucaccc	ccgcugcggu	cgacgaggcg	4920
cuugucgacc	ucgcuccaga	ugccgaccgc	guuggccguu	uggcuauucu	cgccaagcua	4980
ggucuugccc	uagcugcggu	cacccuggu	uugauaau	uggcaguggg	acucuacagg	5040
uacuucucug	gcucugauac	agaccaagaa	gaaacagaag	gugaggagcc	ugcuaaagcg	5100
ccuaggagcg	agaaugcuua	ugacggcccc	aagaaaaacu	cuaagcccc	uggagcgcuc	5160
ucccuuaugg	aaugcaaca	gccaacgug	gacaugggcu	uugaggcugc	ggucgcuaag	5220
aaaguggucg	uccccauuac	cuucaugguu	cccaacagac	cuucuggacu	uacacagucc	5280
gcucuucuug	uggccggccg	gaccuuccua	auuaaugagc	auacaugguc	caacccucc	5340
uggaccagcu	ucacaauccg	uggugaggug	cacacccgug	augagccuuu	ccaaacgguu	5400
cauuuuacuc	accauggugu	ucccacagau	cuggugaugg	uacgucucg	accgggcaac	5460
uccuucccua	acaaucuaga	caaguuuuga	cuugaucaga	ugccggcacg	uacucccggu	5520
gugguuggcg	uuucggcuag	uuacggcaac	uucuucuucu	cugggaacuu	ccucggguuu	5580
guugacucca	ucaccucuga	ccaaggaacu	uaucgagac	uuuuuaggua	cagggugacg	5640
accuacaagg	gguggugcg	uucggcccug	guuugugagg	ccgguggugu	ccggcgcauc	5700
auuggccugc	auucugcugg	ugccgcuggu	aucggcgccg	ggacuuaacu	cuaaaaaua	5760
ggacugauca	aagcccuaa	acaccucggu	gaaccucugg	cuacaaugca	aggacugaug	5820
acugagcuag	agccuggagu	caccgugcau	guaccccgga	aaucuaaaau	gagaaagacg	5880
accgcacacg	cgguguacaa	accggaguuu	gaaccugcug	uguugucaaa	auuugauc	5940

agacugaaca aggauguuga ccuagaugag guaaauuggu cuaaacacac ugccaacguc 6000
 ccuuaucaac cuccuuuguu cuacacauac augucagagu acgcucaucg gguuuucucc 6060
 uuuuugggaa aagacaauga cauucugacc gucaaagaag caaucuuggg aaucccugga 6120
 cuagaccua uggaucacca cacagcuccg ggucugcccu acgccauuag cggccuucga 6180
 cguacugauc ucgucgauuu ugcgaacggc acgguggacc cgacacuggc cguacaaauc 6240
 caaaaauucu uagacgguga cuacucugau caugucuucc aaacuuuucu gaaagaugaa 6300
 aucagaccu cagagaaggu ccgagcggga aaaacccgca uugucgaugu gccucccug 6360
 gcgcacugca uugugggcag aauguugcuu gggcgcuuug ccgccaaguu ucaaucccau 6420
 ccuggcuuuc uccuuggcuc ugcuaucggg ucugaccug augucuucug gaccgucaua 6480
 ggggcucagc ucgagggag aaagaacacg uaugacgug acuacagugc cuuugacucu 6540
 ucacacggca cuggcuccu cgaggcucuc aucucucacu uuuucaccgu ggacaauggu 6600
 uuuagcccug cgcugggauc guaucucaga ucccuggcug ucucggugca cgcuuacggc 6660
 gagcgucgca ucaagauuac cggaggccuc ccucugguu gugccgac cagccugcug 6720
 aacacagugc ucaacaugu gaucaucagg acugcucugg cauugaccua caaggauuu 6780
 gaauaugaca ugguugauu caucgccuac ggugacgacc uucugguugg uacggauuac 6840
 gaucuggacu ucaaugaggu ggcgcggcgc gcugccaaac ugggguauaa gaugacuccu 6900
 gccaaacaaag guucugucu ccuccgacu uccucucucu ccgacgcugu uuuucuaaaa 6960
 cgcaauuucg uccaaaacaa ugacggcuua uacaaaccag uuauggauuu aaagaauuug 7020
 gaagccaugc ucuccuacuu caaaccagga acacuacucg agaagcugca aucuguuucu 7080
 auguuggcuc aacauucugg aaaagaagaa uaugauagau ugaugcacc cuuugcugac 7140
 uacggugccg uaccgaguca cgaguaccug caggcaagau ggagggccuu guucgacuga 7200
 ccuagauagc ccaacgcgc cuugugcugc cggcgauucu gggagaacuc agucggaaca 7260
 gaaaaggga 7270

<210> 7
 <211> 7270
 <212> ARN
 <213> Senecavirus

<400> 7
 cugggccuc augcccaguc cuuccuuucc ccuuccgggg gguaaacggc cuguguuugc 60
 uagaggcaca gaggagcaac auccaaccug cuuuuguggg gaacggugcg gcuccaauc 120
 cugcgucgcc aaagguguua gcgcacccaa acggcgcauc uaccaaugcu auuggugug 180
 ucugcgaguu cuagccuacu cguuucucc cuauccacuc acucacgcac aaaaagugug 240

cuguaauuac aagauuuagc ccucgcacga gaugugcgau aaccgcaaga uugacucaag	300
cgcggaagc gcuguaacca caugcuguua gucccuucau ggcugcgaga uggcuaucca	360
ccucggauca cugaacugga gcucgacccu ccuaguaag ggaaccgaga ggccuucuug	420
caacaagcuc cgacacagag uccacgugau ugcuaaccacc augaguacau gguucucucc	480
ucucgaccca ggacuucuuu uugaauaucc acggcucgau ccagagggug gggcaugauc	540
cccuagcau agcgagcuac agcgggaacu guagcuaggc cuuagcgugc cuuggauacu	600
gccugauagg gcgacggccu agucgugucg guucuaauagg uagcacauac aaauaugcag	660
aacucucacu uuucuuucga uacagccucu ggcaccuuug aagacguaac cggaacaaaa	720
gucaagaucg uugaauaccc uagaucggug aacauggug uuuacgauuc guccacucau	780
uuagagauac ugaaccuaca gggugaaau gaaauuuua agucuuuca ugaauaccaa	840
auucgcgccg ccaaacaaca acuuggacug gacaucguau acgaacuaca ggguaauguu	900
cagacaaccu caaagaauga uuuugauucc cgcgguaua augguaacau gaccuucuu	960
uacuacgcaa acacuuaacca gaauucagua gacuucucga ccuccucguc ggcgucaggc	1020
gccggacccg ggaacucccg gggcggaaua gcgggucucc ucacaaauu caguggaauc	1080
uugaaccuc uuggcuaccu caaagauac aauaccgaag aaauaggaaa cucugcugau	1140
cgagucauaa cgcaaacggc gggcaacacu gccauaaaca cgcaaucauc acugggugug	1200
uugugugccu acguugaaga cccgaccaa ucugaccuc cguccagcag cacagaucua	1260
cccaccacca cuuuuacugc caucgacagg ugguacacug gacgccucaa uucuggaca	1320
aaagcuguaa aaaccuucuc uuucaggcc gucccgucc cuggagccuu ccugucuaga	1380
cagggaggcc ucaacggagg ggccuucacg gcuaccuac auagacauu cuuaaugaag	1440
ugcggguggc aggugcaggu ccaaugcau uugacgcau uccaccaagg ugcucuucuu	1500
guugccaugg uccccgaaac caccuugau gucaaaccug acggcaaggc aaagagcuua	1560
caggagcuga augaagaaca guggguggaa augucugacg auuaccggac cgggaaaaac	1620
augccuuucc agucucuugg cacauacuau cgcccccuac acuggacuug gggcccaau	1680
uucaucaacc ccuaucaagu aacaguuuuc ccacaccaa uucugaacgc gagaaccucu	1740
accucgguag acauaagugu ccuauacauc ggggagacuc cuacacaauc cucagagaca	1800
cagaacuccu ggaccuccu cguauggug cuugucuccc uggacuacaa ggagggagcc	1860
acaacugacc cagaaauac auuuucugua aggccuacaa guccuuacu caaugggcua	1920
cguaaccguu ucacgaccgg gacggacgag gaacaggggc ccuucccac agcaccaga	1980
gaaaauucgc uuauguuucu cucaaccauc ccugacgaca cugucccugc uuacgggaau	2040

gugcguaccc cucccguaa uuaccuccu ggugaaaua cgcaccucu acaacuggcc	2100
cgauuaccca cucucauggc guucggggcg gugucugaac ccgagccugc cucagacaca	2160
uauugugcccu acguugccgu uccugcccag uucgacgaca agccucucu cuccuucccg	2220
aucacccuuu cagauccugu cuaccagaac acccugguag gcgccaucag uucgaauuuc	2280
gccacuacc gggggugua ccaaaucacu cugacauuuu guggaccuau gauggcaaga	2340
gggaaauucc uacucucgua uucuccucca aauggagcac aaccacagac ccuuucugaa	2400
gcuaugcagu gcacguacuc uauuugggau auaggcuuga acucuaguug gaccuuuguc	2460
aucccuaca ucugcccag ugauuaccgu gaaacucggg cuauuacaa cucaguuuau	2520
ucugcugaug guugguuuag ccugcacaag cugacuaaaa uuacucuacc accugacugc	2580
ccacagaguc ccuguauucu cuuuuucgcc ucugcuggug aggauuacac ccuccgucuc	2640
ccuguugauu guaauccuuc cuacguguuc cacuccaccg acaacgccga gacugggguu	2700
auugaggcg gaaacacuga caccgacuuc ucuggugagc uggcggcucc uggcucuaac	2760
cacacuaaug ucaaguuccu guuugaucga ucucgauuac ugaauguaau uaagguacug	2820
gagaaggacg ccgucuuccc ccguccuuc cccacagcaa caggugcaca gcaggacgau	2880
gguuacuuiu gccuucuaac accccgcca acagucgcuu cccgaccgc cacucguuuc	2940
ggccuguaag ucaauccguc ugacaguggc guucucgcu acacuucacu ggauuucaau	3000
uuuacagcu ugcccguguu cacuuacuui agaucagacc uugaagucac gguggucuca	3060
cuggagccag aucuggaauu cgcuguaggg ugguucccuu cuggcaguga guaccaggcu	3120
uccagcuuug ucuacgacca acugcaugua ccuaccacu uuacugggcg cacuccccgc	3180
gcuuucacca gcaaggguug aaagguaucu uucgugcuuc cuuggaacuc ugucucaucc	3240
gugcuucccg ugcgugggg gggcgcuucc aagcuuucu cgcacgcg gggcuaccg	3300
gcuaugcug acugggggac cauuuacgcc uucauuccc guccuaauga gaagaaaagc	3360
accgugcaa agcacguggc gguguacguu cgguaacaaga acgcgcgugc cuggugcccc	3420
agcaugcucc ccuuccgag cuacaagcag aagaugcuga ugcaaucagg cgacgucgag	3480
accaaccug gccugcuuc ugacaacca aucuuggagu uucuuagaagc ugaaaacgau	3540
cuagucacuc ugccucucu cuggaagau guacacucug uucaacagac cuggagaaag	3600
uauugaaga augacaauu uuggcccau uugcucagug agcuagugg ggaaggcucc	3660
aucgccuug cgcacgcu aucuaacca gcuucagua aagcucucu aggccugcau	3720
uuucucucc gagggcucaa uuauacagau uuuuacucu uacugauaga gaaugcucu	3780
aguuuuuu cuuguagaacc gccuccucca ccagcugaaa aucugaugac caagcccucc	3840
gugaggucga aaauccgaaa gcuguuuuag augcaaggac ccauggacac agucaaagac	3900

uggaacaaaa uagccgccgg ccugaagaau uuccaauuug uucgugaccu ggucaaaagag	3960
guggucgauu ggcuccaggc cuggauuaau aaagagaaaag ccagcccugu ccuccaguac	4020
cagcuggaga ugaagaaacu cggacccgug gcuuuggcuc augaugccuu cauggccggu	4080
uccggggcccc cucuuaguga cgaccagauu gaauaucucc agaaccucaa aucucuugcc	4140
cuaacacugg ggaagacuaa uuuggcccaa agucucacca cuaugaucaa ugccaagcaa	4200
agcuccgcuc aacgagucga acccgguugug gugguccuaa gaggcaagcc gggauguggc	4260
aagagcuugg ccuccacguu gauugcccag gcugugucca agcgucucua cggcucacaa	4320
aguguguauu cucuuccucc ggauccagac uucuucgacg gauacaaagg acaguuuqua	4380
accuugaugg acgaucuggg acaaaacccg gaugggcaag auuucuccac cuuuugucag	4440
auggugucga ccgcccacuu ucuuccaac auggcggacc uuacagagaa ggggcgucgc	4500
uucaccucca aucuuaucau ugcaacuaca aaccuccuc acuucagccc ugucaccauu	4560
gcugauccuu cugcagucuc ucgucguauc aacuacgacc ugacucuaga aguaucugag	4620
gccuauaaga agcacacacg gcugaauuuu gaccuggcuu ucagacgcac agacgcccc	4680
cccauuuauu cuuuugcugc ccaugugccc uucguggacg uggcugugcg cuucaaaaau	4740
ggucaucaga gcuucaauu ccuagaguug gucgacucua uuugugcaga cauucgagcc	4800
aagcaacaag gugcccgaaa uaugcagacu cugguucua acagaccccaa cgagaacgac	4860
gacacccccg ucgacgaggg guuggguaga guucucaccc ccgucgcggu cgacgagggc	4920
cuugucgacc ucgcuccaga ugccgacccg guuggccguu uggcuauucu cgccaagcua	4980
ggucuugccc uagcugcggu caccucggu uugauaaucu uggcaguggg acucuacagg	5040
uacuucucug gcucugauac agaccaagaa gaaacagaag gugaggagcc ugcuaaagcg	5100
ccuaggagcg agaaugcuua ugacggcccc aagaaaaacu cuaagcccc uggagcguc	5160
ucccuuauug aaauucaaca gcccaacgug gacaugggcu uugaggcugc ggucgcuaag	5220
aaaguggucg ucccacuuac cuucaugguu cccaacagac cuucuggacu uacacagucc	5280
gcucuucuuu uggccggccg gaccuuccua auuaaugagc auacaugguc caacccucc	5340
uggaccagcu ucacaaucg uggugaggug cacacccgug augagccuuu ccaaacgguu	5400
cauuuuacuc accauggugu ucccacagau cuggugaugg uacgucucg accgggcaac	5460
uccuucccua acaaucuaga caaguugga cuugaucaga ugccggcacg uaacucccg	5520
gugguuggcg uuucggcuag uuacggcaac uucuucuuu cugggaacuu ccucggguuu	5580
guugacucca ucaccucuga ccaaggaacu uaugcgagac uuuuuaggua caggguagcg	5640
accuacaagg gguggugcgg uucggcccug guuugugagg ccgguggugu ccggcgcauc	5700

auuggccugc auucugcugg ugccgcuggu aucggcgccg ggacuuacau cucaaaaaua 5760
 ggacugauca aagcccuaa acaccucggu gaaccucugg cuacaaugca aggacugaug 5820
 acugagcuag agccuggagu caccgugcau guaccccgga aaucuaaaau gagaaagacg 5880
 accgcacacg cgguguacaa accggaguuu gaaccugcug uguugucaaa auuugauccc 5940
 agacugaaca aggauguuga ccuagaugag guaauuuggu cuaaacacac ugccaacguc 6000
 ccuuaucaac cuccuuuguu cuacacauac augucagagu acgcucaucg gguuuucucc 6060
 uuuuugggaa aagacaauga cauucugacc gucaaagaag caaucuuggg aaucccugga 6120
 cuagaccua uggauccca cacagcuccg ggucugcccu acgccauuag cggccuucga 6180
 cguacugauc ucgucgauuu ugcgaacggc acgguggacc cgacacuggc cguacaaauc 6240
 caaaaauucu uagacgguga cuacucugau caugucuucc aaacuuuucu gaaagaugaa 6300
 aucagaccu cagagaaggu ccgagcggga aaaacccgca uugucgaugu gccucccug 6360
 gcgcacugca uugugggcag aauguugcuu gggcgcuuug ccgccaaguu ucaaucccua 6420
 ccuggcuuuc uccuuggcuc ugcuaucggg ucugaccug augucuucug gaccgucuaa 6480
 ggggcucagc ucgagggag aaagaacacg uaugacgugg acuacagugc cuuugacucu 6540
 ucacacggca cuggcuccuu cgaggcucuc aucucucacu uuucaccgu ggacaauggu 6600
 uuagcccug cgcugggauc guaucucaga ucccuggcug ucucggugca cgcuaacggc 6660
 gagcgucgca ucaagauuac cggagggccuc ccucugguu gugccgagc cagccugcug 6720
 aacacagugc ucaacaangu gaucaucagg acugcucugg cauugaccua caaggaaauu 6780
 gaauaugaca ugguugauau caucgccuac ggugacgacc uucugguugg uacggauuac 6840
 gaucuggacu ucaaugaggu ggcgcggcgc gcugccaaac ugggguauaa gaugacuccu 6900
 gccaaacaaag guucugucuu ccucuccgacu uccucucucu ccgacgcugu uuucuaaaaa 6960
 cgcaauucg uccaaaacaa ugacggcuua uacaaaccag uuauggauuu aaagaauuug 7020
 gaagccaugc ucuccuacuu caaaccagga acacuacucg agaagcugca aucuguuucu 7080
 auguuggcuc aacauucugg aaaagaagaa uaugauagau ugaugcacc cuuugcugac 7140
 uacggugccg uaccgaguca cgaguaccug caggcaagau ggagggccuu guucgacuga 7200
 ccuagauagc ccaacgcgcu ccggugcugc cggcgauucu gggagaacuc agucggaaca 7260
 gaaaagggaa 7270

<210> 8
 <211> 7270
 <212> ARN
 <213> Senecavirut

<400> 8

cugggcccuc	augcccaguc	cuuccuuucc	ccuuccgggg	gguaaaccgg	cuguguuugc	60
uagaggcaca	gaggagcaac	auccaaccug	cuuuuguggg	gaacggugcg	gcuccaauuc	120
cugcgucgcc	aaagguguaa	gcgcacccaa	acggcgcauc	uaccaaugcu	auugggugug	180
ucugcgaguu	cuagccuacu	cguuucuccc	uuauccacuc	acucacgcac	aaaaagugug	240
cuguaacuac	aagauuuagc	ccucgcacga	gaugugcgau	aaccgcaaga	uugacucaag	300
cgcggaagc	gcuguaacca	caugcuguua	gucccuucau	ggcugcgaga	uggcuaucca	360
ccucggauca	cugaacugga	gcucgacccu	ccuuaguaag	ggaaccgaga	ggccuucuu	420
caacaagcuc	cgacacagag	uccacgugau	ugcuaccacc	augaguacau	gguucucucc	480
ucucgaccca	ggacuucuuu	uugaauaucc	acggcucgau	ccagagggug	gggcaugauc	540
cccuagcau	agcgagcuac	agcgggaacu	guagcuaggc	cuuagcgugc	cuuggauacu	600
gccugauagg	gcgacggccu	agucgugucg	guucuauagg	uagcacauac	aaauaugcag	660
aacucucauu	uuucuucga	uacagccucu	ggcaccuuug	aagacguaac	cggaaacaaa	720
gucaagaucg	uugaacaccc	uagaucggug	aacauggug	uuuacgauuc	guccacucau	780
uuagagauac	ugaaccuaca	gggugaaaau	gaaauuuuaa	agucuuucaa	ugaauacca	840
auucgcgccg	caaacaaca	acuuggacug	gacaucguau	acgaacuaca	ggguaauguu	900
cagacaaccu	caaagaauga	uuuugauucc	cgcgguaaua	augguaacau	gaccuucuu	960
uacuacgcaa	acacuuaaca	gaauucagua	gacuucucga	ccuccucguc	ggcgucaggc	1020
gccggacccg	ggaacucccg	ggcggaaua	gcgggucucc	ucacaaaauu	caguggaauc	1080
uugaaccuc	uuggcuaccu	caaagaucac	aauaccgaag	aaauggaaaa	cucugcugau	1140
cgagucauaa	cgcaaacggc	gggcaacacu	gccauaaaca	cgcaaucauc	acugggugug	1200
uugugugccu	acguugaaga	cccgaccaa	ucugaccuc	cguccagcag	cacagaucaa	1260
cccaccacca	cuuuuacugc	caucgacagg	ugguacacug	gacgccucaa	uucuuggaca	1320
aaagcuguaa	aaaccuucuc	uuuucaggcc	gucccgucucc	cuggagccuu	ccugucuaga	1380
cagggaggcc	ucaacggagg	ggccuucacg	gcuaccuac	auagacauuu	cuuaaugaag	1440
ugcggguggc	aggugcaggu	ccaaugcaau	uugacgcaau	uccaccaagg	ugcucuucuu	1500
guugccaugg	uccccgaaac	caccuuugau	gucaaaccug	acggcaaggc	aaagagcuua	1560
caggagcuga	augaagaaca	guggguggaa	augucugacg	auuaccggac	cgggaaaaac	1620
augccuuucc	agucucuugg	cacauacuau	cggcccccua	acuggacuug	gggcccacau	1680
uucaucaacc	ccuaucaagu	aacaguuuuc	ccacaccaa	uucugaacgc	gagaaccucu	1740
accucgguag	acauaagugu	cccuaacauc	ggggagacuc	cuacacaauc	cucagagaca	1800
cagaacuccu	ggaccuccu	cguuauggug	cuugucuccc	uggacuacaa	ggagggagcc	1860

acaacugacc cagaaauuac auuuucugua aggccuacaa guccuuauuu caaugggcua	1920
cguaaccguu ucacgaccgg gacggacgag gaacaggggc ccuuuccac agcaccaga	1980
gaaaauucgc uuauguuuu cucaaccauc ccugacgaca cugucccugc uuacgggaau	2040
gugcguaccc cucccgucua uuaccuccu ggugaaauaa ccgaccucu acaacuggcc	2100
cguauacca cucucauggc guuugggcgg gugucugaac ccgagccugc cucagacaca	2160
uauugucccu acguugccgu uccugcccag uucgacgaca agccucucu cuccuucccg	2220
aucaccuuu cagauccugu cuaccagaac acccugguag gcgccaucag uucgaauuuc	2280
gccacuacc ggggguguau ccaauacac cugacauuuu guggaccuau gauggcaaga	2340
gggaaauucc uacucucgua uucuccacca augggagcac aaccacagac ccuuucugaa	2400
gcuaugcagu gcacguacuc uauuugggau auaggcuuga acucuaguug gaccuuuguc	2460
aucccuaca ucucgcccag ugauuaccgu gaaacucggg cuauuacaa cucaguuuau	2520
ucugcugaug guugguuuag ccugcacaag cuaacuaaaa uuacucuacc accugacugc	2580
ccacagaguc ccuguauucu cuuuuucgcc ucugcuggug aggauuacac ccuccgucuc	2640
ccuguugauu guaauccuuc cuacguguuc cacuccaccg acaacgccga gacugggguu	2700
auugaggcgg guaacacuga caccgauuuc ucuggugagc uggcggcucc uggcucuaac	2760
cacacuaaug ucaaguuccu guuugaucga ucucgauuac ugauguaau uaagguacug	2820
gagaaggacg ccgucuuccc ccguccuuuc cccacagcaa caggugcaca gcaggacgau	2880
gguuacuuiu gccuucuaac accccgccc acagucguu cccgaccgc caccguuuc	2940
ggccguacg ucaauccguc ugacaguggc guucucgcu acacuucacu ggauuucaau	3000
uuuuacagcu ugcccguuu cacuuacuui agaucagacc uugaagucac gguggucua	3060
cuggagccag aucuggaau cgcuguaggg ugguucccu cuggcaguga guaccaggcu	3120
uccagcuuug ucuacgacca acugcaugua cccuaccacu uuacugggcg cacuccccgc	3180
gcuuucacca gcaagggugg aaagguaucu uucgugcuuc cuuggaacuc ugucucaucc	3240
gugcuucccg ugcgcugggg gggcgcuuc aagcuuucu ccgccacgc gggucuaaccg	3300
gcucaugcug acugggggac cauuuacgcc uucauccccc guccuaacga gaagaaaagc	3360
accgcuguaa agcacguggc gguguacguu cgguacaaga acgcgcgugc cuggugcccc	3420
agcaugcucc ccuuccgag cuacaagcag aagaugcuga ugcaaucagg cgacgucgag	3480
accaaccug gccugcuuc ugacaacca aucuuggagu uucuugaagc ugaaaacgau	3540
cuagucacuc ugccucucu cuggaagaug guacacucug uucaacagac cuggagaaag	3600
uauugaaaa acgacaauu uuggcccau uugcucagug agcuaguggg ggaaggcucc	3660

aucgccuugg ccgccacgcu aucuaaccaa gcuucaguaa aagcucucuu aggccugcau	3720
uuucucucucc gagggcucaa uuauacagau uuuuacucuu uacugauaga gaaaugcucu	3780
aguuuuuuaa cuguagaacc gccuccucca ccagcugaaa aucugaugac caagcccucc	3840
gugaggucga aaauccgaaa gcuguuuuag augcaaggac ccauggacac agucaaagac	3900
uggaacccaaa uagccgccgg ccugaagaau uuccaauuug uucgugaccu ggucaaagag	3960
guggucgauu ggcuccaggc cuggauuaau aaagagaaa cagcccugu ccuccaguac	4020
cagcuggaga ugaagaaacu cggacccgug gcuuuggcuc augaugccuu cauggccggu	4080
uccgggcccc cucuaguga cgaccagauu gaauaucucc agaaccucaa aucucuugcc	4140
cuaacacugg ggaagacuaa uuuggcccaa agucucacca cuaugaucaa ugccaagcaa	4200
agcuccgcuc aacgagucga acccgugug gugguccua gaggaagcc gggauguggc	4260
aagagcuugg ccuccacguu gauugcccag gccgugucca agcgucucua cggcucacaa	4320
aguguguauu cucuuccucc ggauccagac uucucgacg gauacaaagg acaguugua	4380
accuugaugg acgaucuggg acaaaacccg gaugggcaag auuuccacc cuuuugucag	4440
auggugucga ccgccc aaau ucuuccaac auggcggacc uugcagaaaa ggggcguccc	4500
uucaccucca aucuuauc auugcaacuaca aaccuccuc acucagccc ugucaccau	4560
gcugaucuu ccgcagucuc ucgucguauc aacuacgacc ugacucuaga agnaucugag	4620
gccuaaaga agcacacag gcugaauuuu gaccuggcuu ucagacgcac agacgcccc	4680
cccauuuau cuuuugcugc ccaugugccc uucguggacg uggcugugcg cuucaaaaau	4740
ggucaucaga gcuucaaucu ccuagaguug gucgacucua uuugugcaga cauucgagcc	4800
aagcaacaag gugcucgaaa uaugcagacu cugguucua agagcccca cgagaacgac	4860
gacacccccg ucgacgaggc guuggguaga guucucaccc ccgcugcggu cgacgaggcg	4920
cuugucgacc ucgcuccaga ugccgaccg guuggccguu uggcuauucu cgccaagcua	4980
ggucuugccc uagcugcggu caccucggu uugauaauc uggcaguggg acucuacagg	5040
uacuucucug gcucugauac agaccaagaa gaaacagaaa gugaggagcc ugcuaaagcg	5100
ccuaggagcg agaauucuua ugacggcccc aagaaaaacu ccaagcccc uggagcguc	5160
ucccuuaugg aaauugcaaca gcccaacgug gacaugggcu uugaggcugc ggucgcuaag	5220
aaaguggucg uccccauuac cuucaugguu cccaacagac cuucuggacu uacacagucc	5280
gcucuucuu uggccggccg gaccuuccua auuaaugagc auacaugguc caaccccucc	5340
uggaccagcu ucacaauccg uggugaggug cacgcucgug augagccuu ccaaacgguu	5400
cauuuuacuc accauggugu ucccacagau cuagugaugg uacgucucgg accgggcaac	5460
ucuuucccua acaaucuaga caaguugga cuugaucaga ugccggcacg uaacucccg	5520

gugguuggcg uuucggcuag uuacggcaac uucuucuucu cugggaacuu ccucggguuu 5580
guugacucca ucaccucuga ccaaggaacu uaugcgagac uuuuuaggua cagggugacg 5640
acuuacaagg gauggugcgg uucggcccug guuugugagg ccgguggugu ccggcgcauc 5700
auuggccugc auucugcugg ugccgcuggu aucggcgccg ggacuacau cucaaaaaua 5760
ggacugauca aagcccuaa acaccucggg gaaccucugg cuacaaugca agggcugaug 5820
acugagcuag agccuggagu caccgugcau guaccccgga aaucuaaaau gagaaagacg 5880
accgcacacg cgguguacaa accggaguuu gaaccugcug uguugucaaa auuugauccc 5940
agacugaaca aggauguuga ccuagaugag gcaauuuggu cuaaacacac ugccaacguc 6000
ccuuaucaac cuccuuuguu cuacacauac augucagagu acgcucaucg gguuuucucc 6060
uuuuugggaa aagacaauga cauucugacc gucaaagaag caauuuuggg aaucccugga 6120
cuagaccua uggaucccca cacagcuccg ggucugcccu acgccauuag cggccuucga 6180
cguacugauc ucgucgauuu ugcgaacggc acgguagacc cgauacuggc caugcaaauc 6240
caaaaauucu uagacgguga cuacucugau caugucuucc aaacuuuucu gaaagaugaa 6300
aucagaccu cagagaaggu ccgagcggga aaaacccgca uugucgaugu gccucccug 6360
gcgcacugca uugugggcag aauguugcuu gggcgcuuug ccgccaagu ucaaucccau 6420
ccuggcuuuc uccuuggcuc ugcuauggg ucugaccug augucuucug gaccgucua 6480
ggggcucagc ucgagggag aaagaacacg uaugacgugg acuacagugc cuuugacucu 6540
ucacacggca cuggcuccuu cgaggcucuc aucucucacu uuuucaccgu ggacaauggu 6600
uuuagcccug cgcugggacc guaucucaga ucccuggcug ucucggugca cgcuuacggc 6660
gagcgucgca ucaagauuac cggaggccuc ccucugguu gugcccgac cagccugcug 6720
aacacagugc ucaacaangu gaucaucagg acugcucugg cauugaccua caaggauuu 6780
gaauaugaca ugguugauu caucgccuac ggugacgacc uucugguugg uacggauuac 6840
gaucuggacu ucaaugaggu ggcgcggcgc gcugccaaac ugggguaaua gaugacuccu 6900
gccaacaaag guucugucu cccuccgacu uccucucucu ccgacgcugu uuuucuaaaa 6960
cgcaauucg uccaaaacaa ugacggcuua uacaaaccag uuauggauuu aaagaauuug 7020
gaagccaugc ucuccuacuu caaaccagga acacuacugc agaagcugca aucuguuucu 7080
auguuggcuc aacauucugg aaaagaagaa uaugauagau ugaugacccc cuuugcugac 7140
uacggugccg uaccgaguca cgaguaccug caggcaagau ggagggccuu guucgacuga 7200
ccuagauagc ccaacgcgcu ccggugcugc cggcgauucu gggagaacuc agucggaaca 7260
gaaaagggaa 7270

<210> 9
 <211> 7310
 <212> ARN
 <213> Senecavirut

<400> 9
 uuugaaaugg ggggcugggc ccugaugccc aguccuuccu ucccccucc gggggguuaa 60
 ccggcugugu uugcuagagg cacagagggg caacauccaa ccugcuuuug cggggaacgg 120
 ugcggcuccg auuccugcg cgccaaaggu guuagcgcac ccaaacggcg caccuaccaa 180
 uguuauuggu guggucugcg aguucuagcc uacucguuuc uccccgacc auucacucac 240
 ccacgaaaag uguguuguaa ccauaagauu uaacccccgc acgggaugug cgauaaccgu 300
 aagacuggcu caagcgcgga aagcgcgua accacaugcu guuaguccu uuauggcugc 360
 aagauggcua cccaccucgg aucacugaac uggagcucga cccuccuag uaagggaacc 420
 gagaggccuu cgugcaacaa gcuccgacac agaguccacg ugacugcuac caccaugagu 480
 acaugguucu ccccucugc cccaggacuu cuuuuugaau auccacggcu cgauccagag 540
 ggugggggcau gaccccuagc auagcgagcu acagcgggaa cuguagcuag gccuagcgu 600
 gccuuggaua cugccugaua gggcgacggc cuagucgugu cgguucuaua gguagcacau 660
 acaauaugc agaacucua uuuuucuuuc gauacagccu cuggcaccuu ugaagaugua 720
 accggaacaa aagucaagau cguugaauac cccagaucgg ugaacaauug uguuuacgau 780
 ucgucucuc auuuggagau acugaaccua cagggugaaa uugaaaauuu aaggucuuuc 840
 aaugaauacc aaauucgcgc cgccaaacaa caacucggac uggacaucgu guacgaacua 900
 caggguaaug uucagacaac gucaaagaau gauuuugauu cccguggcaa uaaugguaac 960
 augaccuua auuacuacgc aaacacuuau cagaauucag uagacuucuc gaccuccucg 1020
 ucggcgucag gcgccggacc cgggaacucc cggggcggau uagcgggucu ccucacaaau 1080
 uucaguggaa ucuugaaccc ucuuggcuac cucaaagauc acaacaccga agaaauggaa 1140
 aacucugcug aucgagucac aacgcaaacg gcgggcaaca cugccauaaa cacgcaauca 1200
 ucauugggug uguugugugc cuacguugaa gacccgacca aaucugaucc uccguccagc 1260
 agcacagauc aaccaccac cacuuucacu gccaucgaca ggugguacac uggacgucuc 1320
 aaucuuugga caaaagcugu aaaaaccuuc uuuuuucagg ccgucccgcu ucccggggcc 1380
 uuucugucua ggcaggagg ccucaacgga ggggccuua cagcuacccu acauagacac 1440
 uuuuugauga agugcgggug gcaggugcag guccaugua auuugacaca auuccaccaa 1500
 ggcgcucuuc uguugccau gguuccugaa accaccuug augucaagcc cgacgguaag 1560
 gcaaagagcu uacaggagcu gaaugaagaa cagugggugg aaaugucuga cgauuaccgg 1620

accgggaaaa	acaugccuuu	ucagucucuu	ggcacauacu	aucggccccc	uaacuggacu	1680
uggggguccca	auuucaucaa	ccccaucaa	guaacgguuu	ucccacacca	aaucugaac	1740
gcgagaaccu	cuaccucggu	agacauaaac	gucccauaca	ucggggagac	ccccacgcaa	1800
uccucagaga	cacagaacuc	cuggaccuc	cucguuauug	ugcucguucc	ccuagacuau	1860
aaggaaggag	ccacaacuga	cccagaaauu	acauuuucug	uaaggccuac	aagucccuac	1920
uucaaugggc	uucgcaaccg	cuacacggcc	gggacggacg	aagaacaggg	gcccauuccu	1980
acggcaccca	gagaaaauuc	gcuuauguuu	cucucaaccc	ucccugacga	cacugucccu	2040
gcuuacggga	augugcguac	cccuccuguc	aaauaccucc	cuggugaaau	aaccgaccuu	2100
uugcaacugg	cccgcuaacc	cacucucaug	gcauuugagc	gggugccuga	acccgugccu	2160
gccucagaca	cauaugugcc	cuacguugcc	guucccacc	aguucgauga	caggccucuc	2220
aucuccuucc	cgaucacccu	uucagauc	gucuaucaga	acaccuggu	uggcgccauc	2280
aguucaaaau	ucgccaaaua	ccgugggugu	auccaaauca	cucugacauu	uuguggaccc	2340
augaugggga	gagggaaauu	ccugcucucg	uauucucucc	caaauuggaac	gcaaccacag	2400
acucuuuccg	aagcuauagc	gugcacauac	ucuauuuggg	acauaggcuu	gaacucuagu	2460
uggaccuucg	ucgucccccua	caucucgccc	agugacuacc	gugaaacucg	agccauuacc	2520
aacucgguuu	acuccgcuga	ugguugguuu	agccugcaca	aguugaccaa	aaauacucua	2580
ccaccugacu	guccgcaaag	ucccugcauu	cucuuuuucg	cuucugcugg	ugaggauuac	2640
acucuccguc	uccccguuga	uuguaauccu	uccuaugugu	uccacuccac	cgacaacgcc	2700
gagaccgggg	uuauugaggc	ggguaacacu	gacaccgauu	ucucugguga	acuggcgguu	2760
ccugggcucua	accacacuaa	ugucaaguuc	cuguuugauc	gaucucgauu	auugaaugua	2820
aucaagguac	uggagaagga	cgccguuuuc	ccccgcccuu	ucccuacaca	agaaggugcg	2880
cagcaggau	augguuacuu	uugucuucug	acccccgcc	caacagucgc	uucccgaccc	2940
gccacucguu	ucggccugua	cgccaauccg	uccggcagug	guguucuuug	uaacacuua	3000
cuggacuua	auuuuuauag	cuuggccugu	uucacuuacu	uuagaucgga	ccuugagggu	3060
acgguggucu	cacuagagcc	ggaucuggaa	uuugcuguag	ggugguuucc	uucuggcagu	3120
gaauaccagg	cuuccagcuu	ugucuacgac	cagcugcaug	ugcccuucca	cuuuacuggg	3180
cgcacucucc	gcgcuuucgc	uagcaagggu	gggaaggauu	cuuucgugcu	ccuuggaac	3240
ucugucucgu	cugugcucc	cgugcgcugg	gggggggcuu	ccaagcucuc	uucugcuacg	3300
cggggucua	cggcgcaugc	ugauuggggg	acuauuuacg	ccuuugucc	ccguccaaau	3360
gagaagaaaa	gcaccgcugu	aaaacacgug	gccguguaca	uucgguacaa	gaacgcacgu	3420
gccuggugcc	ccagcaugcu	ucccuuucgc	agcuacaagc	agaagaugcu	gaugcaauu	3480

ggcgauaucg agaccaaucc ugguccugcu ucugacaacc caauuuugga guuucuugaa 3540
 gcagaaaaug aucuagucac ucuggccucu cucuggaaga uggugcacuc uguucaacag 3600
 accuggagaa aguaugugaa gaacgaugau uuugggccca auuuacucag cgagcuagug 3660
 ggggaaggcu cugucgccuu ggccgccacg cuauccaacc aagcuucagu aaaggcucuu 3720
 uuggggccugc acuuucucuc ucggggggcuc aaauacacug acuuuuacuc uuucugaua 3780
 gagaaaugcu cuaguuuuu uaccguagaa ccaccuccuc caccagcuga aaaccugaug 3840
 accaagcccu cagugaaguc gaaauuccga aaacuguuuu agaugcaagg acccauggac 3900
 aaagucaaaag acuggaacca aaugcugcc ggcuugaaga auuuucauu uguucgugac 3960
 cuagucaaaag agggugucga uggcugcag gccuggauca acaagagaa agccagcccu 4020
 guccuccagu accaguugga gaugaagaag cucggggcug uggccuuggc ucaugacgcu 4080
 uucauggcug guuccgggccc ccucuuagc gacgaccaga uugaauaccu ccagaaccuc 4140
 aaucucuuug ccuaacacu ggggaagacu aaauuggccc aaagucucac cacuaugauc 4200
 aaugccaaac aaaguucagc ccaacgagu gaacccguug uggugguccu uagaggcaag 4260
 ccgggaugcg gcaagagcuu ggccucuacg uugauugccc aggcuguguc caagcgccuc 4320
 uauggcuccc aaaguguaua uucucuuccc ccagauccag auuucuucga uggauacaaa 4380
 ggacaguucg ugaccuugau ggaugauuug ggacaaaacc cggauggaca agauuucucc 4440
 accuuuuguc agaugguguc gaccgcccac uuucucccca acauggcgga ccuugcagag 4500
 aaaggcguc ccuuuaccuc caaucucauc auugcaacua caaauccccc ccacuucagu 4560
 ccugucacca uugcugaucc uucugcaguc ucucgcccua ucaacuacga ucugacucua 4620
 gaaguaucug aggccuacaa gaaacacaca cggcugaaau uugacuuggc uuucaggcgc 4680
 acagacgccc ccccauuua uccuuuugcu gccaugugc ccuuugugga cguagcugug 4740
 cgcuucaaaa auggucacca gaauuuuaau cuccuagagu uggucgauuc cauuguaca 4800
 gacauucgag ccaagcaaca aggugcccga acaugcaga cucugguucu acagagcccc 4860
 aacgagaauug augacacccc cgucgacgag gcguugggua gaguucucuc ccccgucgcg 4920
 gucgaugagg cgcuugucga ccucacucca gaggccgacc cgguuggccg uuuggcuauu 4980
 cuugccaagc uaggucuuug ccuagcugcg gucaccucug gucugauaa cuuggcagug 5040
 ggacucuaa gguacuucuc uggcucugau gcagaccaag aagaaacaga aagugagggg 5100
 ucugucaagg caccagagag cgaauaugcu uaugacggcc cgaagaaaa cucuaagccc 5160
 ccuggagcac ucucucucuu ggaaugcaa cagccaacg uggacauggg cuuugaggcu 5220
 gcggucgcu agaaaguggu cgucccauu accuucaugg uucccaacag accuucuggg 5280

cuuacacagu cgcucuucu ggugaccggc cggaccuucc uauucaauga acauacaugg 5340
 uccaaucccu ccuggaccag cuucacaauc cgcggugagg uacacacucg ugaugagccc 5400
 uuccaaacgg uucauuucac ucaccacggg auucccacag aucugaugau gguacgucuc 5460
 ggaccgggca auucuuuccc uaacaauca gacaaguug gacuugacca gaugccggca 5520
 cgcaacuccc gugugguugg cguuucgucc aguuacggaa acuuucuuu cucuggaaau 5580
 uuccucggau uuguugauuc caucaccucu gaacaaggaa cuuacgcaag acucuuuagg 5640
 uacaggguga cgaccuacaa aggauggugc ggcucggccc uggucuguga ggccgguggc 5700
 guccgacgca ucauuggccu gcauucugcu ggcgccgccg guaucggcgc cgggaccuau 5760
 aucuacaaa uaggacuaau caaagcccug aaacaccucg gugaaccuuu ggccacaaug 5820
 caaggacuga ugacugaau agagccugga aucaccguac auguaccccg gaaauccaaa 5880
 uugagaaaga cgaccgcaca cgcgguguac aaaccggagu uugagccugc uguguuguca 5940
 aaauuugauc ccagacugaa caaggauguu gacuuggaug aaguaauuug gucuaaacac 6000
 acugccaauug ucccuuacca accuccuuug uucuacacau acaugucaga guacgcucau 6060
 cgagucuucu ccuucuuugg gaaagacaau gacauucuga ccgucaaaga agcaauucug 6120
 ggcauccccg gacuagacc cauggauccc cacacagcuc cgggucugcc uuacgccauc 6180
 aacggccuuc gacguacuga ucucgucgau uuugugaacg guacaguaga ugcggcgucg 6240
 gcuguacaaa uccagaaauu cuuagacggg gacuacucug accaugucuu ccaaacuuiu 6300
 cugaaagaug agaucagacc cucagagaaa guccgagcgg gaaaaacccg cauuguugau 6360
 gugcccuccc uggcgcgauug cauugugggc agaauuguugc uugggcgcuu ugcugccaag 6420
 uuucaauccc auccuggcuu ucuccucggc ucugcuaucg ggucugaccc ugauguuuuc 6480
 uggaccguca uaggggcuca acucgagggg agaaagaaca cguaugacgu ggacuacagu 6540
 gccuuugacu cuucacacgg cacuggcucc uucgaggcuc ucaucucuca cuuuuucacc 6600
 guggacaaug guuuuagccc ugcgcuggga ccguaucuca gaucccuggc ugucucggug 6660
 cacgcuuacg gcgagcgucg caucaagauu accgguggcc ucccuccggg uugugccgcg 6720
 accagccugc ugaacacagu gcucaacaau gugaucauca ggacugcucu ggcauugacu 6780
 uacaaggauu ugaauauga caugguugau aucaucgccu acggugacga ccuucugguu 6840
 ggcacggauu acgaucugga cuucaaugag guggcacgac gcgcugccaa guugggguau 6900
 aagaugacuc cugccaacaa ggguuucugc ucccuccga cuuccucucu uuccgaugcu 6960
 guuuuucuaa agcgcaaaau cguccaaaac aacgacggcu uauacaaacc aguuauggau 7020
 uaaaagaauu uggaagccau gcucuccuac uucaaaccag gaacacuacu cgagaagcug 7080
 caaucuguuu cuauguuggc ucaacauucu ggaaaagaag aaauaugauag auugaugcac 7140

```

cccuucgcug acuacggugc cguaccgagu cacgaguacc ugcaggcaag auggagggcc 7200
uuguucgacu gaccagaua gccaaggcg cuucggugcu gccggcgauu cugggagaac 7260
ucagucggaa cagaaaaggg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7310

<210> 10
<211> 7356
<212> ARN
<213> Senecavirus

<400> 10
aggggggggc ugggcccuca ugcccagucc uuccuuuccc cuuccggggg guaaaccggc 60
uguguuugcu agaggcacag aggagcaaca cccaaccugc uuuugugggg aacggugcgg 120
cuccgauucc ugcgucgcca aagguguuag cgcacccaaa cggcgcaucu accaaugcua 180
uugguguggu cugcgaguuc uagccuacuc guuucucucc uauccauuca cucacgcaca 240
aaaagugugu uguaacuaca agauuuagcc cucgcacgag augugcgaua accgcaagac 300
ugacucaagc gcggaagcg cuguaaccac augcuguuag ucccuuuug gcugcgagau 360
ggcuauccac cucggauac ugaacuggag cucgaccuc cuuaguaagg gaaccgagag 420
gccuucuugc aacaagcucc gacacagagu ccacgugauu gcuaccacca ugaguacaug 480
guucucuccu cucgaccag gacuucuuu ugaauaucca cggcucgauc cagagggugg 540
ggcaugaucc ccuagcaua gcgagcuaca gcggaacug uagcuaggcc uuagcgugcc 600
uuggauacug ccugauaggg cgacggccua gucgugucgg uucuauggu agcacauua 660
aauaugcaga acucucauuu uucuuucgau acagccucug gcaccuuuga agacguaacc 720
ggaacaaaag ucaagaucgu ugaauacccc agaucgguga acauggugu uuacgauucg 780
uccacucauu uagagauacu gaaccuacag ggugaaaauug aaauuuuag gucuuucaau 840
gaauaccaa uucgcgccgc caaacaaca cuuggacugg acauuguaua cgaacuacag 900
gguaauguuc agacaaccuc aaagaugau uuugauuccc gcggcaauaa cgguaacaug 960
accuucuuu acuacgcaa cacuuuacag aaucaguag acuucucgac cuccucgucg 1020
gcgucaggcg ccgggcccgg gaacucccg ggcggaauag cgggucuccu cacaaaauuc 1080
aguggaaucu ugaaccucuc uggcuaccuc aaagaucaca auaccgaaga aauggaaaac 1140
ucugcugauc gagucauac gcaaacggcg ggcaacacug ccauaaacac gcauauca 1200
cugggugugu ugugugccua uguugaagac ccgaccaaau cugaccucc guccagcagc 1260
acagaucaac ccaccaccac uuuuacugc aucgacaggu gguacacugg acgccucaau 1320
ucuuggacaa aagcuguaaa aaccuucucu uuucaggccg ucccgcuccc uggagccuuc 1380
cugucuagac agggaggccu caacggaggg gccuucacgg cuaccuaca cagacauuuc 1440

```

uuauugaagu gcggguggca ggugcagguc caaugcaauu ugacacaauu ccaccaaggu	1500
gcucuucuug uugccauggu ccccgaaacc acccuygaug ucaagcccga cggcaaggca	1560
aagagccuac aggagcugaa ugaagagcag uggguagaaa ugucugacga uuaccggacc	1620
gggaaaaaca ugccuuuua gucucuuggc acauacuauc ggccccuaa cuggacuugg	1680
ggcccuaauu ucaucaaccc cuaucaagua acaguuuucc cacaccaaau ucugaacgcg	1740
agaaccucua ccucgguaga cauaaguguc ccuacaucg gggagacucc uacacaaucc	1800
ucagagacac agaaccucug gaccuccuc guuauggugc ugucccccuc ggacuacaag	1860
gagggagcca caacugaccc agaaauuaca uuuucuguaa ggccuacaag uccuacuuc	1920
aaugggcuuc guaaccguua cagcaccggg acggacgagg aacaggggcc cauuccaca	1980
gcaccagag aaaaucgcu uauguuucuc ucaaccaucc cugacgacac uguccugcu	2040
uacgggaug ugcuacccc ucccguaau uaccuccug gugaaauaac cgaccucuua	2100
caacuggccc guauaccac ucuauggcg uuugggcggg ugucugaacc cgagccugcc	2160
ucagacgau augugcccua cguugccguu cccaccagu ucgaugaca gccucuauc	2220
uccuucccg aacccuuc agauccuguc uaccagaaca ccugguagg cgccaucagu	2280
ucgaauuucg ccaacuaccg gggguguauc caaauacuc ugacauuuug uggaccgaug	2340
auggcaagag ggaaauuccu acucucguau ucuccccaa auggaacgca accacagacu	2400
cuuucugaag ccaugcagug cacauacucc auuugggaa uaggcuugaa cucuaguugg	2460
accuuugua ucccuacau cucgcccagu gacuaccgug aaacucgggc caucaccaac	2520
ucgguuuacu cugccgaug uugguuuagc cugcacaagc ugaccaaau cacucuaccg	2580
ccugacugcc cacagaaacc cuguauucuc uuuuucgccu cugcugguga ggauuacacc	2640
cuccgucucc ccguugauug uauccuucc uacguguucc acuccaccga caacgccgag	2700
acuggggua uugaggcggg uaacacugac accgauuuc cuggugaacu ggcggcuccu	2760
ggcucuaacc acacuaugu caaguuccug uuugaucgau cucgauuacu gaauguaau	2820
aagguacugg agaaggacgc cgucuucucc cguccuuucc ccacagaaac agguvcgag	2880
caggacgaug guuacuuuug ucuucuaaca cccgcacca cagucgccuc ccgaccgcc	2940
acucguuucg gccguacgu caauccguc gacaguggcg uucucgcaa cacuucacug	3000
gauuucuuu uuucacgcu ggccuguuuc acuuacuuu gaucagaccu ugaagucacg	3060
guggucucac uggagccaga ucuggaauu gcuguagggu gguucccuc uggcagugag	3120
uaccaggcu ccagcuuugu cuacgacca cugcauguac ccuaccacu uaccgggcgc	3180
acuccccgcg cuuucaccag caaggguggg aagguauuu ucgugcucc uuggaacuc	3240

gucucauccg ugcuucccgu ggcugggggg gcgguucca agcucucuuc ugccacgcgg 3300
gguuugccgg cgcaugcuga cugggggacu auuuangcuu ucgucccccg uccuaaugag 3360
aagaaaagca ccgcuguaaa gcacguggcc guguauguuc gguacaagaa cgcacgugcc 3420
uggugcccua gcaugcuucc cuuucgcagc uacaagcaga agaugcugau gcaaucuggc 3480
gauaucgaga ccaauccugg ccugcuucu gacaacccaa ucuuggaguu ucuugaggca 3540
gaaaacgauc uagucacucu ggccucucuc uggaagaugg uacacucugu ucagcagacc 3600
uggagaaagu acgugaagaa cgacaacuuu ugGCCCAuu uacucaguga gcuggugggg 3660
gaaggcucca ucgccuuggc cgccacacua uccaaccaag cuucaguaaa ggcucucuug 3720
ggccugcauu uucucucccg ggggcucaau uacacagacu uuuacuccuu acugauagag 3780
aaaugcucua guuucuucac uguagaacca ccuccuccac cagccgagaa ccugaugacc 3840
aagcccuccg ugaagucgaa auuccgaaag cuguuuaaga ugcaagggcc cauggacaaa 3900
gucaaagacu ggaaccaaau agccgccggg uugaagaauu uccaauuugu ccgugaccua 3960
gucaaagagg uggucgacug gcugcaggcc uggaucaaca aggagaaagc cagcccuguc 4020
cuccaguauc aguagagau gaagaagcuc gggccugugg cucuggcuca ugaugcuuuc 4080
auggcugguu cugggcccc ucuaugugac gaucagauug aaauuccca gaaccuuaaa 4140
ucucuugccc uaacacuggg gaagacuaau uuggcccaa gucucaccac uaugaucaau 4200
gccaaacaaa guuccgccca acgagucgaa ccguugugg ugguccuuag aggcaagccg 4260
ggaugcggca agagcuuggc cuccacgcug auugcccagg cuguguccaa ggcucucuac 4320
ggcucccaaa guguguaau ucuucccccg gauccagauu ucuucgacgg auacaaagga 4380
caguuuuaa ccuugaugga ugaucuggga caaaaccccg auggacaaga uuucuccacc 4440
uuuugucaga uggugucgac cgcccauuu cuccccaaca uggcggaaccu ugagagaag 4500
gggcgucccu ucaccuccaa ucuaucuuu gcaaccacaa accucccca cuucagcccu 4560
gucaccuuug cugaucuuuc cgcagucucu cgucguauca acuacgaccu gacucuagaa 4620
guaucugagg ccuacaagaa gcauacacgg cugaauuuug accuggcuu caggcgcaca 4680
gacgcccccc ccauuuaucc uuugcugcc caugugcccu ucguggacgu agcugugcgc 4740
uucaaaaaug gucaccagaa cuuuauuc cuagaguugg ucgacuccau uugugcagac 4800
auucgagcca agcaacaagg ugcccgaac augcagacu uggucuuaca gagcccuaau 4860
gagaauaug acacccccgu cgacgaggcg uuggguagag uucucacccc cgcugcgguc 4920
gacgaggcgc uugucgaccu cgcuccagag gccgauccgg uggccgcuu ggcuaucuu 4980
gccaagcuag gucuugcccu agcugcgguc acccugguu ugauaauuu ggcaguggga 5040
cuuuacaggu acuucucugg cucugauaca gaccaaug aaacagaug ugaggaauu 5100

accaaagcac cuaggagcga aaaugcuuau gacggcccga agaaaaacuc uaagccccc	5160
ggagcacucu cucuuaugga aaugcaacag cccaacgugg acaugggcuu ugaggcugcg	5220
gucgcuaaga aaguggucgu ccccauuacc uucaugguuc ccaacagacc cucuggacuu	5280
acacaguccg cucuucuugu ggccggccgg accuuccuaa ucaaugagca cacaugguca	5340
aaucccuccu ggaccagcuu caccauccgu ggugaggugc auacucguga ugagccuuu	5400
caaacgguuc auuuuaccca ccaugguguu cccacagauc ugaugauggu acgucucgga	5460
ccgggcaacu cuuuccuaa caaucuagac aaguuggac uugaccagau gccggcacgc	5520
aacucccgug ugguuggcgu uucgucuagu uacggcaauu ucuucuucuc ugggaauuuc	5580
cucggguucg uugacuccau caccucugaa caaggaacuu augcaagacu uuuuagguac	5640
agggugacga cuuacaaggg cuggugcggc ucggcccugg ucugugaggc cggugguguc	5700
cggcgcauca uuggccugca uucugcuggu gccgcuggua uuggugccgg gaccuacauc	5760
ucaaaauuag gacugaucaa agcucugaaa caccucggug aaccucuggc uacaaugcaa	5820
ggacugauga cugaguuaga gccuggauc accguacaug uaccccgga aucuaauuug	5880
agaaagacga ccgcacacgc aguguacaaa ccggaguuuu aaccugcugu guugucaaaa	5940
uuugauccca gacugaacaa ggauguugac uuagaugagg uaauuugguc uaaacacacu	6000
gccaacgucc ccuaucaacc uccuuuguuc uacacauaca ugucagagua cgcucaucga	6060
guuuucuccu ucuugggaaa agacaugac auucugaccg ucaaagaagc aauccugggc	6120
auccucggac uagaccccau ggauccccac acagcuccgg gucugcccua ugccaauaac	6180
ggccuucgac guacugaucu cgucgacuuu gugaacggca cgguagacgc agcgucggcc	6240
augcaaaucc agaaauucuu agacggugac uacucugauc augucuucca aacuuuucug	6300
aaagaugaaa ucagaccuc agagaagguc cgagcgggaa aaacccgcau ugucgaugug	6360
cccucccugg cgcauugcau ugugggcaga augcugcuug ggcgcuuugc cgccaaguuu	6420
caaucccauc cuggcuuucu ccuuggcucu gcuaucggcu cugaccuga uguuuucugg	6480
accgucauag gggcucagcu cgagggaaga aagaacacgu augacgugga uuacagugcc	6540
uuugacucu cacacggcac uggcuccuuc gaggcucuca ucucucacuu uuucaccgug	6600
gacaaugguu uuagcccugc gcugggaccg uaucucagau ccuggcugu cucggugcac	6660
gcuuacggcg agcgucgcau caagauuacc ggugggcucc ccuccgguug ugccgcgacc	6720
agcuugcuga acacagugcu caacaauug aucaucagga cugcucuggc auugacuuac	6780
aaggaauuug augaugacau gguugauauc aucgccuacg gugacgaccu ucugguuggu	6840
acggauuacg aucuggacuu caaugaggug gcacgacgcg cugccaaacu gggguauaag	6900

augacucccg ccaacaaagg uuccgucuuc ccuccgacuu ccucucucuc cgaugcuguu 6960
 uuucuaaaac gcaaaauucgu ccaaaacaau gauggcuuau acaaaccagu uauggauuuu 7020
 aagaauuugg aagccaugcu cuccuacuuc aaaccaggaa cacuacucga gaagcugcaa 7080
 ucuguuucua uguuggcuca acauucugga aaagaagaau augauagauu gaugcacccc 7140
 uucgcugacu acggugccgu accgagucac gaguaccugc aggcaaug auggggcuug 7200
 uucgauugac ccagauagcc caaggcgcuu cggugcugcc ggcgauucug ggagaacuca 7260
 gucggaacag aaaagggaaa aaaaaawaa aaaaaaaaaa aaaacaaaaa auaaaaacaa 7320
 aaauaaacac gaccucacua cgagagcuga gacugc 7356

<210> 11
 <211> 7310
 <212> ARN
 <213> Senecavirut

<400> 11
 uuugaaaugg ggggcugggc ccugaugccc aguccuuccu uccccuucc gggggguuaa 60
 ccggcugugu uugcuagagg cacagagggg caacauccaa ccugcuuuug cggggaacgg 120
 ugcggcuccg auuccugcg cgccaaaggu guuagcgac ccaaacggcg caccuaccaa 180
 uguuauuggu guggucugcg aguucuagcc uacucguuuc uccccgacc auucacucac 240
 ccacgaaaag uguguuguaa ccuaaagauu uaacccccgc acgggaugug cgauaaccgu 300
 aagacuggcu caagcgcgga aagcgugua accacaugcu guuagucccu uuauggcugc 360
 aagauggcua cccaccucgg aucacugaac uggagcucga cccuccuuag uaagggaaacc 420
 gagaggccuu cgugcaacaa gcuccgacac agaguccacg ugacugcuac caccaugagu 480
 acaugguucu ccccucucga cccaggacuu cuuuuugaau auccacggcu cgauccagag 540
 gguggggcau gaccccuagc auagcgagcu acagcgggaa cuguagcuag gccuuagcgu 600
 gccuuggaua cugccugaua gggcgacggc cuagucgugu cgguuuaua gguagcacau 660
 acaauaugc agaacucuca uuuuucuuuc gauacagccu cuggcaccuu ugaagaugua 720
 accggaacaa aagucaagau cguugaauac cccagaucgg ugaacaugg uguuuacgau 780
 ucgucucuc auuuggagau acugaaccua caggguugaaa uuugaaauuu aaggucuuuc 840
 aaugaauacc aaauucgcgc cgccaaacaa caacucggac uggacaucgu guacgaacua 900
 caggguuaug uucagacaac gucaaagaau gauuuugauu cccguggcaa uaaugguaac 960
 augaccuua auuacuacgc aaacacuuau cagaauucag uagacuucuc gaccuccucg 1020
 ucggcgucag gcgccggacc cgggaacucc cggggcggau uagcgggucu ccucacaaau 1080
 uucaguggaa ucuugaaccc ucuuggcuac cucaaagauc acaacaccga agaaauggaa 1140

aacucugcug aucgagucac aacgcaaacg gcgggcaaca cugccauaaa cacgcaauca	1200
ucauuggggug uguugugugc cuacguugaa gacccgacca aaucugaucc uccguccagc	1260
agcacagauc aaccaccac cacuuucacu gccaucgaca ggugguacac uggacgucuc	1320
aaauucugga caaaagcugu aaaaaccuuc ucuuuucagg ccgucccgcu ucccggggcc	1380
uuucugucua ggagggagg ccucaacgga ggggccuua cagcuaccu acauagacac	1440
uuuuugauga agugcgggug gcaggugcag guccaaugua auuugacaca auuccaccaa	1500
ggcgcucuuc uuguugccau gguuccugaa accacccuug augucaagcc cgacgguaag	1560
gcaaagagcu uacaggagcu gaaugaagaa cagugggugg aaaugucuga cgauuaccgg	1620
accgggaaaa acaugccuu ucagucucuu ggcacauacu aucggcccc uaacuggacu	1680
ugggguccca auuucauca ccccauca gaaacgguu ucccacacca aaucugaac	1740
gcgagaaccu cuaccucggu agacauaaac gucccauaca ucggggagac cccacgcaa	1800
uccucagaga cacagaacuc cuggaccuc cucguuagg ugcucguucc ccuagacuau	1860
aaggaaggag ccacaacuga cccagaaau acauuuucug uaaggccuac aaguccuac	1920
uucaaugggc uucgcaaccg cuacacggcc gggacggacg aagaacaggg gcccauuccu	1980
acggcaccca gagaaaauc gcuauguuu cucucaacc uccugacga cacuguccu	2040
gcuuacggga augugcguac ccuuccuguc aaauaccucc cuggugaaau aaccgaccuu	2100
uugcaacugg cccgcauacc cacucucaug gcauuugagc gggugccuga acccgugccu	2160
gccucagaca cauauugcc cuacguugcc guuccaccc aguucgauga caggccucuc	2220
aucuccuucc cgaucaccu uucagauc cgucaucaga acaccuggu uggcgccauc	2280
aguucaaaau ucgccaaua ccgugggugu auccaaauc cucugacau uuguggaccc	2340
augauggcga gagggaaaau ccugcucucg uauucucucc caaauggaac gcaaccacag	2400
acucuuuccg aagcuangca gugcacauac ucuauuuggg acauaggcu gaacucuagu	2460
uggaccuucg ucgucccuca caucucgccc agugacuacc gugaaacucg agccauuacc	2520
aacucgguu acuccgcuga ugguugguu agccugcaca aguugacca aaauacucua	2580
ccaccugacu guccgcaaag uccugcauu cucuuuuucg cuucugcugg ugaggauuac	2640
acucuccguc uccccguuga uuguaauccu uccuauugug uccacuccac cgacaacgcc	2700
gagaccgggg uuauugaggc ggguaacacu gacaccgau ucucugguga acuggcggu	2760
ccuggcucua accacacuaa ugucaaguuc cuguuugauc gaucugau auugaugua	2820
aucaagguac uggagaagga cgccguuuu ccccgccuu uccuacaca agaaggugcg	2880
cagcaggau augguuacuu uugucuucug accccccgcc caacagucgc ucccgcacc	2940
gccacucgu ucggccugua cgccaaucg uccggcagug guguucuugc uaacacuua	3000

cuggacuuca auuuuuauag cuuggccugu uucacuuacu uuagaucgga ccuugagguu 3060
 acgguggucu cacuagagcc ggaucuggaa uuugcuguag ggugguuucc uucuggcagu 3120
 gaauaccagg cuuccagcuu ugucuacgac cagcugcaug ugcccuucca cuuuacuggg 3180
 cgcacucucc gcgcuuucgc uagcaagggg ggaagguau cuuucgugcu ccuuggaac 3240
 ucugucucgu cugugcucc cgugcgcugg gggggggcuu ccaagcucuc uucugcuacg 3300
 cggggucua cggcgcaugc ugauugggg acuaauuacg ccuuugucc ccguccaau 3360
 gagaagaaaa gcaccgcugu aaaacacgug gccguguaca uucgguaaa gaacgcacgu 3420
 gccuggugcc ccagcaugcu ucccuuucgc agcuacaagc agaagaugcu gaugcaaucu 3480
 ggcgauaucg agaccauucc ugguccugcu ucugacaacc cauuuugga guuucuugaa 3540
 gcagaaaaug aucuagucac ucuggccucu cucuggaaga uggugcacuc uguucaacag 3600
 accuggagaa agauuguaa gaacgaugau uuugggcca auuuacucag cgagcuagug 3660
 ggggaaggcu cugucgccu ggcgcgcacg cuauccaacc aagcuucagu aaaggcucu 3720
 uugggcccug acuuucucuc ucggggguc aauuacacug acuuuucuc uuucuguaa 3780
 gagaaugcu cuaguuuuu uaccguagaa ccaccuccuc caccagcuga aaaccugaug 3840
 accaagcccu cagugaaguc gaaauuccga aaacuguuu agaugcaagg acccauggac 3900
 aaagucuaag acuggaacca aaugcugcc ggcuugaaga auuuucauu uguucgugac 3960
 cuagucuaag agggugucga uggcugcag gccuggauca acaagagaa agccagcccu 4020
 guccuccagu accaguugga gaugaagaag cucgggcccug uggccuuggc ucaugacgu 4080
 uucauggcug guuccgggccc ccucuuuagc gacgaccaga ugaauaccu ccagaaccuc 4140
 aaucucuuug ccuaacacu ggggaagacu aaauuggccc aaagucucac cacuauauc 4200
 aaugccaaac aaaguucagc ccaacgagu gaacccguug uggugguccu uagaggcaag 4260
 ccgggaugcg gcaagagcuu ggccucucag uugauugccc aggcuguguc caagcgccuc 4320
 uauggcucc aaaguguua uucucuucc ccagauccag auuucuuuag uggauacaaa 4380
 ggacaguucg ugaccuugau ggaugauuug ggacaaaacc cggauggaca agauuucucc 4440
 accuuuuguc agaugguguc gaccgcccac uuucucccca acauggcgga ccuugcagag 4500
 aaaggcguc ccuuuaccuc caaucucauc auugcaacua caaauucucc ccacuucagu 4560
 ccugucacca uugcugaucc uucugcaguc ucucgccgua ucaacuacga ucugacucua 4620
 gaaguaucug aggccuacaa gaaacacaca cggcugaauu uugacuuggc uuucaggcgc 4680
 acagacgcc ccccauuua uccuuuugcu gccaugugc ccuuugugga cguagcugug 4740
 cgcuuacaaa auggucacca gaauuuuuau cuccuagagu uggucgauuc cauuuguaca 4800

gacauucgag ccaagcaaca aggugcccga acaugcaga cucugguucu acagagcccc 4860
aacgagaau augacacccc cgucgacgag gcgugggua gaguucucuc ccccgucgag 4920
gucgaugagg cgcuugucga ccucacucca gagggcgacc cgguuggccg uuuggcuauu 4980
cuugccaagc uaggucuugc ccuagcugcg gucaccccug gucugauau cuuggcagug 5040
ggacucuaca gguacuucuc uggcucugau gcagaccaag aagaaacaga aagugagggg 5100
ucugucaagg caccagagg cgaaaaugcu uaugacggcc cgaagaaaaa cucuaagccc 5160
ccuggagcac ucucucucau ggaaaugcaa cagcccaacg uggacauggg cuuugaggcu 5220
gcgguugcua agaaaguggu cgucuccauu accuucagg uuuccaacag accuucuggg 5280
cuuacacagu ccgcucuucu ggugaccggc cggaccuucc uaaucauga acauacagg 5340
uccaaucucu ccuggaccag cuucacaauc cgcggugagg uacacacucg ugaugagccc 5400
uuccaaacgg uucauuucac ucaccacgg auuccacag aucugaugau gguacgucuc 5460
ggaccgggca auucuuccc uaacaucua gacaaguug gacuugacca gaugccggca 5520
cgcaacuccc gugugguugg cguuucgucc aguacggaa acuuucuuu cucuggaaau 5580
uuccucggau uuguugauuc caucaccucu gaacaaggaa cuuacgcaag acuuuuagg 5640
uacaggguga cgaccuacaa aggauggugc ggcucggccc uggucuguga ggccgguggc 5700
guccgacgca ucauuggccu gcauucugcu ggcgcccgcg guaucggcg cgggaccuau 5760
aucuacaaau uaggacuaau caaagcccug aaacaccucg gugaaccuuu ggccacaau 5820
caaggacuga ugacugaau agagccugga aucaccguac auguaccccg gaaauccaaa 5880
uugagaaaga cgaccgcaca cgcgguguac aaaccggagu uugagccugc uguguugua 5940
aaauuugauc ccagacugaa caaggauguu gacuuggaug aaguaauuug gucuaaacac 6000
acugccaau ucccuuacca accuccuuug uucuacacau acaugucaga guacgcucau 6060
cgagucuucu ccuucuuugg gaaagacaau gacauucuga ccgucaaaga agcaauucug 6120
ggcauccccg gacuagacc cauggauccc cacacagcuc cgggucugcc uuacgccauc 6180
aacggccuuc gacguacuga ucucgucgau uuugugaacg guacaguaga ugcggcgug 6240
gcuguacaaa uccagaaau cuuagacggg gacuacucug accaugucu ccaaacuuiu 6300
cugaaagaug agaucagacc cucagagaaa guccgagcgg gaaaaacccg cauuguugau 6360
gugcccuccc uggcgcauug cauugugggc agaauguugc uugggcgcuu ugcugccaag 6420
uuucaauccc auccuggcuu ucuccucggc ucugcuauug ggucugacc ugauguuuuc 6480
uggaccguca uaggggcuca acucgagggg agaaagaaca cguaugacgu ggacuacagu 6540
gccuuugacu cuucacacgg cacuggcucc uucgagggc ucaucucuca cuuuuucacc 6600
guggacaaug guuuuagccc ugcgcuggga ccguaucuca gaucccuggc ugucucggug 6660

cacgcuuacg gcgagcgucg caucaagauu accgguggcc uccccuccgg uugugccgcg 6720
 accagccugc ugaacacagu gcucaacaau gugaucauca ggacugcucu ggcauugacu 6780
 uacaaggaau uugaauauga caugguugau aucaucgccu acggugacga ccuucugguu 6840
 ggcacggauu acgaucugga cuucaaugag guggcacgac ggcugccaa guugggguau 6900
 aaugacuc cugccaacaa gguucuguc uccccuccga cuuccucucu uuccgaugcu 6960
 guuuuucuaa agcgcaauu cguccaaaac aacgacggcu uauacaaacc aguuauaggau 7020
 uuaaagaauu uggaagccau gcucuccuac uucaaacag gaacacuacu cgagaagcug 7080
 caaucuguuu cuauguuggc ucaacauucu ggaaaagaag aaauaugauag auugaugcac 7140
 cccuucgugc acuacggugc cguaccgagu cagagucc ugcaggcaag auggagggcc 7200
 uuguucgacu gaccagaua gcccaaggcg cuucggugcu gccggcgauu cugggagaac 7260
 ucagucggaa cagaaaaggg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7310

<210> 12
 <211> 7310
 <212> ARN
 <213> Senecavirus

<400> 12
 uuugaaugg ggggcugggc ccugaugccc aguuccuucc uccccuucc gggggguuaa 60
 ccggcugugu uugcuagagg cacagagggg caacauccaa ccugcuuuug cggggaacgg 120
 ugcggcuccg auuccugcg cgccaaaggu guuagcgcac ccaaacggcg caccuaccaa 180
 uguuauuggu guggucugcg aguucuagcc uacucguuuc uccccgacc auucacucac 240
 ccacgaaaag uguguuguaa ccuaaagauu uaacccccgc acgggaugug cgauaaccgu 300
 aagacuggcu caagcgcgga aagcgcgua accacaugcu guuagucccu uuauggcugc 360
 aagauggcua cccaccucgg aucacugaac uggagcucga cccuccuuag uaagggaacc 420
 gagaggccuu cgugcaacaa gcuccgacac agaguccacg ugacugcuac caccaugagu 480
 acaugguucu ccccucucga ccaggacuu cuuuuugaau auccacggcu cgauccagag 540
 gguggggcau gaccccuagc auagcgagcu acagcgggaa cuguagcuag gccuuagcgu 600
 gccuuggaua cugccugaua gggcgacggc cuagucgugu cgguucuaa gguagcaca 660
 acaaaauagc agaacucua uuuuuuuuuc gauacagccu cuggcaccuu ugaagaugua 720
 accggaacaa aagucaagau cguugaauac ccagaucgg ugaacaugg uguuuacgau 780
 ucgucucuc auuuggagau acugaaccua caggguagaa uugaaauuu aaggucuuuc 840
 aaugaauacc aaauucgcg cgccaaacaa caacucggac uggacaucgu guacgaacua 900
 caggguaaug uucagacaac gucaaagaau gauuuugauu cccguggcaa uaaugguaac 960

augaccuuca auuacuacgc aaacacuuau cagaauucag uagacuucuc gaccuccucg 1020
 ucggcgucag ggcgcggacc cggaacucc cggggcggau uagcgggucu ccucacaaau 1080
 uucaguggaa ucuugaaccc ucuuggcuac cucaaagauc acaacaccga agaaauggaa 1140
 aacucugcug aucgagucac aacgcaaacg gcgggcaaca cugccauaaa cacgcaauca 1200
 ucauugggug uguugugugc cuacguugaa gacccgacca aaucugaucc uccguccagc 1260
 agcacagauc aaccaccac cacuuucacu gccaucgaca ggugguacac uggacgucuc 1320
 aaauucuugga caaaagcugu aaaaaccuuc ucuuuucagg ccgucccgcu ucccggggcc 1380
 uuucugucua ggcagggagg ccucaacgga ggggccuua cagcuacccu acauagacac 1440
 uuuuugauga agugcgggug gcaggugcag guccaaugua auuugacaca auuccaccaa 1500
 ggcgcucuuc uuguugccau gguuccugaa accacccuug augucaagcc cgacgguaag 1560
 gcaaagagcu uacaggagcu gaaugaagaa cagugggugg aaaugucuga cgauuaccgg 1620
 accgggaaaa acaugccuuu ucagucucuu ggcacauacu aucggccccc uaacuggacu 1680
 ugggguccca auuucaucaa ccccuaucaa guaacgguu ucccacacca aaucugaac 1740
 gcgagaaccu cuaccucggu agacauaaac gucccauaca ucggggagac cccacgcaa 1800
 uccucagaga cacagaacuc cuggaccuc cucguuagg ugcucguucc ccuagacuau 1860
 aaggaaggag ccacaacuga ccagaaaau acauuuucug uaaggccuac aagucccuac 1920
 uucaaugggc uucgcaaccg cuacacggcc gggacggacg aagaacaggg gccauuccu 1980
 acggcaccca gagaaaauuc gcuuauguu cucucaaccc ucccugacga cacuguccu 2040
 gcuuacggga augugcguac ccucucuguc aaauaccucc cuggugaaau aaccgaccuu 2100
 uugcaacugg cccgcuaacc cacucucaug gcauuugagc gggugccuga acccgugccu 2160
 gccucagaca cauauugcc cuacguugcc guucccacc aguucgauga caggccucuc 2220
 aucuccuucc cgauacccu uucagaucac gucuauca gaacccuggu uggcgccauc 2280
 aguucaaaau ucgccaaua ccgugggugu auccaaauc cucugacau uuguggaccc 2340
 augauggcga gagggaaaau ccugcucucg uauucucucc caaauuggaac gcaaccacag 2400
 acucuuuccg aagcuauuca ggcacauac ucuaauuggg acauaggcu gaacucuagu 2460
 uggaccuucg ucgucccuca caucucgccc agugacuacc gugaaacuc agccauuacc 2520
 aacucgguu acuccgcuga ugguugguu agccugcaca aguugaccaa aauiacucua 2580
 ccaccugacu guccgcaaag ucccugcau cucuuuuucg cuucugcugg ugaggauuac 2640
 acucuccguc ucccguuga uuguauuccu uccuauugu uccacuccac cgacaacgcc 2700
 gagaccggg uuauugaggc ggguaacacu gacaccgau ucucugguga acuggcggu 2760

ccugggcucua accacacuaa ugucaaguuc cuguuugauc gaucucgauu auugaaugua	2820
aucaagguac uggagaagga cgccguuuuc ccccgcccuu ucccuacaca agaaggugcg	2880
cagcaggaug augguuacuu uugucuucug accccccgcc caacagucgc uucccgaccc	2940
gccacucguu ucggccugua cgccaauccg uccggcagug guguuuugc uaacacuua	3000
cuggacuua auuuuuauag cuuggccugu uucacuuacu uuagaucgga ccuugagguu	3060
acgguggucu cacuagagcc ggaucuggaa uuugcuguag ggugguuucc uucuggcagu	3120
gaauaccagg cuuccagcuu ugucuacgac cagcugcaug ugcccuucca cuuuacuggg	3180
cgcacucucc gcgcuuucgc uagcaagguu gggaagguau cuuucgugcu cccuuggaac	3240
ucugucucgu cugugcuccc cgugcgcugg gggggggcuu ccaagcucuc uucugcuacg	3300
cggggucua cggcgcaugc ugauuggggg acuaauuacg ccuuuguccc ccguccuaau	3360
gagaagaaaa gcaccgcugu aaaacacgug gccguguaca uucgguaaca gaacgcacgu	3420
gccuggugcc ccagcaugcu ucccuuucgc agcuacaagc agaagaugcu gaugcaaucu	3480
ggcgauaucg agaccaaucc ugguccugcu ucugacaacc caauuuugga guuucuugaa	3540
gcagaaaauug aucuagucac ucuggccucu cucuggaaga uggugcacuc uguucaacag	3600
accuggagaa aguaugugaa gaacgaugau uuugggcca auuuacucag cgagcuagug	3660
ggggaaggcu cugucgccuu ggccgccacg cuauccaacc aagcuucagu aaaggcucuu	3720
uuugggccug acuuucucuc ucggggggcuc aauuacacug acuuuucuc uuuacugua	3780
gagaaaugcu cuaguuuuu uaccguagaa ccaccuccuc caccagcuga aaaccugaug	3840
accaagcccu cagugaaguc gaaauuccga aaacuguuu agaugcaagg acccauggac	3900
aaagucaaaag acuggaacca aauagcugcc ggcuugaaga auuuucaauu uguucgugac	3960
cuagucaaaag agguggucga uuggcugcag gccuggauca acaaagagaa agccagcccu	4020
guccuccagu accaguugga gaugaagaag cucgggccug uggccuuggc ucaugacgu	4080
uucauggcug guuccgggcc ccucuuagc gacgaccaga uugaauaccu ccagaaccuc	4140
aaucucuuug ccuaacacu ggggaagacu aauuugggcc aaagucucac cacuauauc	4200
aaugccaaac aaaguucagc ccaacgaguu gaacccguug uggugguccu uagaggcaag	4260
ccgggaugcg gcaagagcuu ggccucuacg uugauugccc aggcuguguc caagcgccuc	4320
uauggcuccc aaaguguaua uucucuuccc ccagauccag auuucuucga uggauacaaa	4380
ggacaguucg ugaccuugau ggaugauuug ggacaaaacc cggauggaca agauuucucc	4440
accuuuuguc agaugguguc gaccgcccac uuucucccca acauggcgga ccuugcagag	4500
aaagggcguc ccuuuaccuc caaucucauc auugcaacua caaauccccc ccacuucagu	4560
ccugucacca uugcugaucc uucugcaguc ucucgccgua ucaacuacga ucugacucua	4620

gaaguaucug aggccuacaa gaaacacaca cggcugaauu uugacuuggc uuucaggcgc	4680
acagacgccc cccccaauua uccuuuugcu gcccaugugc ccuuugugga cguagcugug	4740
cgcuucaaaa auggucacca gaauuuuaau cuccuagagu uggucgauuc cauuuguaca	4800
gacauucgag ccaagcaaca aggugcccga acaugcaga cucugguucu acagagcccc	4860
aacgagaug augacacccc cgucgacgag gcgugggua gaguucucuc ccccgucgag	4920
gucgaugagg cgcuugucga ccucacucca gaggccgacc cgguuggccg uuuggcuauu	4980
cuugccaagc uaggucuugc ccuagcugc gucaccccug gucugauaau cuuggcagug	5040
ggacucuaca gguacuucuc uggcucugau gcagaccaag aagaaacaga aagugaggga	5100
ucugucaagg caccagagg cgaaaugcu uaugacggcc cgaagaaaaa cucuaagccc	5160
ccuggagcac ucucucucau ggaaaugcaa cagcccaacg uggacauggg cuuugaggcu	5220
gcggucgcu agaaaguggu cgucuccauu accuucaugg uucccaacag accuucuggg	5280
cuuacacagu ccgcucuucu ggugaccggc cggaccuucc uaaucauga acauacaugg	5340
uccaaucccu ccuggaccag cuucacaauc cgcggugagg uacacacucg ugaugagccc	5400
uuccaaacgg uucauuucac ucaccacgg uauccacag aucugaugau gguacgucuc	5460
ggaccgggca auucuuucc uaacaauca gacaaguug gacuugacca gaugccggca	5520
cgcaacucc gugugguugg cguuucgucc aguuacggaa acuuucuuu cucuggaaau	5580
uuccucggau uuguugauuc caucaccucu gaacaaggaa cuuacgcaag acucuuuagg	5640
uacaggguga cgaccuacaa aggauggugc ggcucggccc uggucuguga ggccgguggc	5700
guccgacgca ucauuggccu gcauucugcu ggcggcccg guaucggcg cgggaccuau	5760
aucucaaaa uaggacuaau caaagcccug aaacaccucg gugaaccuuu ggccacaau	5820
caaggacuga ugacugaau agagccugga aucaccguac auguacccc gaaauccaaa	5880
uugagaaaaga cgaccgcaca cgcgguguac aaaccggagu uugagccugc uguguugua	5940
aaauuugauc ccagacugaa caaggauguu gacuuggaug aaguaauuug gucuaaacac	6000
acugccaau ucccuuacca accuccuuug uucuaacau acaugucaga guacgcucau	6060
cgagucuucu ccuucuuugg gaaagacaau gacauucuga ccgucaaaga agcaauucg	6120
ggcauucccg gacuagaccc cauggauccc cacacagcuc cgggucugcc uuacgccauc	6180
aacggccuuc gacguacuga ucucgucgau uuugugaacg guacaguaga ugcggcgucg	6240
gcuguacaaa uccagaaaau cuuagacgg gacuacucug accaugucu ccaaacuuiu	6300
cugaaagau agaucagacc cucagagaaa guccgagcgg gaaaaacccg cauuguugau	6360
gugcccucc uggcgcauug cauugugggc agaauugc uugggcgcuu ugcugccaag	6420

uuucaauccc auccuggcuu ucuccucggc ucugcuau cgugugaccc ugauguuuuc 6480
 uggaccguca uaggggcuca acucgagggg agaaagaaca cguaugacgu ggacuacagu 6540
 gccuuugacu cuucacacgg cacuggcucc uucgagggc ucaucucuca cuuuuucacc 6600
 guggacaaug guuuuagccc ugcgcuggga ccguaucuca gaucccuggc ugucucggug 6660
 cacgcuuacg gcgagcgucg caucaagauu accggugggc ucccucggg uugugccgcg 6720
 accagccugc ugaacacagu gcucaacaau gugaucauca ggacugcucu ggcauugacu 6780
 uacaaggauu uugaauauga caugguugau aucaucgcu accggugacga ccuucugguu 6840
 ggcacggauu acgaucugga cuucaaugag guggcacgac ggcugccaa guuggguau 6900
 aagaugacuc cugccaacaa gguucuguc ucccucggc cuuccucucu uccgaugcu 6960
 guuuuucuaa agcgcaauu cguccaaaac aacgacggc uauacaaacc aguuauaggau 7020
 uuaaagaauu uggaagccau gcucuccuac uucaaacag gaacacuacu cgagaagcug 7080
 caaucuguuu cuanguuggc ucaacauucu ggaaaagaag aaauaugauag auugaugcac 7140
 cccuucgug acuacggugc cguaccgagu cacgaguacc ugcaggcaag auggagggc 7200
 uuguucgacu gaccagaua gcccaaggcg cuucggugcu gccggcgauu cugggagaac 7260
 ucagucggaa cagaaaaggg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7310

<210> 13
 <211> 7310
 <212> ARN
 <213> Senecavirus

<400> 13
 uuugaaaugg ggggcugggc ccugaugccc aguccuuccu uccccuucc gggggguuaa 60
 ccggcugugu uugcuagagg cacagagggg caacauccaa ccugcuuuug cggggaacgg 120
 ugcggcuccg auuccugcg cgccaaaggu guuagcgac ccaaacggcg caccuaccaa 180
 uguuauuggu guggucugcg aguucagcc uacucguuuc uccccgacc auucacucac 240
 ccacgaaaag uguguuguaa ccuaaagauu uaacccccgc acgggaugug cgauaaccgu 300
 aagacuggcu caagcgcgga aagcgugua accacaugcu guuaguccu uuauggcugc 360
 aagauggcua cccaccucgg aucacugaac uggagcugca cccuccuuag uaaggggaacc 420
 gagaggccuu cgugcaacaa gcuccgacac agaguccacg ugacugcuac caccaugagu 480
 acaugguucu cccucucga cccaggacu cuuuuugaau auccacggcu cgauccagag 540
 gguggggcau gacccuagc auagcgagcu acagcgggaa cuguagcuag gccuagcgu 600
 gccuuggaua cugccugaua gggcgacggc cuagucgugu cguuucuaa gguagcacau 660
 acaaauaugc agaacucuca uuuuucuuuc gauacagccu cuggcaccuu ugaagaugua 720

accggaacaa aagucaagau cguugaauac cccagaucgg ugaacaauagg uguuuacgau	780
ucgucuacuc auuuggagau acugaaccua cagggugaaa uugaaaauuu aaggucuuuc	840
aaugaauacc aaauucgcg cgcctaaacaa caacucggac uggacaucgu guacgaacua	900
caggguaaug uucagacaac gucaaagaau gauuuugauu cccguggcaa uaaugguaac	960
augaccuua auuacuacgc aaacacuauu cagaauucag uagacuucuc gaccuccucg	1020
ucggcgucag gcgccggacc cgggaacucc cggggcgga uagcgggucu ccucacaaau	1080
uucaguggaa ucuugaaccc ucuuggcuac cucaaagauc acaacaccga agaaauggaa	1140
aacucugcug aucgagucac aacgcaaacg gcgggcaaca cugccauaaa cagcgaauca	1200
ucauuggggug uguugugugc cuàcguugaa gacccgacca aaucugauc uccguccagc	1260
agcacagauc aaccaccac cacuuucacu gccaucgaca ggugguacac uggacgucuc	1320
aauuuugga caaaagcugu aaaaaccuuc uuuuuucagg ccgucccgcu ucccggggcc	1380
uuucugucua ggcagggagg ccucaacgga ggggccuua cagcuaccu acauagacac	1440
uuuuugauga agugcgggug gcaggugcag guccaaugua auuugacaca auuccaccaa	1500
ggcgucucu uuguugccau gguuccugaa accaccuug augucaagcc cgacgguaag	1560
gcaaagagcu uacaggagcu gaaugaagaa cagugggugg aaauugucga cgauuaccgg	1620
accgggaaaa acaugccuuu ucagucucu ggcacauacu aucggcccc uaacuggacu	1680
ugggguccca auuucaucaa ccccaucaa guaacgguuu uccacacca aaucugaac	1740
gcgagaaccu cuaccucgg agacauaaac gucccuaaca ucggggagac cccacgcaa	1800
uccucagaga cacagaacuc cuggaccuc cucguuauagg ugcucguucc ccuagacuau	1860
aaggaaggag ccacaacuga cccagaaauu acauuuucug uaaggccuac aaguccuac	1920
uucaaugggc uucgcaaccg cuacacggcc gggacggacg aagaacagg gcccuuuccu	1980
acggcaccca gagaaaauuc gcuuauuuu cucucaaccc uccugacga cacuguccu	2040
gcuuacggga augugcguac ccuuccuguc aaauaccucc cuggugaaau aaccgaccu	2100
uugcaacugg cccgcuaacc cacucucaug gcauuugagc gggugccuga acccgugccu	2160
gccucagaca cauauuggcc cuacguugcc guuccacccc aguucgauga caggccucuc	2220
aucuccuucc cgauacaccu uucagaucgc gucuaucaga acaccuggu uggcgccauc	2280
aguucaaaau ucgccaauua ccgugggugu auccaaaaua cucugacauu uuguggaccc	2340
augauggcga gagggaaaau ccugcucucg uauucuccc caaauugaac gcaaccacag	2400
acucuuccg aagcuauuca gugcacauac ucuauuuggg acauaggcu gaacucuagu	2460
uggaccuucg ucgucccuca caucucgccc agugacuacc gugaaacucg agccauuacc	2520
aacucgguuu acuccgcuga ugguugguuu agccugcaca aguugaccaa aauiacucua	2580

ccaccugacu guccgcaaag ucccugcauu cucuuuuucg cuucugcugg ugaggauuac	2640
acucuccguc uccccguuga uuguaauccu uccuaugugu uccacuccac cgacaacgcc	2700
gagaccgggg uuauugaggc ggguaacacu gacaccgauu ucucugguga acuggcggu	2760
ccuggcucua accacacuaa ugucaaguuc cuguuugauc gaucucgauu auugaaugua	2820
aucaagguac uggagaagga cgccguuuuc ccccgcccu uccuacaca agaaggugcg	2880
cagcaggaug augguuacuu uugucuucug accccccgcc caacagucgc uccccgaccc	2940
gccacucguu ucggccgua cgccaauccg uccggcagug guguucuugc uaacacuuca	3000
cuggacuua auuuuuauag cuuggccugu uucacuuacu uuagaucgga ccuugagguu	3060
acgguggucu cacuagagcc ggaucuggaa uuugcuguag ggugguuucc uucuggcagu	3120
gaauaccagg cuuccagcuu ugucuacgac cagcugcaug ugcccuucca cuuucuggg	3180
cgcacucucc gcgcuuucgc uagcaagggg ggggaagguau cuuucgugcu cccuuggaac	3240
ucugucucgu cugugcuccc cgugcgcugg gggggggcuu ccaagcucuc uucugcuacg	3300
cggggucua cggcgcaugc ugauuggggg acuauuuacg ccuuguccc ccguccuau	3360
gagaagaaaa gcaccgcugu aaaacacgug gccguguaca uucgguaaca gaacgcacgu	3420
gccuggugcc ccagcaugcu ucccuuucgc agcuacaagc agaagaugcu gaugcaauu	3480
ggcgauaucg agaccaaucc ugguccugcu ucugacaacc caauuuugga guuucuugaa	3540
gcagaaaaug aucuagucac ucuggccucu cucuggaaga uggugcacuc uguucaacag	3600
accuggagaa aguaugugaa gaacgaugau uuugggcca auuuacucag cgagcuagug	3660
ggggaaggcu cugucgccu ggccgccacg cuauccaacc aagcuucagu aaaggcucu	3720
uuggggcugc acuuucucuc ucgggggcuc aaauacacug acuuuucuc uuuacugaua	3780
gagaaugcu cuaguuuuu uaccguagaa ccaccuccuc caccagcuga aaaccugaug	3840
accaagcccu cagugaaguc gaaauuccga aaacuguuu agaugcaagg acccauggac	3900
aaagucaaag acuggaacca aaugcugcc ggcuuagaaga auuuucaaau uguucgugac	3960
cuagucaaag agguggucga uuggcugcag gccuggauca acaaagagaa agccagcccu	4020
guccuccagu accaguugga gaugaagaag cucggggcug uggccuuggc ucaugacgu	4080
uucauggcug guuccgggcc ccucuuagc gacgaccaga uugaauaccu ccagaaccuc	4140
aaucucuug ccuaacacu ggggaagacu aaauuggccc aaagucucac cacuaugauc	4200
aaugccaaac aaaguucagc ccaacgagu gaacccguug uggugguccu uagaggcaag	4260
ccgggaugcg gcaagagcu ggccucuacg uugauugccc aggcuguguc caagcgccuc	4320
uauggcuccc aaaguguaua uucucuuccc ccagauccag auuucuucga uggauacaaa	4380

ggacaguucg ugaccuugau ggaugauuug ggacaaaacc cggauggaca agauuucucc	4440
accuuuuguc agaugguguc gaccgcccac uuucucccca acauggcgga ccuugcagag	4500
aaagggcguc ccuuuaccuc caaucucauc auugcaacua caaauccccc ccacuucagu	4560
ccugucacca uugcugaucc uucugcaguc ucucgccgua ucaacuacga ucugacucua	4620
gaaguaucug aggccuacaa gaaacacaca cggcugaauu uugacuuggc uuucaggcg	4680
acagacgccc ccccauuua uccuuuugcu gcccaugugc ccuuugugga cguagcugug	4740
cguucaaaaa auggucacca gaauuuuau cuccuagagu uggucgauuc cauuuguaca	4800
gacauucgag ccaagcaaca aggugcccga acaugcaga cucugguucu acagagcccc	4860
aacgagaug augacacccc cgucgacgag gcuugggua gaguucucuc ccccgucg	4920
gucgaugagg cguugucga ccucacucca gaggccgacc cguuggccg uuugcuauu	4980
cuugccaagc uaggucuugc ccuagcugc gucaccucug gucugauau cuuggcagug	5040
ggacucuaa gguacuucuc uggcucugau gcagaccaag aagaaacaga aagugaggga	5100
ucugucaagg caccagag cgaaaugcu uaugacggc cgaagaaaa cucuaagccc	5160
ccuggagcac ucucucuc gaaaugcaa cagcccaacg uggacauggg cuuugaggcu	5220
gcggucgcu agaaaguggu cgucccauu accuucagg uuuccaacag accuucuggg	5280
cuuacacagu cgcucucuu ggugaccggc cggaccuucc uauucaauga acauacagg	5340
uccaaucucu ccuggaccag cuucacaauc cgcggugagg uacacacuc ugaugagccc	5400
uuccaaacgg uucauuucac ucaccacggu auucccacag aucugaugau gguacgucuc	5460
ggaccgggca auucuuucc uaacaucua gacaaguug gacuugacca gaugccggca	5520
cgaacucucc gugugguugg cguuucgucc aguacggaa acuuucuuu cucuggaaau	5580
uuccucggau uuguugauuc caucaccucu gaacaaggaa cuuacgcaag acucuuuagg	5640
uacaggguga cgaccuacaa aggauggugc ggcucggccc uggucuguga ggccgguggc	5700
guccgacgca ucauuggccu gcauucugcu ggcggccg gnaucggcg cgggaccuau	5760
aucucaaau uaggacuaau caaagcccug aaacaccuc gugaaccuuu ggccacaau	5820
caaggacuga ugacugaaau agagccugga aucaccguac auguacccc gaaauccaaa	5880
uugagaaaga cgaccgcaca cgcgguguac aaaccggagu uugagccugc uguguugca	5940
aaauuugauc ccagacugaa caaggauuu gacuuggaug aaguaauuug gucuaaacac	6000
acugccaau ucccuuacca accuccuuu uucuaacau acaugcaga guacgcuc	6060
cgaucuuu ccuucuuugg gaaagacaau gacauucuga ccgucaaaga agcaauucug	6120
ggcauccccg gacuagaccc cauggaucac cacacagcuc cgggucugcc uuacgccauc	6180
aacggccuuc gacguacuga ucucgucgau uuugugaacg guacaguaga ugcggcgucg	6240

gcuguacaaa uccagaaaau cuuagacggu gacuacucug accaugucuu ccaaacuuiu 6300
 cugaaagaug agaucagacc cucagagaaa guccgagcgg gaaaaacccg cauuguugau 6360
 gugccucccc uggcgcgauug cauugugggc agaanguugc uugggcgcuu ugcugccaag 6420
 uuucaauccc auccuggcuu ucuccucggc ucugcuauug ggucugaccc ugauguuuuc 6480
 uggaccguca uaggggcuca acucgagggg agaaagaaca cguaugacgu ggacuacagu 6540
 gccuuugacu cuucacacgg cacuggcucc uucgaggcuc ucaucucuca cuuuuucacc 6600
 guggacaaug guuuuagccc ugcgcuggga ccguaucuca gaucccuggc ugucucggug 6660
 cagcguuacg gcgagcgucg caucaagauu accgguggcc ucccuccggg uugugcccg 6720
 accagccugc ugaacacagu gcucaacaau gugaucauca ggacugcucu ggcauugacu 6780
 uacaaggaau uugaauauga caugguugau aucaucgcuu acggugacga ccuucugguu 6840
 ggcacggauu acgaucugga cuucaaugag guggcacgac ggcugccaa guugggguau 6900
 aaugacuc cugccaacaa gguucuguc ucccuccga cuuccucucu uccgaugcu 6960
 guuuuucuaa agcgcaauu cguccaaaac aacgacggcu uauacaaacc aguuauggau 7020
 uuaaagaauu uggaagccau gcucuccuac ucaaaccag gaacacuacu cgagaagcug 7080
 caaucuguuu cuauguuggc ucaacauucu ggaaaagaag aaauaugauag auugaucac 7140
 ccuucgcug acucaggugc cguaccgagu cacgaguacc ugcaggcaag auggagggcc 7200
 uuguucgacu gaccagaua gcccaaggcg cuucggugcu gccggcgauu cugggagaac 7260
 ucagucggaa cagaaaaggg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7310

<210> 14
 <211> 7310
 <212> ARN
 <213> Senecavirus

<400> 14
 uuugaaaugg ggggcugggc ccugaugccc aguccuucc uccccuucc gggggguuaa 60
 ccggcugugu uugcuagagg cacagagggg caacauccaa ccugcuuuug cggggaacgg 120
 ugcggcuccg auuccugcg cgccaaaggu guuagcgac ccaaacggcg caccuaccaa 180
 uguuauuggu guggucugcg aguucuaagg uacucguuuc uccccgacc auucacucac 240
 ccacgaaaag uguguuguaa ccuaagauu uaacccccgc acgggaugug cgauaaccgu 300
 aagacuggcu caagcgcgga aagcgcuua accacaugcu guuaguccu uuauggcugc 360
 aagauggcua cccaccucgg aucacugaac uggagcugc cccuccuag uaagggaacc 420
 gagaggccuu cgugcaacaa gcuccgacac agaguccacg ugacugcuac caccaugagu 480
 acaugguucu cccucucga cccaggacu cuuuuugaau auccacggcu cgauccagag 540

ggugggggc au gaccccuagc auagcgagcu acagcgggaa cuguagcuag gccuuagcgu 600
 gccuuggaua cugccugaua gggcgacggc cuagucgugu cgguucuaua gguagcacau 660
 acaaaauagc agaacucuca uuuuucuuuc gauacagccu cuggcaccuu ugaagaugua 720
 accggaacaa aagucaagau cguugaauac cccagaucgg ugaacaauagg uguuuacgau 780
 ucgucucuc auuuggagau acugaaccua cagggugaaa uugaaaauuu aaggucuuuc 840
 aaugaauacc aaauucgcgc cgccaaacaa caacucggac uggacaucgu guacgaacua 900
 caggguaaug uucagacaac gucaaagaau gauuuugauu cccguggcaa uaaugguaac 960
 augaccuua auuacuagc aaacacuuu cagaauucag uagacuucuc gaccuccucg 1020
 ucggcgucag gcgcgggacc cgggaacucc cggggcgga uagcgggucu ccucacaaau 1080
 uucaguggaa ucuugaaccc ucuuggcuac cucaaagauc acaacaccga agaaauggaa 1140
 aacucugcug aucgagucac aacgcaaacg gcgggcaaca cugccauaaa cacgcaauca 1200
 ucauugggug uguugugugc cuacguugaa gacccgacca aaucugauc uccguccagc 1260
 agcacagauc aaccaccac cacuuucacu gccaucgaca ggugguacac uggacgucuc 1320
 aaauucugga caaaagcugu aaaaaccuuc uuuuuucagg ccgucccgcu ucccggggcc 1380
 uuucugucua ggcagggagg ccucaacgga ggggccuua cagcuaccu acauagacac 1440
 uuuuugauga agugcgggug gcaggugcag guccaugua auuugacaca auuccaccaa 1500
 ggcgcucuc uuguugccau gguuccugaa accaccuug augucaagcc cgacgguaag 1560
 gcaaagagcu uacaggagcu gaaugaaga cagugggugg aaauugucga cgauuaccgg 1620
 accgggaaaa acaugccuu ucagucucu ggcacauacu aucggcccc uaacuggacu 1680
 ugggguccca auuucacaa cccuauca gaaacgguu ucccacacca aaucugaac 1740
 gcgagaaccu cuaccucggu agacauaaac guccauaca ucggggagac cccacgcaa 1800
 uccucagaga cacagaacuc cuggaccuc cucguuagg ugcucguucc ccuagacuau 1860
 aaggaaggag ccacaacuga cccagaaau acauuuucug uaaggccuac aaguccuac 1920
 uucaauaggc uucgcaaccg cuacacggcc gggacggagc aagaacagg gcccuuuccu 1980
 acggcaccca gagaaaauuc gcuuauuuu cucucaaccc uccugacga cacuguccu 2040
 gcuuacggga augugcguac ccucucugc aaauaccucc cuggugaaau aaccgaccu 2100
 uugcaacug cccgcauacc cacucucaug gcauuugagc gguggccuga acccgugccu 2160
 gccucagaca cauauugcc cuacguugcc guuccaccc aguucgauga caggccucuc 2220
 aucuccuucc cgauacccu uucagaucg gucuauca acaccuggu uggcgccauc 2280
 aguucaaaau ugcgaauua ccgugggugu auccaaauc cucugacau uuguggaccc 2340

augauggcga gagggaaaau ccugcucucg uauucucucc caaauugaac gcaaccacag	2400
acucuuuccg aagcuangca gugcacauac ucuauuuggg acauaggcuu gaacucuagu	2460
uggaccuucg ucgucccccua caucucgccc agugacuacc gugaaacucg agccauuacc	2520
aacucgguuu acuccgcuga ugguugguuu agccugcaca aguugaccaa aauuacucua	2580
ccaccugacu guccgcaaag ucccugcauu cucuuuuucg cuucugcugg ugaggauuac	2640
acucuccguc uccccguuga uuguaauccu uccuauugugu uccacuccac cgacaacgcc	2700
gagaccgggg uuauugaggc ggguaacacu gacaccgauu ucucugguga acuggcggcu	2760
ccugggcucia accacacuaa ugucaaguuc cuguuugauc gaucucgauu auugaaugua	2820
aucaagguac uggagaagga cgccguuuuc ccccgcccuu uccuacaca agaaggugcg	2880
cagcaggaug augguuacuu uugucuucug accccccgcc caacagucgc uucccgaccc	2940
gccacucguu ucggccugua cgccaauccg uccggcagug guguucuugc uaacacuua	3000
cuggacuua auuuuuauag cuuggccugu uucacuuacu uuagaucgga ccuugagguu	3060
acgguggucu cacuagagcc ggaucuggaa uuugcuguag ggugguuucc uucuggcagu	3120
gaauaccagg cuuccagcuu ugucuacgac cagcugcaug ugcccuucca cuuuacuggg	3180
cgcacucccc gcgcuuucgc uagcaagggg ggggaagguau cuuucgugcu cccuuggaac	3240
ucugucucgu cugugcuccc cgugcgcugg gggggggcuu ccaagcucuc uucugcuacg	3300
cggggucua cggcgcaugc ugauuggggg acuaauuacg ccuuuguccc ccguccaau	3360
gagaagaaaa gcaccgcugu aaaacacgug gccguguaca uucgguacaa gaacgcacgu	3420
gccuggugcc ccagcaugcu ucccuuucgc agcuacaagc agaagaugcu gaugcaauu	3480
ggcgauaucg agaccaaucc ugguccugcu ucugacaacc caauuuugga guuucuugaa	3540
gcagaaaau augcuagucac ucuggccucu cucuggaaga uggugcacuc uguucaacag	3600
accuggagaa aguaugugaa gaacgaugau uuuuuggcca auuuacucag cgagcuagug	3660
ggggaaggcu cugucgccuu ggccgccacg cuauccaacc aagcuucagu aaaggcucuu	3720
uugggccugc acuuucucuc ucggggguc aauuacacug acuuuuacuc uuucugaua	3780
gagaaaugcu cuaguuuuu uaccguagaa ccaccuccuc caccagcuga aaaccugaug	3840
accaagcccu cagugaaguc gaaaauccga aaacuguuuu agaugcaagg acccauggac	3900
aaagucaaa acuggaacca aaugcugcc ggcuugaaga auuuucaauu uguucgugac	3960
cuagucaaa agguggucga uuggcugcag gccuggauca acaaagagaa agccagcccu	4020
guccuccagu accaguugga gaugaagaag cucgggccug ugcccuuggc ucaugacgu	4080
uucauggcug guuccgggcc ccucuuagc gacgaccaga uugaauaccu ccagaaccuc	4140
aaucucuuug ccuaacacu ggggaagacu aaauuggccc aaagucucac cacuaugauc	4200

aaugccaaac aaaguucagc ccaacgaguu gaacccguug uggugguccu uagaggcaag	4260
ccgggaugcg gcaagagcuu ggccucuacg uugauugccc aggcuguguc caagcgccuc	4320
uauggcuccc aaaguguaua uucucuuccc ccagauccag auuucuucga uggauacaaa	4380
ggacaguucg ugaccuugau ggauuguug ggacaaaacc cggauggaca agauuucucc	4440
accuuuuguc agaugguguc gaccgcccaa uuucucccca acauggcgga ccuugcagag	4500
aaagggcguc ccuuuaccuc caaucucauc auugcaacua caaauccucc ccacuucagu	4560
ccugucacca uugcugaucc uucugcaguc ucucgccgua ucaacuacga ucugacucua	4620
gaaguaucug aggccuacaa gaaacacaca cggcugaauu uugacuuggc uuucaggcgc	4680
acagacgccc cccccaauua uccuuuugcu gcccaugugc ccuuugugga cguagcugug	4740
cgcuucaaaa auggucacca gaauuuuaau cuccuagagu uggucgauuc cauuguaca	4800
gacauucgag ccaagcaaca aggugcccgga acaugcaga cucugguucu acagagcccc	4860
aacgagaauug augacacccc cgucgacgag gcguugggua gaguucucuc ccccgucgcg	4920
gucgaugagg cgcuugucga ccucacucca gaggccgacc cgguuggccg uuuggcuauu	4980
cuugccaagc uaggucuugc ccuagcugcg gucaccocug gucugauaau cuuggcagug	5040
ggacucuaca gguacuucuc uggcucugau gcagaccaag aagaaacaga aagugaggga	5100
ucugucaagg caccagagg cgaauaugcu uaugacggcc cgaagaaaaa cucuaagccc	5160
ccuggagcac ucucucucau ggaaugcaa cagcccaacg uggacauggg cuuugaggcu	5220
gcggucgcua agaaaguggu cgucuccauu accuucaugg uucccaacag accuucuggg	5280
cuuacacagu ccgcucuucu ggugaccggc cggaccuucc uaaucaauga acauacaugg	5340
uccaaucccu ccuggaccag cuucacaauc cgcggugagg uacacacucg ugaugagccc	5400
uuccaaacgg uucauuucac ucaccacggu auucccacag aucugaugau gguacgucuc	5460
ggaccgggca auucuuuccc uaacaauca gacaaguug gacuugacca gaugccggca	5520
cgaacuccc gugugguug cguuucgucc aguuacggaa acuuucuuu cucuggaaau	5580
uuccucggau uuguugauuc caucaccucu gaacaaggaa cuuacgcaag acucuuaagg	5640
uacaggguga cgaccuacaa aggauggugc ggucgggcc uggucuguga ggccgguggc	5700
guccgacgca ucauuggccu gcauucugcu ggcgccgccg guaucggcgc cgggaccuau	5760
aucucaaaa uaggacuaau caaagcccug aaacaccucg gugaaccuuu ggccacaau	5820
caaggacuga ugacugaauu agagccugga aucaccguac auguacccc gaaauccaaa	5880
uugagaaaga cgaccgaca cgcgguguac aaaccggagu uugagccugc uguguuguca	5940
aaauuugauc ccagacugaa caaggauguu gacuuggaug aaguaauug gucuaaacac	6000

```

acugccaaug ucccuuacca accuccuuug uucuacacau acaugucaga guacgcucau      6060
cgagucuucu ccuucuuggg gaaagacaau gacauucuga ccgucaaaga agcaauucug      6120
ggcauccccg gacuagaccc cauggauccc cacacagcuc cgggucugcc uuacgccauc      6180
aacggccuuc gacguacuga ucucgucgau uuugugaacg guacaguaga ugcggcgug      6240
gcuguacaaa uccagaaauu cuuagacggu gacuacucug accaugucu ccaaacuuiu      6300
cugaaagaug agaucagacc cucagagaaa guccgagcgg gaaaaacccg cauuguugau      6360
gugcccuccc ugpgcgauug cauugugggc agaauuguc uggggcgcuu ugcugccaag      6420
uuucaauccc auccuggcuu ucuccucggc ucugcuauug ggucugaccc ugauguuuuc      6480
uggaccguca uaggggcuca acucgagggg agaaagaaca cgaugacgu ggacuacagu      6540
gccuuugacu cuucacacgg cacuggcucc uucgagggc ucaucucua cuuuuucacc      6600
guggacaaug guuuuagccc ugcgcuggga ccgnaucua gaucccuggc ugucucggug      6660
cacgcuuacg gcgagcgugc caucaagauu accggugggc ucccuccggg uugugccgcg      6720
accagccugc ugaacacagu gcucaacaau gugaucauca ggacugcucu ggcauugacu      6780
uacaaggaau uugaauauga caugguugau aucaucgccu acggugacga ccuucugguu      6840
ggcacggauu acgaucugga cuucaaugag guggcacgac ggcugccaa guuggggauu      6900
aagaugacuc cugccaacaa ggguucuguc ucccuccga cuuccucucu uccgaugcu      6960
guuuuucuaa agcgcaauu cguccaaaac aacgacggcu uauacaaacc aguuauggau      7020
uuaaagaauu uggaagccau gcucuccuac uucaaaccag gaacacuacu cgagaagcug      7080
caaucuguuu cuauguuggc ucaacauucu ggaaaagaag aaauaugauag auugaugcac      7140
cccuucgcug acuacggugc cguaccgagu cacgaguacc ugcaggcaag auggagggcc      7200
uuguucgacu gaccagaua gccaaggcg cuucggugcu gccggcgauu cugggagaac      7260
ucagucggaa cagaaaaggg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      7310

```

<210> 15

<211> 2181

<212> PRT

<213> Senecavirut

<400> 15

```

Met Gln Asn Ser His Phe Ser Phe Asp Thr Ala Ser Gly Thr Phe Glu
1           5           10           15

```

```

Asp Val Thr Gly Thr Lys Val Lys Ile Val Glu Tyr Pro Arg Ser Val
          20           25           30

```

```

Asn Asn Gly Val Tyr Asp Ser Ser Thr His Leu Glu Ile Leu Asn Leu

```

35	40	45
Gln Gly Glu Ile Glu Ile Leu Arg Ser Phe Asn Glu Tyr Gln Ile Arg		
50	55	60
Ala Ala Lys Gln Gln Leu Gly Leu Asp Ile Val Tyr Glu Leu Gln Gly		
65	70	75
Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly Asn Asn		
	85	90
Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn Ser Val		
	100	105
Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly Asn Ser		
	115	120
Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile Leu Asn		
	130	135
Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu Asn Ser		
145	150	155
Ala Asp Arg Val Thr Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile Asn Thr		
	165	170
Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro Thr Lys		
	180	185
Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr Phe Thr		
	195	200
Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr Lys Ala		
	210	215
Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala Phe Leu		
225	230	235
Ser Arg Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr Leu His		
	245	250
Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln Cys Asn		
	260	265
Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val Pro Glu		
	275	280
		285

Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu Gln Glu
 290 295 300

Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg Thr Gly
 305 310 315 320

Lys Asn Met Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro Pro Asn
 325 330 335

Trp Thr Trp Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr Val Phe
 340 345 350

Pro His Gln Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp Ile Asn
 355 360 365

Val Pro Tyr Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr Gln Asn
 370 375 380

Ser Trp Thr Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr Lys Glu
 385 390 395 400

Gly Ala Thr Thr Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro Thr Ser
 405 410 415

Pro Tyr Phe Asn Gly Leu Arg Asn Arg Tyr Thr Ala Gly Thr Asp Glu
 420 425 430

Glu Gln Gly Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu Met Phe
 435 440 445

Leu Ser Thr Leu Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn Val Arg
 450 455 460

Thr Pro Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu Leu Gln
 465 470 475 480

Leu Ala Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Glu Arg Val Pro Glu Pro
 485 490 495

Val Pro Ala Ser Asp Thr Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro Thr Gln
 500 505 510

Phe Asp Asp Arg Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser Asp Pro
 515 520 525

Val Tyr Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe Ala Asn
 530 535 540

Tyr Arg Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro Met Met
 545 550 555 560

Ala Arg Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly Thr Gln
 565 570 575

Pro Gln Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile Trp Asp
 580 585 590

Ile Gly Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Val Pro Tyr Ile Ser Pro
 595 600 605

Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr Ser Ala
 610 615 620

Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu Pro Pro
 625 630 635 640

Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala Gly Glu
 645 650 655

Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr Val Phe
 660 665 670

His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly Asn Thr
 675 680 685

Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn His Thr
 690 695 700

Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val Ile Lys
 705 710 715 720

Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr Gln Glu
 725 730 735

Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro Arg Pro
 740 745 750

Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Ala Asn Pro
 755 760 765

Ser Gly Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn Phe Tyr
770 775 780

Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val Thr Val
785 790 795 800

Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe Pro Ser
805 810 815

Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu His Val
820 825 830

Pro Phe His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Ala Ser Lys Gly
835 840 845

Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser Val Leu
850 855 860

Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr Arg Gly
865 870 875 880

Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Val Pro Arg
885 890 895

Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val Tyr Ile
900 905 910

Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro Phe Arg
915 920 925

Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu Thr Asn
930 935 940

Pro Gly Pro Ala Ser Asp Asn Pro Ile Leu Glu Phe Leu Glu Ala Glu
945 950 955 960

Asn Asp Leu Val Thr Leu Ala Ser Leu Trp Lys Met Val His Ser Val
965 970 975

Gln Gln Thr Trp Arg Lys Tyr Val Lys Asn Asp Asp Phe Trp Pro Asn
980 985 990

Leu Leu Ser Glu Leu Val Gly Glu Gly Ser Val Ala Leu Ala Ala Thr
995 1000 1005

Leu Ser Asn Gln Ala Ser Val Lys Ala Leu Leu Gly Leu His Phe

1010		1015		1020
Leu Ser	Arg Gly	Leu Asn	Tyr Thr	Asp Phe Tyr
1025			1030	Ser Leu Leu Ile
				1035
Glu Lys	Cys Ser	Ser Phe	Phe Thr	Val Glu Pro
1040			1045	Pro Pro Pro Pro
				1050
Ala Glu	Asn Leu	Met Thr	Lys Pro	Ser Val Lys
1055			1060	Ser Lys Phe Arg
				1065
Lys Leu	Phe Lys	Met Gln	Gly Pro	Met Asp Lys
1070			1075	Val Lys Asp Trp
				1080
Asn Gln	Ile Ala	Ala Gly	Leu Lys	Asn Phe Gln
1085			1090	Phe Val Arg Asp
				1095
Leu Val	Lys Glu	Val Val	Asp Trp	Leu Gln Ala
1100			1105	Trp Ile Asn Lys
				1110
Glu Lys	Ala Ser	Pro Val	Leu Gln	Tyr Gln Leu
1115			1120	Glu Met Lys Lys
				1125
Leu Gly	Pro Val	Ala Leu	Ala His	Asp Ala Phe
1130			1135	Met Ala Gly Ser
				1140
Gly Pro	Pro Leu	Ser Asp	Asp Gln	Ile Glu Tyr
1145			1150	Leu Gln Asn Leu
				1155
Lys Ser	Leu Ala	Leu Thr	Leu Gly	Lys Thr Asn
1160			1165	Leu Ala Gln Ser
				1170
Leu Thr	Thr Met	Ile Asn	Ala Lys	Gln Ser Ser
1175			1180	Ala Gln Arg Val
				1185
Glu Pro	Val Val	Val Val	Leu Arg	Gly Lys Pro
1190			1195	Gly Cys Gly Lys
				1200
Ser Leu	Ala Ser	Thr Leu	Ile Ala	Gln Ala Val
1205			1210	Ser Lys Arg Leu
				1215
Tyr Gly	Ser Gln	Ser Val	Tyr Ser	Leu Pro Pro
1220			1225	Asp Pro Asp Phe
				1230
Phe Asp	Gly Tyr	Lys Gly	Gln Phe	Val Thr Leu
1235			1240	Met Asp Asp Leu
				1245

Gly	Gln	Asn	Pro	Asp	Gly	Gln	Asp	Phe	Ser	Thr	Phe	Cys	Gln	Met
1250						1255					1260			
Val	Ser	Thr	Ala	Gln	Phe	Leu	Pro	Asn	Met	Ala	Asp	Leu	Ala	Glu
1265						1270					1275			
Lys	Gly	Arg	Pro	Phe	Thr	Ser	Asn	Leu	Ile	Ile	Ala	Thr	Thr	Asn
1280						1285					1290			
Leu	Pro	His	Phe	Ser	Pro	Val	Thr	Ile	Ala	Asp	Pro	Ser	Ala	Val
1295						1300					1305			
Ser	Arg	Arg	Ile	Asn	Tyr	Asp	Leu	Thr	Leu	Glu	Val	Ser	Glu	Ala
1310						1315					1320			
Tyr	Lys	Lys	His	Thr	Arg	Leu	Asn	Phe	Asp	Leu	Ala	Phe	Arg	Arg
1325						1330					1335			
Thr	Asp	Ala	Pro	Pro	Ile	Tyr	Pro	Phe	Ala	Ala	His	Val	Pro	Phe
1340						1345					1350			
Val	Asp	Val	Ala	Val	Arg	Phe	Lys	Asn	Gly	His	Gln	Asn	Phe	Asn
1355						1360					1365			
Leu	Leu	Glu	Leu	Val	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Asp	Ile	Arg	Ala	Lys
1370						1375					1380			
Gln	Gln	Gly	Ala	Arg	Asn	Met	Gln	Thr	Leu	Val	Leu	Gln	Ser	Pro
1385						1390					1395			
Asn	Glu	Asn	Asp	Asp	Thr	Pro	Val	Asp	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	Val
1400						1405					1410			
Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Val	Asp	Glu	Ala	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro
1415						1420					1425			
Glu	Ala	Asp	Pro	Val	Gly	Arg	Leu	Ala	Ile	Leu	Ala	Lys	Leu	Gly
1430						1435					1440			
Leu	Ala	Leu	Ala	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Leu	Ile	Ile	Leu	Ala	Val
1445						1450					1455			
Gly	Leu	Tyr	Arg	Tyr	Phe	Ser	Gly	Ser	Asp	Ala	Asp	Gln	Glu	Glu
1460						1465					1470			

Thr	Glu	Ser	Glu	Gly	Ser	Val	Lys	Ala	Pro	Arg	Ser	Glu	Asn	Ala
1475						1480					1485			
Tyr	Asp	Gly	Pro	Lys	Lys	Asn	Ser	Lys	Pro	Pro	Gly	Ala	Leu	Ser
1490						1495					1500			
Leu	Met	Glu	Met	Gln	Gln	Pro	Asn	Val	Asp	Met	Gly	Phe	Glu	Ala
1505						1510					1515			
Ala	Val	Ala	Lys	Lys	Val	Val	Val	Pro	Ile	Thr	Phe	Met	Val	Pro
1520						1525					1530			
Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Leu	Thr	Gln	Ser	Ala	Leu	Leu	Val	Thr	Gly
1535						1540					1545			
Arg	Thr	Phe	Leu	Ile	Asn	Glu	His	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Ser	Trp
1550						1555					1560			
Thr	Ser	Phe	Thr	Ile	Arg	Gly	Glu	Val	His	Thr	Arg	Asp	Glu	Pro
1565						1570					1575			
Phe	Gln	Thr	Val	His	Phe	Thr	His	His	Gly	Ile	Pro	Thr	Asp	Leu
1580						1585					1590			
Met	Met	Val	Arg	Leu	Gly	Pro	Gly	Asn	Ser	Phe	Pro	Asn	Asn	Leu
1595						1600					1605			
Asp	Lys	Phe	Gly	Leu	Asp	Gln	Met	Pro	Ala	Arg	Asn	Ser	Arg	Val
1610						1615					1620			
Val	Gly	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Gly	Asn	Phe	Phe	Phe	Ser	Gly	Asn
1625						1630					1635			
Phe	Leu	Gly	Phe	Val	Asp	Ser	Ile	Thr	Ser	Glu	Gln	Gly	Thr	Tyr
1640						1645					1650			
Ala	Arg	Leu	Phe	Arg	Tyr	Arg	Val	Thr	Thr	Tyr	Lys	Gly	Trp	Cys
1655						1660					1665			
Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Cys	Glu	Ala	Gly	Gly	Val	Arg	Arg	Ile	Ile
1670						1675					1680			
Gly	Leu	His	Ser	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ile	Gly	Ala	Gly	Thr	Tyr
1685						1690					1695			

Ile Ser	Lys Leu Gly Leu Ile	Lys Ala Leu Lys His	Leu Gly Glu
1700	1705	1710	
Pro Leu	Ala Thr Met Gln Gly	Leu Met Thr Glu Leu	Glu Pro Gly
1715	1720	1725	
Ile Thr	Val His Val Pro Arg	Lys Ser Lys Leu Arg	Lys Thr Thr
1730	1735	1740	
Ala His	Ala Val Tyr Lys Pro	Glu Phe Glu Pro Ala	Val Leu Ser
1745	1750	1755	
Lys Phe	Asp Pro Arg Leu Asn	Lys Asp Val Asp Leu	Asp Glu Val
1760	1765	1770	
Ile Trp	Ser Lys His Thr Ala	Asn Val Pro Tyr Gln	Pro Pro Leu
1775	1780	1785	
Phe Tyr	Thr Tyr Met Ser Glu	Tyr Ala His Arg Val	Phe Ser Phe
1790	1795	1800	
Leu Gly	Lys Asp Asn Asp Ile	Leu Thr Val Lys Glu	Ala Ile Leu
1805	1810	1815	
Gly Ile	Pro Gly Leu Asp Pro	Met Asp Pro His Thr	Ala Pro Gly
1820	1825	1830	
Leu Pro	Tyr Ala Ile Asn Gly	Leu Arg Arg Thr Asp	Leu Val Asp
1835	1840	1845	
Phe Val	Asn Gly Thr Val Asp	Ala Ala Leu Ala Val	Gln Ile Gln
1850	1855	1860	
Lys Phe	Leu Asp Gly Asp Tyr	Ser Asp His Val Phe	Gln Thr Phe
1865	1870	1875	
Leu Lys	Asp Glu Ile Arg Pro	Ser Glu Lys Val Arg	Ala Gly Lys
1880	1885	1890	
Thr Arg	Ile Val Asp Val Pro	Ser Leu Ala His Cys	Ile Val Gly
1895	1900	1905	
Arg Met	Leu Leu Gly Arg Phe	Ala Ala Lys Phe Gln	Ser His Pro
1910	1915	1920	
Gly Phe	Leu Leu Gly Ser Ala	Ile Gly Ser Asp Pro	Asp Val Phe

1925						1930						1935		
Trp	Thr	Val	Ile	Gly	Ala	Gln	Leu	Glu	Gly	Arg	Lys	Asn	Thr	Tyr
	1940					1945						1950		
Asp	Val	Asp	Tyr	Ser	Ala	Phe	Asp	Ser	Ser	His	Gly	Thr	Gly	Ser
	1955					1960					1965			
Phe	Glu	Ala	Leu	Ile	Ser	His	Phe	Phe	Thr	Val	Asp	Asn	Gly	Phe
	1970					1975					1980			
Ser	Pro	Ala	Leu	Gly	Pro	Tyr	Leu	Arg	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Val
	1985					1990					1995			
His	Ala	Tyr	Gly	Glu	Arg	Arg	Ile	Lys	Ile	Thr	Gly	Gly	Leu	Pro
	2000					2005					2010			
Ser	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Ser	Leu	Leu	Asn	Thr	Val	Leu	Asn	Asn
	2015					2020					2025			
Val	Ile	Ile	Arg	Thr	Ala	Leu	Ala	Leu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Phe	Glu
	2030					2035					2040			
Tyr	Asp	Met	Val	Asp	Ile	Ile	Ala	Tyr	Gly	Asp	Asp	Leu	Leu	Val
	2045					2050					2055			
Gly	Thr	Asp	Tyr	Asp	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	Ala
	2060					2065					2070			
Ala	Lys	Leu	Gly	Tyr	Lys	Met	Thr	Pro	Ala	Asn	Lys	Gly	Ser	Val
	2075					2080					2085			
Phe	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Asp	Ala	Val	Phe	Leu	Lys	Arg
	2090					2095					2100			
Lys	Phe	Val	Gln	Asn	Asn	Asp	Gly	Leu	Tyr	Lys	Pro	Val	Met	Asp
	2105					2110					2115			
Leu	Lys	Asn	Leu	Glu	Ala	Met	Leu	Ser	Tyr	Phe	Lys	Pro	Gly	Thr
	2120					2125					2130			
Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Gln	Ser	Val	Ser	Met	Leu	Ala	Gln	His	Ser
	2135					2140					2145			
Gly	Lys	Glu	Glu	Tyr	Asp	Arg	Leu	Met	His	Pro	Phe	Ala	Asp	Tyr
	2150					2155					2160			

Gly Ala Val Pro Ser His Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Trp Arg Ala
 2165 2170 2175

Leu Phe Asp
 2180

<210> 16
 <211> 2181
 <212> PRT
 <213> Senecavirut

<400> 16

Met Gln Asn Ser His Phe Ser Phe Asp Thr Ala Ser Gly Thr Phe Glu
 1 5 10 15

Asp Val Thr Gly Thr Lys Val Lys Ile Val Glu Tyr Pro Arg Ser Val
 20 25 30

Asn Asn Gly Val Tyr Asp Ser Ser Thr His Leu Glu Ile Leu Asn Leu
 35 40 45

Gln Gly Glu Ile Glu Ile Leu Arg Ser Phe Asn Glu Tyr Gln Ile Arg
 50 55 60

Ala Ala Lys Gln Gln Leu Gly Leu Asp Ile Val Tyr Glu Leu Gln Gly
 65 70 75 80

Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly Asn Asn
 85 90 95

Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn Ser Val
 100 105 110

Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly Asn Ser
 115 120 125

Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile Leu Asn
 130 135 140

Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu Asn Ser
 145 150 155 160

Ala Asp Arg Val Thr Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile Asn Thr
 165 170 175

Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro Thr Lys
 180 185 190

Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr Phe Thr
 195 200 205

Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr Lys Ala
 210 215 220

Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala Phe Leu
 225 230 235 240

Ser Arg Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr Leu His
 245 250 255

Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln Cys Asn
 260 265 270

Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val Pro Glu
 275 280 285

Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu Gln Glu
 290 295 300

Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg Thr Gly
 305 310 315 320

Lys Asn Met Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro Pro Asn
 325 330 335

Trp Thr Trp Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr Val Phe
 340 345 350

Pro His Gln Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp Ile Asn
 355 360 365

Val Pro Tyr Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr Gln Asn
 370 375 380

Ser Trp Thr Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr Lys Glu
 385 390 395 400

Gly Ala Thr Thr Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro Thr Ser
 405 410 415

Pro Tyr Phe Asn Gly Leu Arg Asn Arg Tyr Thr Ala Gly Thr Asp Glu

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

His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly Asn Thr
 675 680 685

Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn His Thr
 690 695 700

Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val Ile Lys
 705 710 715 720

Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr Gln Glu
 725 730 735

Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro Arg Pro
 740 745 750

Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Ala Asn Pro
 755 760 765

Ser Gly Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn Phe Tyr
 770 775 780

Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val Thr Val
 785 790 795 800

Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe Pro Ser
 805 810 815

Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu His Val
 820 825 830

Pro Phe His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Ala Ser Lys Gly
 835 840 845

Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser Val Leu
 850 855 860

Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr Arg Gly
 865 870 875 880

Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Val Pro Arg
 885 890 895

Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val Tyr Ile
 900 905 910

Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro Phe Arg
 915 920 925

Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu Thr Asn
 930 935 940

Pro Gly Pro Ala Ser Asp Asn Pro Ile Leu Glu Phe Leu Glu Ala Glu
 945 950 955 960

Asn Asp Leu Val Thr Leu Ala Ser Leu Trp Lys Met Val His Ser Val
 965 970 975

Gln Gln Thr Trp Arg Lys Tyr Val Lys Asn Asp Asp Phe Trp Pro Asn
 980 985 990

Leu Leu Ser Glu Leu Val Gly Glu Gly Ser Val Ala Leu Ala Ala Thr
 995 1000 1005

Leu Ser Asn Gln Ala Ser Val Lys Ala Leu Leu Gly Leu His Phe
 1010 1015 1020

Leu Ser Arg Gly Leu Asn Tyr Thr Asp Phe Tyr Ser Leu Leu Ile
 1025 1030 1035

Glu Lys Cys Ser Ser Phe Phe Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Pro
 1040 1045 1050

Ala Glu Asn Leu Met Thr Lys Pro Ser Val Lys Ser Lys Phe Arg
 1055 1060 1065

Lys Leu Phe Lys Met Gln Gly Pro Met Asp Lys Val Lys Asp Trp
 1070 1075 1080

Asn Gln Ile Ala Ala Gly Leu Lys Asn Phe Gln Phe Val Arg Asp
 1085 1090 1095

Leu Val Lys Glu Val Val Asp Trp Leu Gln Ala Trp Ile Asn Lys
 1100 1105 1110

Glu Lys Ala Ser Pro Val Leu Gln Tyr Gln Leu Glu Met Lys Lys
 1115 1120 1125

Leu Gly Pro Val Ala Leu Ala His Asp Ala Phe Met Ala Gly Ser
 1130 1135 1140

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

1370		1375		1380
Gln Gln Gly Ala Arg Asn Met	Gln Thr Leu Val Leu	Gln Ser Pro		
1385		1390		1395
Asn Glu Asn Asp Asp Thr Pro	Val Asp Glu Ala Leu	Gly Arg Val		
1400		1405		1410
Leu Ser Pro Ala Ala Val Asp	Glu Ala Leu Val Asp	Leu Thr Pro		
1415		1420		1425
Glu Ala Asp Pro Val Gly Arg	Leu Ala Ile Leu Ala	Lys Leu Gly		
1430		1435		1440
Leu Ala Leu Ala Ala Val Thr	Pro Gly Leu Ile Ile	Leu Ala Val		
1445		1450		1455
Gly Leu Tyr Arg Tyr Phe Ser	Gly Ser Asp Ala Asp	Gln Glu Glu		
1460		1465		1470
Thr Glu Ser Glu Gly Ser Val	Lys Ala Pro Arg Ser	Glu Asn Ala		
1475		1480		1485
Tyr Asp Gly Pro Lys Lys Asn	Ser Lys Pro Pro Gly	Ala Leu Ser		
1490		1495		1500
Leu Met Glu Met Gln Gln Pro	Asn Val Asp Met Gly	Phe Glu Ala		
1505		1510		1515
Ala Val Ala Lys Lys Val Val	Val Pro Ile Thr Phe	Met Val Pro		
1520		1525		1530
Asn Arg Pro Ser Gly Leu Thr	Gln Ser Ala Leu Leu	Val Thr Gly		
1535		1540		1545
Arg Thr Phe Leu Ile Asn Glu	His Thr Trp Ser Asn	Pro Ser Trp		
1550		1555		1560
Thr Ser Phe Thr Ile Arg Gly	Glu Val His Thr Arg	Asp Glu Pro		
1565		1570		1575
Phe Gln Thr Val His Phe Thr	His His Gly Ile Pro	Thr Asp Leu		
1580		1585		1590
Met Met Val Arg Leu Gly Pro	Gly Asn Ser Phe Pro	Asn Asn Leu		
1595		1600		1605

Asp	Lys	Phe	Gly	Leu	Asp	Gln	Met	Pro	Ala	Arg	Asn	Ser	Arg	Val
1610						1615					1620			
Val	Gly	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Gly	Asn	Phe	Phe	Phe	Ser	Gly	Asn
1625						1630					1635			
Phe	Leu	Gly	Phe	Val	Asp	Ser	Ile	Thr	Ser	Glu	Gln	Gly	Thr	Tyr
1640						1645					1650			
Ala	Arg	Leu	Phe	Arg	Tyr	Arg	Val	Thr	Thr	Tyr	Lys	Gly	Trp	Cys
1655						1660					1665			
Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Cys	Glu	Ala	Gly	Gly	Val	Arg	Arg	Ile	Ile
1670						1675					1680			
Gly	Leu	His	Ser	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ile	Gly	Ala	Gly	Thr	Tyr
1685						1690					1695			
Ile	Ser	Lys	Leu	Gly	Leu	Ile	Lys	Ala	Leu	Lys	His	Leu	Gly	Glu
1700						1705					1710			
Pro	Leu	Ala	Thr	Met	Gln	Gly	Leu	Met	Thr	Glu	Leu	Glu	Pro	Gly
1715						1720					1725			
Ile	Thr	Val	His	Val	Pro	Arg	Lys	Ser	Lys	Leu	Arg	Lys	Thr	Thr
1730						1735					1740			
Ala	His	Ala	Val	Tyr	Lys	Pro	Glu	Phe	Glu	Pro	Ala	Val	Leu	Ser
1745						1750					1755			
Lys	Phe	Asp	Pro	Arg	Leu	Asn	Lys	Asp	Val	Asp	Leu	Asp	Glu	Val
1760						1765					1770			
Ile	Trp	Ser	Lys	His	Thr	Ala	Asn	Val	Pro	Tyr	Gln	Pro	Pro	Leu
1775						1780					1785			
Phe	Tyr	Thr	Tyr	Met	Ser	Glu	Tyr	Ala	His	Arg	Val	Phe	Ser	Phe
1790						1795					1800			
Leu	Gly	Lys	Asp	Asn	Asp	Ile	Leu	Thr	Val	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu
1805						1810					1815			
Gly	Ile	Pro	Gly	Leu	Asp	Pro	Met	Asp	Pro	His	Thr	Ala	Pro	Gly
1820						1825					1830			

Leu Pro	Tyr Ala	Ile Asn	Gly	Leu Arg	Arg Thr	Asp	Leu Val	Asp
1835			1840			1845		
Phe Val	Asn Gly	Thr Val	Asp	Ala Ala	Leu Ala	Val	Gln Ile	Gln
1850			1855			1860		
Lys Phe	Leu Asp	Gly Asp	Tyr	Ser Asp	His Val	Phe	Gln Thr	Phe
1865			1870			1875		
Leu Lys	Asp Glu	Ile Arg	Pro	Ser Glu	Lys Val	Arg	Ala Gly	Lys
1880			1885			1890		
Thr Arg	Ile Val	Asp Val	Pro	Ser Leu	Ala His	Cys	Ile Val	Gly
1895			1900			1905		
Arg Met	Leu Leu	Gly Arg	Phe	Ala Ala	Lys Phe	Gln	Ser His	Pro
1910			1915			1920		
Gly Phe	Leu Leu	Gly Ser	Ala	Ile Gly	Ser Asp	Pro	Asp Val	Phe
1925			1930			1935		
Trp Thr	Val Ile	Gly Ala	Gln	Leu Glu	Gly Arg	Lys	Asn Thr	Tyr
1940			1945			1950		
Asp Val	Asp Tyr	Ser Ala	Phe	Asp Ser	Ser His	Gly	Thr Gly	Ser
1955			1960			1965		
Phe Glu	Ala Leu	Ile Ser	His	Phe Phe	Thr Val	Asp	Asn Gly	Phe
1970			1975			1980		
Ser Pro	Ala Leu	Gly Pro	Tyr	Leu Arg	Ser Leu	Ala	Val Ser	Val
1985			1990			1995		
His Ala	Tyr Gly	Glu Arg	Arg	Ile Lys	Ile Thr	Gly	Gly Leu	Pro
2000			2005			2010		
Ser Gly	Cys Ala	Ala Thr	Ser	Leu Leu	Asn Thr	Val	Leu Asn	Asn
2015			2020			2025		
Val Ile	Ile Arg	Thr Ala	Leu	Ala Leu	Thr Tyr	Lys	Glu Phe	Glu
2030			2035			2040		
Tyr Asp	Met Val	Asp Ile	Ile	Ala Tyr	Gly Asp	Asp	Leu Leu	Val
2045			2050			2055		

Gly Thr Asp Tyr Asp Leu Asp Phe Asn Glu Val Ala Arg Arg Ala
2060 2065 2070

Ala Lys Leu Gly Tyr Lys Met Thr Pro Ala Asn Lys Gly Ser Val
2075 2080 2085

Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val Phe Leu Lys Arg
2090 2095 2100

Lys Phe Val Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Lys Pro Val Met Asp
2105 2110 2115

Leu Lys Asn Leu Glu Ala Met Leu Ser Tyr Phe Lys Pro Gly Thr
2120 2125 2130

Leu Leu Glu Lys Leu Gln Ser Val Ser Met Leu Ala Gln His Ser
2135 2140 2145

Gly Lys Glu Glu Tyr Asp Arg Leu Met His Pro Phe Ala Asp Tyr
2150 2155 2160

Gly Ala Val Pro Ser His Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Trp Arg Ala
2165 2170 2175

Leu Phe Asp
2180

<210> 17
<211> 2181
<212> PRT
<213> Senecavirut

<400> 17

Met Gln Asn Ser His Phe Ser Phe Asp Thr Ala Ser Gly Thr Phe Glu
1 5 10 15

Asp Val Thr Gly Thr Lys Val Lys Ile Val Glu Tyr Pro Arg Ser Val
20 25 30

Asn Asn Gly Val Tyr Asp Ser Ser Thr His Leu Glu Ile Leu Asn Leu
35 40 45

Gln Gly Glu Ile Glu Ile Leu Arg Ser Phe Asn Glu Tyr Gln Ile Arg
50 55 60

Ala Ala Lys Gln Gln Leu Gly Leu Asp Ile Val Tyr Glu Leu Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly Asn Asn
 85 90 95

Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn Ser Val
 100 105 110

Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly Asn Ser
 115 120 125

Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile Leu Asn
 130 135 140

Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu Asn Ser
 145 150 155 160

Ala Asp Arg Val Thr Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile Asn Thr
 165 170 175

Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro Thr Lys
 180 185 190

Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr Phe Thr
 195 200 205

Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr Lys Ala
 210 215 220

Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala Phe Leu
 225 230 235 240

Ser Arg Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr Leu His
 245 250 255

Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln Cys Asn
 260 265 270

Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val Pro Glu
 275 280 285

Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu Gln Glu
 290 295 300

Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg Thr Gly
 305 310 315 320

Lys Asn Met Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro Pro Asn
 325 330 335

Trp Thr Trp Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr Val Phe
 340 345 350

Pro His Gln Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp Ile Asn
 355 360 365

Val Pro Tyr Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr Gln Asn
 370 375 380

Ser Trp Thr Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr Lys Glu
 385 390 395 400

Gly Ala Thr Thr Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro Thr Ser
 405 410 415

Pro Tyr Phe Asn Gly Leu Arg Asn Arg Tyr Thr Ala Gly Thr Asp Glu
 420 425 430

Glu Gln Gly Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu Met Phe
 435 440 445

Leu Ser Thr Leu Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn Val Arg
 450 455 460

Thr Pro Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu Leu Gln
 465 470 475 480

Leu Ala Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Glu Arg Val Pro Glu Pro
 485 490 495

Val Pro Ala Ser Asp Thr Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro Thr Gln
 500 505 510

Phe Asp Asp Arg Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser Asp Pro
 515 520 525

Val Tyr Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe Ala Asn
 530 535 540

Tyr Arg Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro Met Met
 545 550 555 560

Ala Arg Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly Thr Gln
565 570 575

Pro Gln Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile Trp Asp
580 585 590

Ile Gly Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Val Pro Tyr Ile Ser Pro
595 600 605

Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr Ser Ala
610 615 620

Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu Pro Pro
625 630 635 640

Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala Gly Glu
645 650 655

Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr Val Phe
660 665 670

His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly Asn Thr
675 680 685

Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn His Thr
690 695 700

Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val Ile Lys
705 710 715 720

Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr Gln Glu
725 730 735

Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro Arg Pro
740 745 750

Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Ala Asn Pro
755 760 765

Ser Gly Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn Phe Tyr
770 775 780

Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val Thr Val
785 790 795 800

Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe Pro Ser

	805		810		815
Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu His Val	820		825		830
Pro Phe His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Ala Ser Lys Gly	835		840		845
Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser Val Leu	850		855		860
Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr Arg Gly	865		870		875
Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Val Pro Arg	885		890		895
Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val Tyr Ile	900		905		910
Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro Phe Arg	915		920		925
Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu Thr Asn	930		935		940
Pro Gly Pro Ala Ser Asp Asn Pro Ile Leu Glu Phe Leu Glu Ala Glu	945		950		955
Asn Asp Leu Val Thr Leu Ala Ser Leu Trp Lys Met Val His Ser Val	965		970		975
Gln Gln Thr Trp Arg Lys Tyr Val Lys Asn Asp Asp Phe Trp Pro Asn	980		985		990
Leu Leu Ser Glu Leu Val Gly Glu Gly Ser Val Ala Leu Ala Ala Thr	995		1000		1005
Leu Ser Asn Gln Ala Ser Val Lys Ala Leu Leu Gly Leu His Phe	1010		1015		1020
Leu Ser Arg Gly Leu Asn Tyr Thr Asp Phe Tyr Ser Leu Leu Ile	1025		1030		1035
Glu Lys Cys Ser Ser Phe Phe Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Pro	1040		1045		1050

Ala	Glu	Asn	Leu	Met	Thr	Lys	Pro	Ser	Val	Lys	Ser	Lys	Phe	Arg
1055						1060					1065			
Lys	Leu	Phe	Lys	Met	Gln	Gly	Pro	Met	Asp	Lys	Val	Lys	Asp	Trp
1070						1075					1080			
Asn	Gln	Ile	Ala	Ala	Gly	Leu	Lys	Asn	Phe	Gln	Phe	Val	Arg	Asp
1085						1090					1095			
Leu	Val	Lys	Glu	Val	Val	Asp	Trp	Leu	Gln	Ala	Trp	Ile	Asn	Lys
1100						1105					1110			
Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Val	Leu	Gln	Tyr	Gln	Leu	Glu	Met	Lys	Lys
1115						1120					1125			
Leu	Gly	Pro	Val	Ala	Leu	Ala	His	Asp	Ala	Phe	Met	Ala	Gly	Ser
1130						1135					1140			
Gly	Pro	Pro	Leu	Ser	Asp	Asp	Gln	Ile	Glu	Tyr	Leu	Gln	Asn	Leu
1145						1150					1155			
Lys	Ser	Leu	Ala	Leu	Thr	Leu	Gly	Lys	Thr	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser
1160						1165					1170			
Leu	Thr	Thr	Met	Ile	Asn	Ala	Lys	Gln	Ser	Ser	Ala	Gln	Arg	Val
1175						1180					1185			
Glu	Pro	Val	Val	Val	Val	Leu	Arg	Gly	Lys	Pro	Gly	Cys	Gly	Lys
1190						1195					1200			
Ser	Leu	Ala	Ser	Thr	Leu	Ile	Ala	Gln	Ala	Val	Ser	Lys	Arg	Leu
1205						1210					1215			
Tyr	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Ser	Leu	Pro	Pro	Asp	Pro	Asp	Phe
1220						1225					1230			
Phe	Asp	Gly	Tyr	Lys	Gly	Gln	Phe	Val	Thr	Leu	Met	Asp	Asp	Leu
1235						1240					1245			
Gly	Gln	Asn	Pro	Asp	Gly	Gln	Asp	Phe	Ser	Thr	Phe	Cys	Gln	Met
1250						1255					1260			
Val	Ser	Thr	Ala	Gln	Phe	Leu	Pro	Asn	Met	Ala	Asp	Leu	Ala	Glu
1265						1270					1275			

Lys	Gly	Arg	Pro	Phe	Thr	Ser	Asn	Leu	Ile	Ile	Ala	Thr	Thr	Asn
1280						1285					1290			
Leu	Pro	His	Phe	Ser	Pro	Val	Thr	Ile	Ala	Asp	Pro	Ser	Ala	Val
1295						1300					1305			
Ser	Arg	Arg	Ile	Asn	Tyr	Asp	Leu	Thr	Leu	Glu	Val	Ser	Glu	Ala
1310						1315					1320			
Tyr	Lys	Lys	His	Thr	Arg	Leu	Asn	Phe	Asp	Leu	Ala	Phe	Arg	Arg
1325						1330					1335			
Thr	Asp	Ala	Pro	Pro	Ile	Tyr	Pro	Phe	Ala	Ala	His	Val	Pro	Phe
1340						1345					1350			
Val	Asp	Val	Ala	Val	Arg	Phe	Lys	Asn	Gly	His	Gln	Asn	Phe	Asn
1355						1360					1365			
Leu	Leu	Glu	Leu	Val	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Asp	Ile	Arg	Ala	Lys
1370						1375					1380			
Gln	Gln	Gly	Ala	Arg	Asn	Met	Gln	Thr	Leu	Val	Leu	Gln	Ser	Pro
1385						1390					1395			
Asn	Glu	Asn	Asp	Asp	Thr	Pro	Val	Asp	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	Val
1400						1405					1410			
Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Val	Asp	Glu	Ala	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro
1415						1420					1425			
Glu	Ala	Asp	Pro	Val	Gly	Arg	Leu	Ala	Ile	Leu	Ala	Lys	Leu	Gly
1430						1435					1440			
Leu	Ala	Leu	Ala	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Leu	Ile	Ile	Leu	Ala	Val
1445						1450					1455			
Gly	Leu	Tyr	Arg	Tyr	Phe	Ser	Gly	Ser	Asp	Ala	Asp	Gln	Glu	Glu
1460						1465					1470			
Thr	Glu	Ser	Glu	Gly	Ser	Val	Lys	Ala	Pro	Arg	Ser	Glu	Asn	Ala
1475						1480					1485			
Tyr	Asp	Gly	Pro	Lys	Lys	Asn	Ser	Lys	Pro	Pro	Gly	Ala	Leu	Ser
1490						1495					1500			

Leu	Met	Glu	Met	Gln	Gln	Pro	Asn	Val	Asp	Met	Gly	Phe	Glu	Ala
1505						1510					1515			
Ala	Val	Ala	Lys	Lys	Val	Val	Val	Pro	Ile	Thr	Phe	Met	Val	Pro
1520						1525					1530			
Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Leu	Thr	Gln	Ser	Ala	Leu	Leu	Val	Thr	Gly
1535						1540					1545			
Arg	Thr	Phe	Leu	Ile	Asn	Glu	His	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Ser	Trp
1550						1555					1560			
Thr	Ser	Phe	Thr	Ile	Arg	Gly	Glu	Val	His	Thr	Arg	Asp	Glu	Pro
1565						1570					1575			
Phe	Gln	Thr	Val	His	Phe	Thr	His	His	Gly	Ile	Pro	Thr	Asp	Leu
1580						1585					1590			
Met	Met	Val	Arg	Leu	Gly	Pro	Gly	Asn	Ser	Phe	Pro	Asn	Asn	Leu
1595						1600					1605			
Asp	Lys	Phe	Gly	Leu	Asp	Gln	Met	Pro	Ala	Arg	Asn	Ser	Arg	Val
1610						1615					1620			
Val	Gly	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Gly	Asn	Phe	Phe	Phe	Ser	Gly	Asn
1625						1630					1635			
Phe	Leu	Gly	Phe	Val	Asp	Ser	Ile	Thr	Ser	Glu	Gln	Gly	Thr	Tyr
1640						1645					1650			
Ala	Arg	Leu	Phe	Arg	Tyr	Arg	Val	Thr	Thr	Tyr	Lys	Gly	Trp	Cys
1655						1660					1665			
Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Cys	Glu	Ala	Gly	Gly	Val	Arg	Arg	Ile	Ile
1670						1675					1680			
Gly	Leu	His	Ser	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ile	Gly	Ala	Gly	Thr	Tyr
1685						1690					1695			
Ile	Ser	Lys	Leu	Gly	Leu	Ile	Lys	Ala	Leu	Lys	His	Leu	Gly	Glu
1700						1705					1710			
Pro	Leu	Ala	Thr	Met	Gln	Gly	Leu	Met	Thr	Glu	Leu	Glu	Pro	Gly
1715						1720					1725			
Ile	Thr	Val	His	Val	Pro	Arg	Lys	Ser	Lys	Leu	Arg	Lys	Thr	Thr

1730		1735		1740
Ala His	Ala Val Tyr Lys	Pro Glu Phe Glu Pro	Ala Val Leu Ser	
1745		1750	1755	
Lys Phe	Asp Pro Arg Leu Asn	Lys Asp Val Asp	Leu Asp Glu Val	
1760		1765	1770	
Ile Trp	Ser Lys His Thr Ala	Asn Val Pro Tyr	Gln Pro Pro Leu	
1775		1780	1785	
Phe Tyr	Thr Tyr Met Ser Glu	Tyr Ala His Arg	Val Phe Ser Phe	
1790		1795	1800	
Leu Gly	Lys Asp Asn Asp Ile	Leu Thr Val Lys	Glu Ala Ile Leu	
1805		1810	1815	
Gly Ile	Pro Gly Leu Asp Pro	Met Asp Pro His	Thr Ala Pro Gly	
1820		1825	1830	
Leu Pro	Tyr Ala Ile Asn Gly	Leu Arg Arg Thr	Asp Leu Val Asp	
1835		1840	1845	
Phe Val	Asn Gly Thr Val Asp	Ala Ala Leu Ala	Val Gln Ile Gln	
1850		1855	1860	
Lys Phe	Leu Asp Gly Asp Tyr	Ser Asp His Val	Phe Gln Thr Phe	
1865		1870	1875	
Leu Lys	Asp Glu Ile Arg Pro	Ser Glu Lys Val	Arg Ala Gly Lys	
1880		1885	1890	
Thr Arg	Ile Val Asp Val Pro	Ser Leu Ala His	Cys Ile Val Gly	
1895		1900	1905	
Arg Met	Leu Leu Gly Arg Phe	Ala Ala Lys Phe	Gln Ser His Pro	
1910		1915	1920	
Gly Phe	Leu Leu Gly Ser Ala	Ile Gly Ser Asp	Pro Asp Val Phe	
1925		1930	1935	
Trp Thr	Val Ile Gly Ala Gln	Leu Glu Gly Arg	Lys Asn Thr Tyr	
1940		1945	1950	
Asp Val	Asp Tyr Ser Ala Phe	Asp Ser Ser His	Gly Thr Gly Ser	
1955		1960	1965	

Phe	Glu	Ala	Leu	Ile	Ser	His	Phe	Phe	Thr	Val	Asp	Asn	Gly	Phe
1970						1975					1980			
Ser	Pro	Ala	Leu	Gly	Pro	Tyr	Leu	Arg	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Val
1985						1990					1995			
His	Ala	Tyr	Gly	Glu	Arg	Arg	Ile	Lys	Ile	Thr	Gly	Gly	Leu	Pro
2000						2005					2010			
Ser	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Ser	Leu	Leu	Asn	Thr	Val	Leu	Asn	Asn
2015						2020					2025			
Val	Ile	Ile	Arg	Thr	Ala	Leu	Ala	Leu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Phe	Glu
2030						2035					2040			
Tyr	Asp	Met	Val	Asp	Ile	Ile	Ala	Tyr	Gly	Asp	Asp	Leu	Leu	Val
2045						2050					2055			
Gly	Thr	Asp	Tyr	Asp	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	Ala
2060						2065					2070			
Ala	Lys	Leu	Gly	Tyr	Lys	Met	Thr	Pro	Ala	Asn	Lys	Gly	Ser	Val
2075						2080					2085			
Phe	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Asp	Ala	Val	Phe	Leu	Lys	Arg
2090						2095					2100			
Lys	Phe	Val	Gln	Asn	Asn	Asp	Gly	Leu	Tyr	Lys	Pro	Val	Met	Asp
2105						2110					2115			
Leu	Lys	Asn	Leu	Glu	Ala	Met	Leu	Ser	Tyr	Phe	Lys	Pro	Gly	Thr
2120						2125					2130			
Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Gln	Ser	Val	Ser	Met	Leu	Ala	Gln	His	Ser
2135						2140					2145			
Gly	Lys	Glu	Glu	Tyr	Asp	Arg	Leu	Met	His	Pro	Phe	Ala	Asp	Tyr
2150						2155					2160			
Gly	Ala	Val	Pro	Ser	His	Glu	Tyr	Leu	Gln	Ala	Arg	Trp	Arg	Ala
2165						2170					2175			
Leu	Phe	Asp												
2180														

<210> 18
 <211> 3308
 <212> ADN
 <213> Senecavirut

<400> 18
 ggatccgcca ccatgggtaa tgttcagaca acctcaaaga atgattttga ttcccgcggc 60
 aataatggta acatgacctt caattactac gcaaacactt accagaattc agtagacttc 120
 tcgacctcct cgtcggcgtc aggcgcggga cccgggaact cccggggcgg actagcgggt 180
 ctcttcacaa atttcagtgg aatcttgaac cctcttggct acctcaaaga tcacaatacc 240
 gaagaaatgg aaaactctgc tgatcgagtc ataacgcaaa cggcgggcaa cactgccata 300
 aacacgcaat catcactggg tgtgttgtgt gcctacgttg aagaccgcac caaatctgac 360
 cctccgtcca gcagcacaga tcaaccacc accactttta ctgccatcga cagggtgtac 420
 actggacgcc tcaattcttg gacaaaagct gtaaaaacct tctcttttca ggccgtcccg 480
 ctccctggag ccttcctgtc taaacaggga ggcctcaacg gaggggcctt cacggctacc 540
 ctacatagac atttcttaat gaagtgcggg tggcaggtgc aggtccaatg caatttgacg 600
 caattccacc aagggtgctct tcttgttgcc atgggtcccc aaaccaccct tgatgtcaaa 660
 cctgacggca aggcaaagag cttacaggag ctgaatgaag agcagtgggt ggaaatgtct 720
 gacgattacc ggaccgggaa aaacatgcct tttcagtctc ttggcacata ctatcgggcc 780
 cctaactgga cttggggccc caatttcac aaccctatc aagtaacagt tttccacac 840
 caaattctga acgcgagaac ctctacctcg gtagacataa gtgtcccata catcggggag 900
 actcctacac aatcctcaga gacacagaac tcctggacct tccttgttat ggtgcttgct 960
 cccctggact acaaggaggg agccacaact gaccagaaa ttacattttc tgtaaggcct 1020
 acaagtcctt acttcaatgg gcttcgtaac cgtttcacga cggggacgga cgaggaacag 1080
 gggcccattc ccacagcacc cagagaaaat tcgcttatgt ttctctcaac catccctgac 1140
 gacactgtcc ctgcttacgg gaatgtgctg acccctccc tcaattacct ccccggtgaa 1200
 ataaccgacc tcttacaact ggcccgtata cccactctca tggcgtttg gcggtgtct 1260
 gaaccgcagc ctgcctcaga cgcatatgtg ccctacgttg ccgttcctgc ccagttcgac 1320
 gacaagcctc tcatctcctt cccgatcacc ctttcagatc ctgtctacca gaacaccctg 1380
 gtaggcgcca tcagttcgaa cttcgccaac taccgggggt gtatccaaat cactctgaca 1440
 ttttgtggac ccatgatggc aagagggaaa ttctgtctct cgtattctcc cccaaatgga 1500
 gcacaaccac agaccctttc tgaagctatg cagtgcacat actctatttg ggatataggc 1560
 ttgaactcta gttggacctt tgtcatcccc tacatctcgc ccagtgatta ccgtgaaact 1620

cgggctatta ccaactcagt ttattctgct gatggttggt ttagcttgca caagctgacc 1680
 aaaattactc taccacctga ctgccacag agtccctgta ttctcttttt cgctctgct 1740
 ggtgaggatt acaccctccg tctccctggt gattgtaatc ctccctacgt gttccactcc 1800
 accgacaacg ccgagactgg ggttattgag gcaggtaaca ctgacaccga tttctctggt 1860
 gaactggcgg ctccctggctc taaccatact aatgtcaa at tctgtttga ccgatctcga 1920
 ctactgaatg taattaaggt actggagaag gacgccgtct tccccgtcc tttcccaca 1980
 gcaacagggtg cacagcagga cgatgggttac ttttgtcttc taacaccccg cccaacagtc 2040
 gcttcccgac ccgccactcg tttcggcctg tacgtcaacc cgtctgacag tggcgttctc 2100
 gctaacactt cactggattt caatttttac agtttggcct gtttcaactta ctttagatca 2160
 gaccttgaag tcacgggtgg ctcaactggag ccagatttgg aattcgccgt ggggtggttc 2220
 cctcttgga gtgagtacca ggcttctagc tttgtctacg accaactgca tgtaccctac 2280
 cactttaactg ggcgcaactcc ccgcgctttc accagcaagg gtggaaagg atctttcgtg 2340
 ctcccttgga actctgtctc ttccgtgctt cccgtgcgct gggggggcgc ttccaagctt 2400
 tcttctgcca cgcgggtct gccggctcat gctgactggg ggaccattta cgctttatc 2460
 ccccgctcta acgagaagaa aagcaccgct gtaaagcacg tggcgggtgta cgttcggtac 2520
 aagaacgcgc gtgcttggtg cccagcatg ctccctttc gcagctacaa gcaaaagatg 2580
 ctgatgcaat caggcgacat cgagaccaac cctggccctg gttcaggtaa gccccctgga 2640
 gcgctctctc ttatggaaat gcaacagccc aacgtggaca tgggctttga ggctgcggtc 2700
 gctaagaaag tggcgtccc cattaccttc atggttccca acagaccttc tggacttaca 2760
 cagtccgctc ttcttggtgg cgccggacc ttctaatca atgagcatac atggtccaac 2820
 cctcctgga ccagcttcac aatccgtggg gaggtgcaca ctcgatga gcctttccaa 2880
 acggttcatt ttactacca tggcttccc acagatctga tgatggtacg tctcggaccg 2940
 ggcaactctt tccctaaca tctagacaag tttggacttg accagatgcc ggcacgtaac 3000
 tcccgtgtgg ttggcggttc ggctagttac ggtaacttct tcttctctgg gaacttctc 3060
 gggtttggtg actccatcac ctctgaccaa ggaacctatg cgagactttt caggtacagg 3120
 gtgacgactt acaagggatg gtgcggttcg gccctggtct gtgaggccgg tgggtgccga 3180
 cgcattcatt gcatgcattc tgctggtgcc gctggatcg gcgccgggac ttacatctca 3240
 aaattaggac tgatcaaagc ccttaaacac ctcggtgagc ctctggctac aatgcaatga 3300
 gcggccgc 3308

<210> 19
 <211> 1095

<212> PRT

<213> Senecavirut

<400> 19

Met Gly Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly
 1 5 10 15

Asn Asn Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn
 20 25 30

Ser Val Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly
 35 40 45

Asn Ser Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile
 50 55 60

Leu Asn Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu
 65 70 75 80

Asn Ser Ala Asp Arg Val Ile Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile
 85 90 95

Asn Thr Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro
 100 105 110

Thr Lys Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr
 115 120 125

Phe Thr Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr
 130 135 140

Lys Ala Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala
 145 150 155 160

Phe Leu Ser Lys Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr
 165 170 175

Leu His Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln
 180 185 190

Cys Asn Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val
 195 200 205

Pro Glu Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu
 210 215 220

Gln Glu Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg
 225 230 235 240

Thr Gly Lys Asn Met Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro
 245 250 255

Pro Asn Trp Thr Trp Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr
 260 265 270

Val Phe Pro His Gln Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp
 275 280 285

Ile Ser Val Pro Tyr Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr
 290 295 300

Gln Asn Ser Trp Thr Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr
 305 310 315 320

Lys Glu Gly Ala Thr Thr Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro
 325 330 335

Thr Ser Pro Tyr Phe Asn Gly Leu Arg Asn Arg Phe Thr Thr Gly Thr
 340 345 350

Asp Glu Glu Gln Gly Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu
 355 360 365

Met Phe Leu Ser Thr Ile Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn
 370 375 380

Val Arg Thr Pro Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu
 385 390 395 400

Leu Gln Leu Ala Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Gly Arg Val Ser
 405 410 415

Glu Pro Glu Pro Ala Ser Asp Ala Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro
 420 425 430

Ala Gln Phe Asp Asp Lys Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser
 435 440 445

Asp Pro Val Tyr Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe
 450 455 460

Ala Asn Tyr Arg Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro

465		470		475		480
Met Met Ala Arg Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly						
		485		490		495
Ala Gln Pro Gln Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile						
		500		505		510
Trp Asp Ile Gly Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Ile Pro Tyr Ile						
		515		520		525
Ser Pro Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr						
		530		535		540
Ser Ala Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu						
		545		550		555
						560
Pro Pro Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala						
		565		570		575
Gly Glu Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr						
		580		585		590
Val Phe His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly						
		595		600		605
Asn Thr Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn						
		610		615		620
His Thr Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val						
		625		630		635
						640
Ile Lys Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr						
		645		650		655
Ala Thr Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro						
		660		665		670
Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Val						
		675		680		685
Asn Pro Ser Asp Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn						
		690		695		700
Phe Tyr Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val						
		705		710		715
						720

Thr Val Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe
 725 730 735

Pro Ser Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu
 740 745 750

His Val Pro Tyr His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Thr Ser
 755 760 765

Lys Gly Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser
 770 775 780

Val Leu Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr
 785 790 795 800

Arg Gly Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Ile
 805 810 815

Pro Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val
 820 825 830

Tyr Val Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro
 835 840 845

Phe Arg Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu
 850 855 860

Thr Asn Pro Gly Pro Gly Ser Gly Lys Pro Pro Gly Ala Leu Ser Leu
 865 870 875 880

Met Glu Met Gln Gln Pro Asn Val Asp Met Gly Phe Glu Ala Ala Val
 885 890 895

Ala Lys Lys Val Val Val Pro Ile Thr Phe Met Val Pro Asn Arg Pro
 900 905 910

Ser Gly Leu Thr Gln Ser Ala Leu Leu Val Ala Gly Arg Thr Phe Leu
 915 920 925

Ile Asn Glu His Thr Trp Ser Asn Pro Ser Trp Thr Ser Phe Thr Ile
 930 935 940

Arg Gly Glu Val His Thr Arg Asp Glu Pro Phe Gln Thr Val His Phe
 945 950 955 960

38134

Thr His His Gly Leu Pro Thr Asp Leu Met Met Val Arg Leu Gly Pro
965 970 975

Gly Asn Ser Phe Pro Asn Asn Leu Asp Lys Phe Gly Leu Asp Gln Met
980 985 990

Pro Ala Arg Asn Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ala Ser Tyr Gly Asn
995 1000 1005

Phe Phe Phe Ser Gly Asn Phe Leu Gly Phe Val Asp Ser Ile Thr
1010 1015 1020

Ser Asp Gln Gly Thr Tyr Ala Arg Leu Phe Arg Tyr Arg Val Thr
1025 1030 1035

Thr Tyr Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Val Cys Glu Ala Gly
1040 1045 1050

Gly Val Arg Arg Ile Ile Gly Met His Ser Ala Gly Ala Ala Gly
1055 1060 1065

Ile Gly Ala Gly Thr Tyr Ile Ser Lys Leu Gly Leu Ile Lys Ala
1070 1075 1080

Leu Lys His Leu Gly Glu Pro Leu Ala Thr Met Gln
1085 1090 1095

```
<210> 20
<211> 3308
<212> ADN
<213> Senecavirut
```

[illegible]

ctgcacagac actttctgat gaaatgcggt tggcaggtgc aggtacagtg caatttgact	600
caattccacc aaggtgcact tctcgttgct atggttcccg agactacgct tgacgttaag	660
cctgacggca aggccaagtc tctccaagag ctgaatgagg aacagtgggt tgagatgagc	720
gatgactata gaaccggtaa aaacatgcca ttccagtccc tgggcacata ctacagaccc	780
ccaaattgga cttggggccc gaactttatc aatccgtatc aggtcaccgt gtttccacac	840
caaatcctga atgccaggac tagtaccagc gtcgatatta gcgtgcccta tatcggcgaa	900
acgccaaacc aatcctccga aactcagaac agctggacgc ttctggtaat ggtgttggtgta	960
cccttggtatt ataaggaggg agccactacc gaccctgaaa tcactttttc ggtaaggccc	1020
actagccctt acttcaacgg actgcgcaac cgtttcacca ccggcactga tgaggagcaa	1080
ggccctatcc ctactgcccc cagagaaaaat agcctgatgt ttctgagcac aattcctgac	1140
gacaccgtac ctgcctatgg taacgttcgt acgcctcccg taaactacct gcctggtgaa	1200
attacggacc tcttgacgct ggcccgcac cctacactga tggccttcgg tcgtgtcagt	1260
gagcccgaac cagccagcga cgcttacgtt ccatatgttg cgttacctgc tcagttcgac	1320
gacaagccgt tgataagttt cccaatcact ttgagcgacc ctgtatacca gaacactttg	1380
gttgagagcta tctcctcgaa ctttgcgaaac taccgtgggt gtattcaaata cacccttaca	1440
ttctgcgggc cgatgatggc tcgtggcaag ttctgtttga gctactcccc cccaacgga	1500
gcacaaccac agacactgtc cgaggccatg cagtgcacat actccatctg ggatatcgg	1560
ctcaacagct catggacctt tgtaatacca tacatctcgc catccgatta tagagagacc	1620
cgcgccatca ccaacagtgt gtactcagcc gatggatgggt tcagtctcca taagcttaca	1680
aagatcactc tgcccccgga ctgccacaa tcaccctgca tattgttctt tgccctcagct	1740
ggtgaagatt acacgcttcg tttgcccgtc gactgtaacc cgtcttacgt gttccactcc	1800
acggacaatg ctgagaccgg tgtaattgag gctggtaaca ccgacacgga tttctctggt	1860
gagctggcgg ctcccggttc taaccatacc aacgtgaagt tccttttcga ccgttcacgt	1920
cttttgaacg taatcaaggt cttggaaaag gacgctgtgt tcctcgcgcc attccccaca	1980
gcaacgggag cacaacaaga cgacggctat ttctgcctgc tgacaccacg tcctactgtg	2040
gctagccgtc cggccacacg ctttgggtctc tacgttaacc ctacgcactc tgggtgtactg	2100
gctaacacct ccctggactt caatttctac tctctggcct gcttcacgta cttcaggagc	2160
gacctggagg tcaactgtgt gtctctggaa ccagatctgg aatttgcggt aggatggttc	2220
ccttcaggaa gcgagtacca ggcacgtcc tttgtgtacg accaacttca tgttccctac	2280
catttcaccg gtagaacccc acgtgccttc accagtaagg gaggcaaagt ttcttttgta	2340
ctgccctgga attctgtcag ttccgttctc ccgggtccgt ggggcggagc gtcaaagctc	2400

```

tcatccgcga cccgcggatt gccgcacac gcggattggg gaactatcta cgctttcatt 2460
ccacgcccta atgaaaagaa gtctacagca gtgaagcacg tggccgtcta tgtgcgttac 2520
aagaatgcaa gggcgtggtg tccgtctatg ttgccattcc gtagctataa acagaagatg 2580
cttatgcaaa gcggtgatat tgagacgaat cctggacctg gttcaggtaa gccccctgga 2640
gcgctctctc ttatggaaat gcaacagccc aacgtggaca tgggctttga ggctgcggtc 2700
gctaagaaag tggtcgtccc cattaccttc atggttccca acagaccttc tggacttaca 2760
cagtccgctc ttcttgtggc cggccggacc ttcctaata atgagcatac atggtccaac 2820
ccctcctgga ccagcttcac aatccgtggt gaggtgcaca ctctgtgatga gcctttccaa 2880
acggttcatt ttactcacca tggctctccc acagatctga tgatggtagc totcggaccg 2940
ggcaactctt tccctaacaa totagacaag tttggacttg accagatgcc ggcacgtaac 3000
tcccgtgtgg ttggcgtttc ggctagttac ggtaacttct tcttctctgg gaacttcctc 3060
gggtttggtg actccatcac ctctgaccaa ggaacctatg cgagactttt caggtagagg 3120
gtgacgactt acaagggatg gtgcggttcg gccctggtct gtgaggccgg tgggtgccga 3180
cgcatcattg gcatgcattc tgctggtgcc gctggtatcg gcgccgggac ttacatctca 3240
aaattaggac tgatcaaagc ccttaaacac ctcggtgagc ctctgggtac aatgcaatga 3300
gcggccgc 3308

```

<210> 21
 <211> 1095
 <212> PRT
 <213> Senecavirut

<400> 21

```

Met Gly Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly
1           5           10          15

```

```

Asn Asn Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn
20           25           30

```

```

Ser Val Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly
35           40           45

```

```

Asn Ser Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile
50           55           60

```

```

Leu Asn Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu
65           70           75           80

```

Asn Ser Ala Asp Arg Val Ile Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile
 85 90 95

Asn Thr Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro
 100 105 110

Thr Lys Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr
 115 120 125

Phe Thr Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr
 130 135 140

Lys Ala Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala
 145 150 155 160

Phe Leu Ser Arg Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr
 165 170 175

Leu His Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln
 180 185 190

Cys Asn Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val
 195 200 205

Pro Glu Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu
 210 215 220

Gln Glu Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg
 225 230 235 240

Thr Gly Lys Asn Met Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro
 245 250 255

Pro Asn Trp Thr Trp Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr
 260 265 270

Val Phe Pro His Gln Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp
 275 280 285

Ile Ser Val Pro Tyr Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr
 290 295 300

Gln Asn Ser Trp Thr Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr
 305 310 315 320

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

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

Gly Glu Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr
 580 585 590

Val Phe His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly
 595 600 605

Asn Thr Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn
 610 615 620

His Thr Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val
 625 630 635 640

Ile Lys Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr
 645 650 655

Ala Thr Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro
 660 665 670

Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Val
 675 680 685

Asn Pro Ser Asp Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn
 690 695 700

Phe Tyr Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val
 705 710 715 720

Thr Val Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe
 725 730 735

Pro Ser Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu
 740 745 750

His Val Pro Tyr His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Thr Ser
 755 760 765

Lys Gly Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser
 770 775 780

Val Leu Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr
 785 790 795 800

Arg Gly Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Ile
 805 810 815

Pro Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val
 820 825 830

Tyr Val Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro
 835 840 845

Phe Arg Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu
 850 855 860

Thr Asn Pro Gly Pro Gly Ser Gly Lys Pro Pro Gly Ala Leu Ser Leu
 865 870 875 880

Met Glu Met Gln Gln Pro Asn Val Asp Met Gly Phe Glu Ala Ala Val
 885 890 895

Ala Lys Lys Val Val Val Pro Ile Thr Phe Met Val Pro Asn Arg Pro
 900 905 910

Ser Gly Leu Thr Gln Ser Ala Leu Leu Val Ala Gly Arg Thr Phe Leu
 915 920 925

Ile Asn Glu His Thr Trp Ser Asn Pro Ser Trp Thr Ser Phe Thr Ile
 930 935 940

Arg Gly Glu Val His Thr Arg Asp Glu Pro Phe Gln Thr Val His Phe
 945 950 955 960

Thr His His Gly Leu Pro Thr Asp Leu Met Met Val Arg Leu Gly Pro
 965 970 975

Gly Asn Ser Phe Pro Asn Asn Leu Asp Lys Phe Gly Leu Asp Gln Met
 980 985 990

Pro Ala Arg Asn Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ala Ser Tyr Gly Asn
 995 1000 1005

Phe Phe Phe Ser Gly Asn Phe Leu Gly Phe Val Asp Ser Ile Thr
 1010 1015 1020

Ser Asp Gln Gly Thr Tyr Ala Arg Leu Phe Arg Tyr Arg Val Thr
 1025 1030 1035

Thr Tyr Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Val Cys Glu Ala Gly
 1040 1045 1050

Gly Val Arg Arg Ile Ile Gly Met His Ser Ala Gly Ala Ala Gly
 1055 1060 1065

Ile Gly Ala Gly Thr Tyr Ile Ser Lys Leu Gly Leu Ile Lys Ala
 1070 1075 1080

Leu Lys His Leu Gly Glu Pro Leu Ala Thr Met Gln
 1085 1090 1095

<210> 22
 <211> 3308
 <212> ADN
 <213> Senecavirut

<400> 22
 ggatccgcca ccatgggtaa tgttcagaca acctcaaaga atgattttga ttcccgcggc 60
 aataatggta acatgacott caattactac gcaaacactt accagaattc agtagacttc 120
 tcgacctcct cgtcggcgtc aggcgccgga cccgggaact cccggggcgg actagcgggt 180
 ctcctcaciaa atttcagtgg aatcttgaac cctcttggct acctcaaaga tcacaatacc 240
 gaagaaatgg aaaactctgc tgatcgagtc ataacgcaaa cggcggggcaa cactgccata 300
 aacacgcaat catcactggg tgtgttgtgt gcctacgttg aagacccgac caaatctgac 360
 cctccgtcca gcagcacaga tcaaccacc accactttta ctgccatcga cagggtgtac 420
 actggacgcc tcaattcttg gacaaaagct gtaaaaacct tctcttttca ggccgtcccg 480
 ctccctggag ccttcctgtc taaacaggga ggccctcaacg gaggggcctt cacggctacc 540
 ctacatagac atttcttaat gaagtgcggg tggcaggtgc aggtccaatg caatttgacg 600
 caattccacc aaggtgctct tcttgttgcc atgggtccccg aaaccaccct tgatgtcaaa 660
 cctgacggca aggcaaagag cttacaggag ctgaatgaag agcagtgggt ggaaatgtct 720
 gacgattacc ggaccgggaa aaacatgcct tttcagtctc ttggcacata ctatcgcccc 780
 cctaactgga ctgggggcc caatttcata aaccctatc aagtaacagt tttcccacac 840
 caaattctga acgcgagaac ctctacctcg gtagacataa gtgtccata catcggggag 900
 actcctacac aatcctcaga gacacagaac tcctggaccc tccttgttat ggtgcttgtc 960
 cccttgact acaaggaggg agccacaact gaccagaaa ttacattttc tgtaaggcct 1020
 acaagtcctt acttcaatgg gcttcgtaac cgtttcacga ccgggacgga cgaggaacag 1080
 gggcccatto ccacagcacc cagagaaaat tcgcttatgt ttctctcaac catccctgac 1140
 gacactgtcc ctgcttacgg gaatgtgctg acccctcccg tcaattacct ccccggtgaa 1200
 ataaccgacc tcttacaact ggcccgtata cccactctca tggcggttg ggggtgtct 1260
 gaacccgagc ctgcctcaga cgcatatgtg ccctacgttg ccgttctgc ccagttcgac 1320

gacaagcctc tcattctcctt cccgatcacc ctttcagatc ctgtctacca gaacaccctg	1380
gtagggcgcca tcagttcgaa cttcgccaac taccgggggt gtatccaaat cactctgaca	1440
ttttgtggac ccatgatggc aagagggaaa ttcctgctct cgtattctcc cccaaatgga	1500
gcacaaccac agaccctttc tgaagctatg cagtgcacat actctatttg ggatataggc	1560
ttgaactcta gttggaccctt tgtcatcccc tacatctcgc ccagtgatta ccgtaaaact	1620
cgggctatta ccaactcagt ttattctgct gatggttggt ttagcttgca caagctgacc	1680
aaaattactc taccacctga ctgcccacag agtccctgta ttctcttttt cgctctgct	1740
ggtgaggatt acaccctccg tctccctggt gattgtaatc cttcctacgt gcctcagggg	1800
gttgacaacg ccgagactgg ggttattgag gcaggtaaca ctgacaccga tttctctggt	1860
gaactggcgg ctctggctc taaccatact aatgtcaaata tctgtttga ccgatctcga	1920
ctactgaatg taattaaggt actggagaag gacgccgtct tccccgtcc tttccccaca	1980
gcaacagggtg cacagcagga cgatggttac ttttgtcttc taacaccccg cccaacagtc	2040
gcttcccgac ccgccactcg tttcggcctg tacgtcaacc cgtctgacag tggcgttctc	2100
gctaacaactt cactggattt caatttttac agtttggcct gtttcaacta ctttagatca	2160
gaccttgaag tcacggtggt ctactggag ccagatttgg aattcgccgt ggggtggttc	2220
ccctctggca gtgagtacca ggcttctagc tttgtctacg accaactgca tgtaccctac	2280
cactttactg ggcgactcc ccgcgctttc accagcaagg gtggaaagggt atctttcgtg	2340
ctcccttga actctgtctc ttccgtgctt cccgtgctct gggggggcgc ttccaagctt	2400
tcttctgcca cgcggggtct gccggctcat gctgactggg ggaccattta cgcctttatc	2460
ccccgtcta acgagaagaa aagcaccgt gttaaagcac tggcggtgta cgttcggtac	2520
aagaacgcgc gtgcttggtg cccagcatg cttccctttc gcagctacaa gcaaaagatg	2580
ctgatgcaat caggcgacat cgagaccaac cctggccctg gttcaggtaa gccccctgga	2640
gcgctctctc ttatggaaat gcaacagccc aacgtggaca tgggctttga ggctgcggtc	2700
gctaagaaaag tggctgtccc cattaccttc atggttccca acagaccttc tggacttaca	2760
cagtccgctc ttcttgtggc cggccggacc ttcctaata atgagcatac atggtccaac	2820
ccctcctgga ccagcttcac aatccgtggt gaggtgcaca ctcgatga gcctttccaa	2880
acggttcatt ttactacca tggctctccc acagatctga tgatggtaac tctcggaacg	2940
ggcaactctt tccctaacaa tctagacaag tttggacttg accagatgcc ggcacgtaac	3000
tcccgtgtgg ttggcgcttc ggctagttac ggtaacttct tcttctctgg gaacttcctc	3060
gggtttgttg actccatcac ctctgaccaa ggaacctatg cgagactttt cagggtacagg	3120

gtgacgactt acaagggatg gtgcggttcg gccctggtct gtgaggccgg tgggtgtccga 3180
 cgcatcattg gcatgcattc tgctgggtgcc gctgggtatcg gcgccgggac ttacatctca 3240
 aaattaggac tgatcaaagc ccttaaacac ctcggtgagc ctctggctac aatgcaatga 3300
 gcggccgc 3308

<210> 23
 <211> 1095
 <212> PRT
 <213> Senecavirut

<400> 23

Met Gly Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly
 1 5 10 15

Asn Asn Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn
 20 25 30

Ser Val Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly
 35 40 45

Asn Ser Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile
 50 55 60

Leu Asn Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu
 65 70 75 80

Asn Ser Ala Asp Arg Val Ile Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile
 85 90 95

Asn Thr Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro
 100 105 110

Thr Lys Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr
 115 120 125

Phe Thr Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr
 130 135 140

Lys Ala Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala
 145 150 155 160

Phe Leu Ser Lys Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr
 165 170 175

Leu His Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln

180	185	190
Cys Asn Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val		
195	200	205
Pro Glu Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu		
210	215	220
Gln Glu Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg		
225	230	235
Thr Gly Lys Asn Met Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro		
	245	250
Pro Asn Trp Thr Trp Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr		
	260	265
Val Phe Pro His Gln Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp		
	275	280
Ile Ser Val Pro Tyr Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr		
	290	295
Gln Asn Ser Trp Thr Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr		
305	310	315
Lys Glu Gly Ala Thr Thr Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro		
	325	330
Thr Ser Pro Tyr Phe Asn Gly Leu Arg Asn Arg Phe Thr Thr Gly Thr		
	340	345
Asp Glu Glu Gln Gly Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu		
	355	360
Met Phe Leu Ser Thr Ile Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn		
	370	375
Val Arg Thr Pro Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu		
385	390	395
Leu Gln Leu Ala Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Gly Arg Val Ser		
	405	410
Glu Pro Glu Pro Ala Ser Asp Ala Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro		
	420	425
		430

Ala Gln Phe Asp Asp Lys Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser
435 440 445

Asp Pro Val Tyr Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe
450 455 460

Ala Asn Tyr Arg Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro
465 470 475 480

Met Met Ala Arg Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly
485 490 495

Ala Gln Pro Gln Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile
500 505 510

Trp Asp Ile Gly Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Ile Pro Tyr Ile
515 520 525

Ser Pro Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr
530 535 540

Ser Ala Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu
545 550 555 560

Pro Pro Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala
565 570 575

Gly Glu Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr
580 585 590

Val Pro Gln Gly Val Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly
595 600 605

Asn Thr Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn
610 615 620

His Thr Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val
625 630 635 640

Ile Lys Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr
645 650 655

Ala Thr Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro
660 665 670

Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Val
 675 680 685

Asn Pro Ser Asp Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn
 690 695 700

Phe Tyr Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val
 705 710 715 720

Thr Val Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe
 725 730 735

Pro Ser Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu
 740 745 750

His Val Pro Tyr His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Thr Ser
 755 760 765

Lys Gly Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser
 770 775 780

Val Leu Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr
 785 790 795 800

Arg Gly Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Ile
 805 810 815

Pro Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val
 820 825 830

Tyr Val Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro
 835 840 845

Phe Arg Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu
 850 855 860

Thr Asn Pro Gly Pro Gly Ser Gly Lys Pro Pro Gly Ala Leu Ser Leu
 865 870 875 880

Met Glu Met Gln Gln Pro Asn Val Asp Met Gly Phe Glu Ala Ala Val
 885 890 895

Ala Lys Lys Val Val Val Pro Ile Thr Phe Met Val Pro Asn Arg Pro
 900 905 910

Ser Gly Leu Thr Gln Ser Ala Leu Leu Val Ala Gly Arg Thr Phe Leu
 915 920 925

Ile Asn Glu His Thr Trp Ser Asn Pro Ser Trp Thr Ser Phe Thr Ile
 930 935 940

Arg Gly Glu Val His Thr Arg Asp Glu Pro Phe Gln Thr Val His Phe
 945 950 955 960

Thr His His Gly Leu Pro Thr Asp Leu Met Met Val Arg Leu Gly Pro
 965 970 975

Gly Asn Ser Phe Pro Asn Asn Leu Asp Lys Phe Gly Leu Asp Gln Met
 980 985 990

Pro Ala Arg Asn Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ala Ser Tyr Gly Asn
 995 1000 1005

Phe Phe Phe Ser Gly Asn Phe Leu Gly Phe Val Asp Ser Ile Thr
 1010 1015 1020

Ser Asp Gln Gly Thr Tyr Ala Arg Leu Phe Arg Tyr Arg Val Thr
 1025 1030 1035

Thr Tyr Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Val Cys Glu Ala Gly
 1040 1045 1050

Gly Val Arg Arg Ile Ile Gly Met His Ser Ala Gly Ala Ala Gly
 1055 1060 1065

Ile Gly Ala Gly Thr Tyr Ile Ser Lys Leu Gly Leu Ile Lys Ala
 1070 1075 1080

Leu Lys His Leu Gly Glu Pro Leu Ala Thr Met Gln
 1085 1090 1095

<210> 24

<211> 4694

<212> ADN

<213> Senecavirut

<400> 24

ggatccgccca ccatgggtaa tgttcagaca acctcaaaga atgattttga ttcccgcggc 60

aataatggta acatgacctt caattactac gcaaacactt accagaattc agtagacttc 120

tcgacctcct cgtcggcgctc aggcgccgga cccgggaact cccggggcgg actagcgggt 180

ctcctcaciaa atttcagtgg aatcttgaac cctcttgggt acctcaaaga tcacaataacc 240

gaagaaatgg aaaactctgc tgatcgagtc ataacgcaaa cggcggggcaa cactgccata	300
aacacgcaat catcaactggg tgtgtttgtgt gcctacgttg aagacccgac caaatctgac	360
cctccgtcca gcagcacaga tcaaccacc accactttta ctgccatcga cagggtggtac	420
actggacgcc tcaattcttg gacaaaagct gtaaaaacct tctcttttca ggccgtcccg	480
ctccctggag ccttctgtc taaacagga ggcccaacg gaggggcctt cacggctacc	540
ctacatagac atttcttaat gaagtgcggg tggcaggtgc aggtccaatg caatttgacg	600
caattccacc aagggtgctct tcttggtgcc atggtccccg aaaccacct tgatgtcaaa	660
cctgacggca aggcaaagag cttacaggag ctgaatgaag agcagtgggt ggaaatgtct	720
gacgattacc ggaccgggaa aaacatgcct ttccagtctc ttggcacata ctatcgccc	780
cctaactgga cttggggccc caatttcac aacctatc aagtaacagt tttcccacac	840
caaattctga acgcgagaac ctctacctg gtagacataa gtgtcccata catcggggag	900
actcctacac aatcctcaga gacacagaac tcctggaccc tccttgttat ggtgcttgtc	960
cccctggact acaaggaggg agccacaact gaccagaaa ttacattttc tgtaaggcct	1020
acaagtcct acttcaatgg gcttcgtaac cgtttcacga ccgggacgga cgaggaacag	1080
gggcccattc ccacagcacc cagagaaaat tcgcttatgt ttctctcaac catccctgac	1140
gacactgtcc ctgcttacgg gaatgtgct acccctccc tcaattacct ccccggtgaa	1200
ataaccgacc tcttacaact ggccgtata ccactctca tggcgtttg gcgggtgtct	1260
gaaccgagc ctgcctcaga cgcataatgt ccctacgttg ccgttctgc ccagttcgac	1320
gacaagcctc tcattctcct cccgatcacc ctttcagatc ctgtctacca gaacaccctg	1380
gtaggcgcca tcagttcgaa cttcgccaac taccgggggt gtatccaaat cactctgaca	1440
ttttgtggac ccatgatggc aagagggaaa ttctgtctct cgtattctcc cccaaatgga	1500
gcacaaccac agacccttc tgaagctatg cagtgcacat actctatttg ggatataggc	1560
ttgaactcta gttggacctt tgtcatcccc tacatctcgc ccagtgatta ccgtgaaact	1620
cgggctatta ccaactcagt ttattctgct gatggttggt ttagcttgca caagctgacc	1680
aaaattactc taccacctga ctgccacag agtccttgta ttctctttt cgcctctgct	1740
ggtgaggatt acaccctccg tctccctgtt gattgtaatc cttcctacgt gttccactcc	1800
accgacaacg ccgagactgg gggtattgag gcaggtaaca ctgacaccga tttctctggt	1860
gaactggcgg ctctggctc taaccatact aatgtcaaat tcctgtttga ccgatctcga	1920
ctactgaatg taattaaggt actggagaag gacgccgtct tccccgtcc tttcccaca	1980
gcaacaggtg cacagcagga cgatggttac tttgtcttc taacaccccg cccaacagtc	2040

gcttcccagac cgcgcactcg ttctggcctg tacgtcaacc cgtctgacag tggcggttctc	2100
gctaacactt cactggattt caatTTTTac agtttggcct gtttcactta ctttagatca	2160
gaccttgaag tcacggtggt ctactggag ccagatttgg aattcgccgt ggggtggttc	2220
ccctctggca gtgagtacca ggcttctagc tttgtctacg accaactgca tgtaccctac	2280
cactttactg ggcgcactcc ccgcgctttc accagcaagg gtggaaagggt atctttcgtg	2340
ctcccttgga actctgtctc ttccgtgctt cccgtgcgct gggggggcgc ttccaagctt	2400
tcttctgcca cgcggggtct gccggctcat gctgactggg ggaccattta cgcctttatc	2460
ccccgtccta acgagaagaa aagcaccgct gtaaagcacg tggcgggtgta cgttcggtac	2520
aagaacgcgc gtgcttggtg cccagcatg cttccctttc gcagctacaa gcaaaaagatg	2580
ctgatgcaat caggcgacat cgagaccaac cctggccctg gttcaggtaa gccccctgga	2640
gcgctctctc ttatggaaat gcaacagccc aacgtggaca tgggctttga ggctgcggtc	2700
gctaagaaaag tggtcgtccc cattaccttc atggttccca acagaccttc tggacttaca	2760
cagtccgctc ttcttggtgc cggccggacc ttctaataca atgagcatac atggtccaac	2820
ccctcctgga ccagcttcac aatccgtggt gaggtgcaca ctctgatga gcctttccaa	2880
acggttcatt ttactcacca tggctctccc acagatctga tgatggtacg tctcggaccg	2940
ggcaactctt tccctaacaa tctagacaag tttggacttg accagatgcc ggcacgtaac	3000
tcccgtgtgg ttggcgtttc ggctagttac ggtaacttct tcttctctgg gaacttcctc	3060
gggtttgttg actccatcac ctctgaccaa ggaacctatg cgagactttt caggtagagg	3120
gtgacgactt acaagggatg gtgcggttcg gccctggtct gtgaggccgg tgggtgtccga	3180
cgcattcattg gcatgcattc tgctggtgcc gctggtatcg gcgccgggac ttacatctca	3240
aaattaggac tgatcaaagc ccttaaacac ctcggtgagc ctctggctac aatgcaagga	3300
ctgatgactg agctagagcc tggagtcacc gtacatgtac cccgaaaatc taaattgaga	3360
aagacgaccg cacacgcggt gtacaaaccg gagtttgaac ctgctgtgtt gtcaaaattt	3420
gatcccagac tgaacaagga tgttgaccta gatgaggtaa tttggtctaa acacaccgcc	3480
aacgtccctt atcaacctcc tttgttctac acatacatgt cagagtacgc tcatcgggtt	3540
ttctcctttt tgggaaaaga caatgacatt ctgaccgtca aagaagcaat cctgggcatac	3600
cctggactag accctatgga tccccacaca gctccgggtt tgcctacgc cattagcggc	3660
cttcgacgta ctgatctcgt cgattttgcg aacggcacgg tagaccggc actggccatg	3720
cagatccaga aattcttaga cggtgactac tctgatcatg tcttccaaac ttttctgaaa	3780
gatgaaatca gaccctcaga gaaggtccgg gcgggaaaaa cccgcattgt cgatgtgccc	3840
tccctggcgc actgcattgt gggcagaatg ctgcttgggc gctttgcgc caagtttcaa	3900

tcccatcctg gctttctcct tggctccgct atcgggtctg accctgatgt cttctggacc 3960
 gtcatagggg ctcagctcga gggaagaaag aacacgtatg acgtggacta cagtgccttt 4020
 gactcttcac acggcactgg ctccttcgag gctctcatct ctcacttttt caccgtggac 4080
 aatggtttca gccctgcgct gggaccgtat ctcagatccc tggctgtctc ggtgcacgct 4140
 tacggcgagc gtcgcatcaa gattaccgga ggctccccct ctggttgtgc cgcgaccagc 4200
 ctgctgaaca cagtgtcaa caatgtgata atcaggactg ctctggcatt gacctacaag 4260
 gaatttgaat atgacatggt tgatatcatc gcctacggtg acgaccttct ggttggtacg 4320
 gattatgata tggacttcaa tgaggtggcg cggcgcgctg ccaaactggg gtataagatg 4380
 actcctgcca acaagggttc tgtcttccct ccgacttctt ctctctccga tgctgttttt 4440
 ctaaaacgca aattcgtcca aaacaatgac ggcttatata aaccagttat ggatttaaag 4500
 aatttggaag ccatgctctc ctacttcaaa ccaggaacac tactcgagaa gctgcaatct 4560
 gtttctatgt tggctcaaca ttctggaaaa gaagaatacg atagattgat gcacccttc 4620
 gctgactatg gtgccgtacc gagtcacgag tacctgcagg caagatggag ggccttgctc 4680
 gactgagcgg ccgc 4694

<210> 25
 <211> 1557
 <212> PRT
 <213> Senecavirus

<400> 25

Met Gly Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly
 1 5 10 15

Asn Asn Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn
 20 25 30

Ser Val Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly
 35 40 45

Asn Ser Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile
 50 55 60

Leu Asn Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu
 65 70 75 80

Asn Ser Ala Asp Arg Val Ile Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile
 85 90 95

Asn Thr Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro
 100 105 110

Thr Lys Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr
 115 120 125

Phe Thr Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr
 130 135 140

Lys Ala Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala
 145 150 155 160

Phe Leu Ser Lys Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr
 165 170 175

Leu His Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln
 180 185 190

Cys Asn Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val
 195 200 205

Pro Glu Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu
 210 215 220

Gln Glu Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg
 225 230 235 240

Thr Gly Lys Asn Met Pro Phe Gln Ser Leu Gly Thr Tyr Tyr Arg Pro
 245 250 255

Pro Asn Trp Thr Trp Gly Pro Asn Phe Ile Asn Pro Tyr Gln Val Thr
 260 265 270

Val Phe Pro His Gln Ile Leu Asn Ala Arg Thr Ser Thr Ser Val Asp
 275 280 285

Ile Ser Val Pro Tyr Ile Gly Glu Thr Pro Thr Gln Ser Ser Glu Thr
 290 295 300

Gln Asn Ser Trp Thr Leu Leu Val Met Val Leu Val Pro Leu Asp Tyr
 305 310 315 320

Lys Glu Gly Ala Thr Thr Asp Pro Glu Ile Thr Phe Ser Val Arg Pro
 325 330 335

Thr Ser Pro Tyr Phe Asn Gly Leu Arg Asn Arg Phe Thr Thr Gly Thr

340	345	350
Asp Glu Glu Gln Gly Pro Ile Pro Thr Ala Pro Arg Glu Asn Ser Leu 355 360 365		
Met Phe Leu Ser Thr Ile Pro Asp Asp Thr Val Pro Ala Tyr Gly Asn 370 375 380		
Val Arg Thr Pro Pro Val Asn Tyr Leu Pro Gly Glu Ile Thr Asp Leu 385 390 395 400		
Leu Gln Leu Ala Arg Ile Pro Thr Leu Met Ala Phe Gly Arg Val Ser 405 410 415		
Glu Pro Glu Pro Ala Ser Asp Ala Tyr Val Pro Tyr Val Ala Val Pro 420 425 430		
Ala Gln Phe Asp Asp Lys Pro Leu Ile Ser Phe Pro Ile Thr Leu Ser 435 440 445		
Asp Pro Val Tyr Gln Asn Thr Leu Val Gly Ala Ile Ser Ser Asn Phe 450 455 460		
Ala Asn Tyr Arg Gly Cys Ile Gln Ile Thr Leu Thr Phe Cys Gly Pro 465 470 475 480		
Met Met Ala Arg Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly 485 490 495		
Ala Gln Pro Gln Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile 500 505 510		
Trp Asp Ile Gly Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Ile Pro Tyr Ile 515 520 525		
Ser Pro Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr 530 535 540		
Ser Ala Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu 545 550 555 560		
Pro Pro Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala 565 570 575		
Gly Glu Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr 580 585 590		

Val Phe His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly
 595 600 605

Asn Thr Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn
 610 615 620

His Thr Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val
 625 630 635 640

Ile Lys Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr
 645 650 655

Ala Thr Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro
 660 665 670

Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Val
 675 680 685

Asn Pro Ser Asp Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn
 690 695 700

Phe Tyr Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val
 705 710 715 720

Thr Val Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe
 725 730 735

Pro Ser Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu
 740 745 750

His Val Pro Tyr His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Thr Ser
 755 760 765

Lys Gly Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser
 770 775 780

Val Leu Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr
 785 790 795 800

Arg Gly Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Ile
 805 810 815

Pro Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val
 820 825 830

Tyr Val Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro
 835 840 845

Phe Arg Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln Ser Gly Asp Ile Glu
 850 855 860

Thr Asn Pro Gly Pro Gly Ser Gly Lys Pro Pro Gly Ala Leu Ser Leu
 865 870 875 880

Met Glu Met Gln Gln Pro Asn Val Asp Met Gly Phe Glu Ala Ala Val
 885 890 895

Ala Lys Lys Val Val Val Pro Ile Thr Phe Met Val Pro Asn Arg Pro
 900 905 910

Ser Gly Leu Thr Gln Ser Ala Leu Leu Val Ala Gly Arg Thr Phe Leu
 915 920 925

Ile Asn Glu His Thr Trp Ser Asn Pro Ser Trp Thr Ser Phe Thr Ile
 930 935 940

Arg Gly Glu Val His Thr Arg Asp Glu Pro Phe Gln Thr Val His Phe
 945 950 955 960

Thr His His Gly Leu Pro Thr Asp Leu Met Met Val Arg Leu Gly Pro
 965 970 975

Gly Asn Ser Phe Pro Asn Asn Leu Asp Lys Phe Gly Leu Asp Gln Met
 980 985 990

Pro Ala Arg Asn Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ala Ser Tyr Gly Asn
 995 1000 1005

Phe Phe Phe Ser Gly Asn Phe Leu Gly Phe Val Asp Ser Ile Thr
 1010 1015 1020

Ser Asp Gln Gly Thr Tyr Ala Arg Leu Phe Arg Tyr Arg Val Thr
 1025 1030 1035

Thr Tyr Lys Gly Trp Cys Gly Ser Ala Leu Val Cys Glu Ala Gly
 1040 1045 1050

Gly Val Arg Arg Ile Ile Gly Met His Ser Ala Gly Ala Ala Gly
 1055 1060 1065

Ile Gly	Ala Gly	Thr Tyr	Ile	Ser Lys	Leu Gly	Leu	Ile Lys	Ala
1070			1075			1080		
Leu Lys	His Leu	Gly Glu	Pro	Leu Ala	Thr Met	Gln	Gly Leu	Met
1085			1090			1095		
Thr Glu	Leu Glu	Pro Gly	Val	Thr Val	His Val	Pro	Arg Lys	Ser
1100			1105			1110		
Lys Leu	Arg Lys	Thr Thr	Ala	His Ala	Val Tyr	Lys	Pro Glu	Phe
1115			1120			1125		
Glu Pro	Ala Val	Leu Ser	Lys	Phe Asp	Pro Arg	Leu	Asn Lys	Asp
1130			1135			1140		
Val Asp	Leu Asp	Glu Val	Ile	Trp Ser	Lys His	Thr	Ala Asn	Val
1145			1150			1155		
Pro Tyr	Gln Pro	Pro Leu	Phe	Tyr Thr	Tyr Met	Ser	Glu Tyr	Ala
1160			1165			1170		
His Arg	Val Phe	Ser Phe	Leu	Gly Lys	Asp Asn	Asp	Ile Leu	Thr
1175			1180			1185		
Val Lys	Glu Ala	Ile Leu	Gly	Ile Pro	Gly Leu	Asp	Pro Met	Asp
1190			1195			1200		
Pro His	Thr Ala	Pro Gly	Leu	Pro Tyr	Ala Ile	Ser	Gly Leu	Arg
1205			1210			1215		
Arg Thr	Asp Leu	Val Asp	Phe	Ala Asn	Gly Thr	Val	Asp Pro	Ala
1220			1225			1230		
Leu Ala	Met Gln	Ile Gln	Lys	Phe Leu	Asp Gly	Asp	Tyr Ser	Asp
1235			1240			1245		
His Val	Phe Gln	Thr Phe	Leu	Lys Asp	Glu Ile	Arg	Pro Ser	Glu
1250			1255			1260		
Lys Val	Arg Ala	Gly Lys	Thr	Arg Ile	Val Asp	Val	Pro Ser	Leu
1265			1270			1275		
Ala His	Cys Ile	Val Gly	Arg	Met Leu	Leu Gly	Arg	Phe Ala	Ala
1280			1285			1290		
Lys Phe	Gln Ser	His Pro	Gly	Phe Leu	Leu Gly	Ser	Ala Ile	Gly

1295		1300		1305
Ser Asp	Pro Asp Val Phe	Trp Thr Val Ile Gly	Ala Gln Leu Glu	
1310		1315	1320	
Gly Arg	Lys Asn Thr Tyr	Asp Val Asp Tyr Ser	Ala Phe Asp Ser	
1325		1330	1335	
Ser His	Gly Thr Gly Ser	Phe Glu Ala Leu Ile	Ser His Phe Phe	
1340		1345	1350	
Thr Val	Asp Asn Gly Phe	Ser Pro Ala Leu Gly	Pro Tyr Leu Arg	
1355		1360	1365	
Ser Leu	Ala Val Ser Val	His Ala Tyr Gly Glu	Arg Arg Ile Lys	
1370		1375	1380	
Ile Thr	Gly Gly Leu Pro	Ser Gly Cys Ala Ala	Thr Ser Leu Leu	
1385		1390	1395	
Asn Thr	Val Leu Asn Asn	Val Ile Ile Arg Thr	Ala Leu Ala Leu	
1400		1405	1410	
Thr Tyr	Lys Glu Phe Glu	Tyr Asp Met Val Asp	Ile Ile Ala Tyr	
1415		1420	1425	
Gly Asp	Asp Leu Leu Val	Gly Thr Asp Tyr Asp	Leu Asp Phe Asn	
1430		1435	1440	
Glu Val	Ala Arg Arg Ala	Ala Lys Leu Gly Tyr	Lys Met Thr Pro	
1445		1450	1455	
Ala Asn	Lys Gly Ser Val	Phe Pro Pro Thr Ser	Ser Leu Ser Asp	
1460		1465	1470	
Ala Val	Phe Leu Lys Arg	Lys Phe Val Gln Asn	Asn Asp Gly Leu	
1475		1480	1485	
Tyr Lys	Pro Val Met Asp	Leu Lys Asn Leu Glu	Ala Met Leu Ser	
1490		1495	1500	
Tyr Phe	Lys Pro Gly Thr	Leu Leu Glu Lys Leu	Gln Ser Val Ser	
1505		1510	1515	
Met Leu	Ala Gln His Ser	Gly Lys Glu Glu Tyr	Asp Arg Leu Met	
1520		1525	1530	

His Pro Phe Ala Asp Tyr Gly Ala Val Pro Ser His Glu Tyr Leu
 1535 1540 1545

Gln Ala Arg Trp Arg Ala Leu Phe Asp
 1550 1555

<210> 26
 <211> 2618
 <212> ADN
 <213> Senecavirut

<400> 26
 ggatccgcca ccatgggtaa tgttcagaca acctcaaaga atgattttga ttcccgcggc 60
 aataatggta acatgacctt caattactac gcaaacaatt accagaattc agtagacttc 120
 tcgacctcct cgtcggcgtc aggcgccgga cccgggaact cccggggcgg actagcgggt 180
 ctccacacaa atttcagtgg aatcttgaac cctcttggct acctcaaaga tcacaatacc 240
 gaagaaatgg aaaactctgc tgatcgagtc ataacgcaaa cggcgggcaa cactgccata 300
 aacacgcaat catcactggg tgtgttgtgt gcctacgttg aagacccgac caaatctgac 360
 cctccgtcca gcagcacaga tcaaccacc accactttta ctgccatcga cagggtgtac 420
 actggacgcc tcaattcttg gacaaaagct gtaaaaacct tctcttttca ggccgtcccg 480
 ctccctggag ccttcctgtc taaacaggga ggcctcaacg gaggggcctt cacggctacc 540
 ctacatagac atttcttaat gaagtgcggg tggcaggtgc aggtccaatg caatttgacg 600
 caattccacc aaggtgctct tcttggtgcc atgggtccccg aaaccaccct tgatgtcaaa 660
 cctgacggca aggcaaagag cttacaggag ctgaatgaag agcagtgggt ggaaatgtct 720
 gacgattacc ggaccgggaa aaacatgcct tttcagtctc ttggcacata ctatcgcccc 780
 cctaactgga cttggggccc caatttcac aaccctatc aagtaacagt tttccacac 840
 caaattctga acgcgagaac ctctacctcg gtagacataa gtgtcccata catcggggag 900
 actcctacac aatcctcaga gacacagaac tcctggacct tccttggtat ggtgcttgct 960
 cccctggact acaaggaggg agccacaact gaccagaaa ttacattttc tgtaaggcct 1020
 acaagtcctt acttcaatgg gcttcgtaac cgtttcacga ccgggacgga cgaggaacag 1080
 gggcccattc ccacagcacc cagagaaaat tcgcttatgt ttctctcaac catccctgac 1140
 gacactgtcc ctgcttacgg gaatgtgctg acccctcccc tcaattacct ccccggtgaa 1200
 ataaccgacc tcttacaact ggccccgata ccactctca tggcggttg gcggtgtct 1260
 gaacccgagc ctgcctcaga cgcatatgtg ccctacgttg ccgttcctgc ccagttcgac 1320
 gacaagcctc tcatctcctt cccgatcacc ctttcagatc ctgtctacca gaacaccctg 1380

```

gtaggcgcca tcagttcgaa cttcgccaac taccgggggt gtatccaaat cactctgaca      1440
ttttgtggac ccatgatggc aagagggaaa ttctgtctct cgtattctcc cccaaatgga      1500
gcacaaccac agaccctttc tgaagctatg cagtgcacat actctatttg ggatataggc      1560
ttgaactcta gttggacctt tgtcatcccc tacatctcgc ccagtgatta ccgtgaaact      1620
cgggctatta ccaactcagt ttattctgct gatggttggt ttagcttgca caagctgacc      1680
aaaattactc taccacctga ctgccacag agtccctgta ttctcttttt cgctctgct      1740
ggtgaggatt acaccctccg tctccctggt gattgtaatc cttcctacgt gttccactcc      1800
accgacaacg ccgagactgg ggttattgag gcaggtaaca ctgacaccga tttctctggt      1860
gaactggcgg ctcttggtc taaccatact aatgtcaa at tctgtttga ccgatctcga      1920
ctactgaatg taattaaggt actggagaag gacgccgtct tccccgtcc tttccccaca      1980
gcaacagggtg cacagcagga cgatggttac ttttgtcttc taacaccccg cccaacagtc      2040
gcttcccgac ccgccactcg ttctggcctg tacgtcaacc cgtctgacag tggcgttctc      2100
gctaacactt cactggatth caatttttac agtttggcct gtttactta ctttagatca      2160
gacottgaag tcacggtggt ctactggag ccagatttgg aattcgccgt ggggtggttc      2220
ccctotggca gtgagtacca ggcttctagc tttgtctacg accaactgca tgtaccctac      2280
cactttactg ggcgactcc ccgcgctttc accagcaagg gtggaaagg atctttcgtg      2340
ctcccttgga actctgtctc ttccgtgctt cccgtgcgtt gggggggcgc ttccaagctt      2400
tcttctgcca cgcggtgtct gccggctcat gctgactggg ggaccattta cgcctttatc      2460
ccccgtccta acgagaagaa aagcaccgct gtaaagcacg tggcggtgta cgttcggtag      2520
aagaacgcgc gtgcttggtg cccagcatg cttccctttc gcagctacaa gcaaaagatg      2580
ctgatgcaac accaccacca ccaccactga gcggccgc      2618

```

```

<210> 27
<211> 855
<212> PRT
<213> Senecavirus

```

```

<400> 27

```

```

Met Gly Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly
1          5          10          15

```

```

Asn Asn Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn
20          25          30

```

```

Ser Val Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly
35          40          45

```

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

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

Ser Pro Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr
 530 535 540

Ser Ala Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu
 545 550 555 560

Pro Pro Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala
 565 570 575

Gly Glu Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr
 580 585 590

Val Phe His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly
 595 600 605

Asn Thr Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn
 610 615 620

His Thr Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val
 625 630 635 640

Ile Lys Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr
 645 650 655

Ala Thr Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro
 660 665 670

Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Val
 675 680 685

Asn Pro Ser Asp Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn
 690 695 700

Phe Tyr Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val
 705 710 715 720

Thr Val Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe
 725 730 735

Pro Ser Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu
 740 745 750

His Val Pro Tyr His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Thr Ser
 755 760 765

Lys Gly Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser

770		775		780
Val Leu Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr				
785		790		795 800
Arg Cys Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Ile				
	805		810	815
Pro Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val				
	820		825	830
Tyr Val Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro				
	835		840	845
Phe Arg Ser Tyr Lys Gln Lys				
	850		855	

<210> 28
 <211> 2618
 <212> ADN
 <213> Senecavirus

<400> 28
 ggatccgccca ccatgggcaa cgttcaaact acctccaaga atgattttga ctcccgcggc 60
 aacaacggca acatgacttt taactactac gccaatcgt atcaaaactc tgttgatttc 120
 tcgacatcga gttccgcttc cggcgcgga cctggaaatt cccgcggtg actggccggt 180
 ctgctcacia acttttccg taccctgaac ccctcgggt atctgaaaga tcacaatac 240
 gaagagatgg agaactctgc cgatcgtgtg attacgcaga cagctggtaa cacggctatc 300
 aacactcaat cgtctctggg agtactctgt gcttacgtcg aggaccaac aaaatccgac 360
 cctccatctt cctcgaccga tcaacctacg actaccttca cggccataga cagggtggtat 420
 acaggctcgc tgaattcgtg gacaaaggct gttaaaacct ttagcttcca ggctgtgcc 480
 ttgcccggtg ctttccttc cggccagggc ggctcaacg gtggagcttt tactgctaca 540
 ctgcacagac actttctgat gaaatgcggt tggcaggtgc aggtacagt caatttgact 600
 caattccacc aaggtgcact tctcgttgct atggttcccg agactacgct tgacgttaag 660
 cctgacggca aggccaagtc tctccaagag ctgaatgagg aacagtgggt tgagatgagc 720
 gatgactata gaaccggtaa aaacatgcc ttccagtccc tgggcacata ctacagaccc 780
 ccaaattgga cttggggccc gaactttatc aatccgtatc aggtcaccgt gtttccacac 840
 caaatcctga atgccaggac tagtaccagc gtcgatatta gcgtgcccta tatcggcgaa 900
 acgccaaccc aatcctccga aactcagaac agctggacgc ttctggtaat ggtgttggt 960

```

cccttggtatt ataaggaggg agccactacc gaccctgaaa tcactttttc ggtaaggccc 1020
actagccctt acttcaacgg actgcgcaac cgtttcacca ccggcactga tgaggagcaa 1080
ggccctatcc ctactgcccc cagagaaaat agcctgatgt ttctgagcac aattcctgac 1140
gacaccgtac ctgcctatgg taacgttcgt acgcctcccg taaactacct gcctggtgaa 1200
attacggacc tcttgagct ggcccgcatc cctacactga tggccttcgg tcgtgtcagt 1260
gagcccgaac cagccagcga cgcttacgtt ccatatgttg cggtacctgc tcagttcgac 1320
gacaagccgt tgataagttt cccaatcact ttgagcgacc ctgtatacca gaacactttg 1380
gttgagagcta tctcctcgaa ctttgcgaaac taccgtgggt gtattcaaat caccottaca 1440
ttctgcgggc cgatgatggc tcgtggcaag ttctgttga gctactcccc cccaacgga 1500
gcacaaccac agacactgtc cgaggccatg cagtgcacat actccatctg ggatatcggt 1560
ctcaacagct catggacctt tgtaatacca tacatctcgc catccgatta tagagagacc 1620
cgcgccatca ccaacagtgt gtactcagcc gatggatggg tcagtctcca taagcttaca 1680
aagatcactc tgccccccga ctgcccacaa tcaccctgca tattgttctt tgccctcagct 1740
gggtgaagatt acacgcttcg tttgcccgtc gactgtaacc cgtcttacgt gttccactcc 1800
acggacaatg ctgagaccgg tgtaattgag gctggtaaca ccgacacgga tttctctggg 1860
gagctggcgg ctcccggttc taaccatacc aacgtgaagt tccttttcga ccgttcacgt 1920
cttttgaacg taatcaaggt cttggaaaag gacgctgtgt tccctcgccc attccccaca 1980
gcaacgggag cacaacaaga cgacggctat ttctgcctgc tgacaccacg tctactgtg 2040
gctagccgtc cggccacacg ctttggcttc tacgttaacc ctagcgactc tgggtgactg 2100
gctaacacct ccctggactt caatttctac tctctggcct gcttcacgta cttcaggagc 2160
gacctggagg tctactgtgt gtctctggaa ccagatctgg aatttgcggt aggatggttc 2220
ccttcaggaa gcgagtacca ggcatcgtcc tttgtgtacg accaacttca tgttccttac 2280
catttcaccg gtagaacccc acgtgccttc accagtaagg gaggcaaagt ttcttttgta 2340
ctgccctgga attctgtcag ttccgttctc ccggtccgct ggggcggagc gtcaaagctc 2400
tcatccgca cccgcggatt gccgcacac gcggattggg gaactatcta cgctttcatt 2460
ccacgcccta atgaaaagaa gtctacagca gtgaagcacg tggccgtcta tgtgcgttac 2520
aagaatgcaa gggcgtgggt tccgtctatg ttgccattcc gtagctataa acagaagatg 2580
cttatgcaac accaccacca ccaccactga gcggccgc 2618

```

```

<210> 29
<211> 865
<212> PRT
<213> Senecavirus

```

<400> 29

Met Gly Asn Val Gln Thr Thr Ser Lys Asn Asp Phe Asp Ser Arg Gly
 1 5 10 15

Asn Asn Gly Asn Met Thr Phe Asn Tyr Tyr Ala Asn Thr Tyr Gln Asn
 20 25 30

Ser Val Asp Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ala Ser Gly Ala Gly Pro Gly
 35 40 45

Asn Ser Arg Gly Gly Leu Ala Gly Leu Leu Thr Asn Phe Ser Gly Ile
 50 55 60

Leu Asn Pro Leu Gly Tyr Leu Lys Asp His Asn Thr Glu Glu Met Glu
 65 70 75 80

Asn Ser Ala Asp Arg Val Ile Thr Gln Thr Ala Gly Asn Thr Ala Ile
 85 90 95

Asn Thr Gln Ser Ser Leu Gly Val Leu Cys Ala Tyr Val Glu Asp Pro
 100 105 110

Thr Lys Ser Asp Pro Pro Ser Ser Ser Thr Asp Gln Pro Thr Thr Thr
 115 120 125

Phe Thr Ala Ile Asp Arg Trp Tyr Thr Gly Arg Leu Asn Ser Trp Thr
 130 135 140

Lys Ala Val Lys Thr Phe Ser Phe Gln Ala Val Pro Leu Pro Gly Ala
 145 150 155 160

Phe Leu Ser Arg Gln Gly Gly Leu Asn Gly Gly Ala Phe Thr Ala Thr
 165 170 175

Leu His Arg His Phe Leu Met Lys Cys Gly Trp Gln Val Gln Val Gln
 180 185 190

Cys Asn Leu Thr Gln Phe His Gln Gly Ala Leu Leu Val Ala Met Val
 195 200 205

Pro Glu Thr Thr Leu Asp Val Lys Pro Asp Gly Lys Ala Lys Ser Leu
 210 215 220

Gln Glu Leu Asn Glu Glu Gln Trp Val Glu Met Ser Asp Asp Tyr Arg
 225 230 235 240

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

Met Met Ala Arg Gly Lys Phe Leu Leu Ser Tyr Ser Pro Pro Asn Gly
 485 490 495

Ala Gln Pro Gln Thr Leu Ser Glu Ala Met Gln Cys Thr Tyr Ser Ile
 500 505 510

Trp Asp Ile Gly Leu Asn Ser Ser Trp Thr Phe Val Ile Pro Tyr Ile
 515 520 525

Ser Pro Ser Asp Tyr Arg Glu Thr Arg Ala Ile Thr Asn Ser Val Tyr
 530 535 540

Ser Ala Asp Gly Trp Phe Ser Leu His Lys Leu Thr Lys Ile Thr Leu
 545 550 555 560

Pro Pro Asp Cys Pro Gln Ser Pro Cys Ile Leu Phe Phe Ala Ser Ala
 565 570 575

Gly Glu Asp Tyr Thr Leu Arg Leu Pro Val Asp Cys Asn Pro Ser Tyr
 580 585 590

Val Phe His Ser Thr Asp Asn Ala Glu Thr Gly Val Ile Glu Ala Gly
 595 600 605

Asn Thr Asp Thr Asp Phe Ser Gly Glu Leu Ala Ala Pro Gly Ser Asn
 610 615 620

His Thr Asn Val Lys Phe Leu Phe Asp Arg Ser Arg Leu Leu Asn Val
 625 630 635 640

Ile Lys Val Leu Glu Lys Asp Ala Val Phe Pro Arg Pro Phe Pro Thr
 645 650 655

Ala Thr Gly Ala Gln Gln Asp Asp Gly Tyr Phe Cys Leu Leu Thr Pro
 660 665 670

Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Pro Ala Thr Arg Phe Gly Leu Tyr Val
 675 680 685

Asn Pro Ser Asp Ser Gly Val Leu Ala Asn Thr Ser Leu Asp Phe Asn
 690 695 700

Phe Tyr Ser Leu Ala Cys Phe Thr Tyr Phe Arg Ser Asp Leu Glu Val
 705 710 715 720

Thr Val Val Ser Leu Glu Pro Asp Leu Glu Phe Ala Val Gly Trp Phe
725 730 735

Pro Ser Gly Ser Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Phe Val Tyr Asp Gln Leu
740 745 750

His Val Pro Tyr His Phe Thr Gly Arg Thr Pro Arg Ala Phe Thr Ser
755 760 765

Lys Gly Gly Lys Val Ser Phe Val Leu Pro Trp Asn Ser Val Ser Ser
770 775 780

Val Leu Pro Val Arg Trp Gly Gly Ala Ser Lys Leu Ser Ser Ala Thr
785 790 795 800

Arg Gly Leu Pro Ala His Ala Asp Trp Gly Thr Ile Tyr Ala Phe Ile
805 810 815

Pro Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Thr Ala Val Lys His Val Ala Val
820 825 830

Tyr Val Arg Tyr Lys Asn Ala Arg Ala Trp Cys Pro Ser Met Leu Pro
835 840 845

Phe Arg Ser Tyr Lys Gln Lys Met Leu Met Gln His His His His His
850 855 860

His
865

<210> 30
<211> 651
<212> ADN
<213> Senecavirut

<400> 30
actagtatgc agcccaacgt ggacatgggc tttgaggctg cggtcgctaa gaaagtggtc 60
gtccccatta ctttcattgt tcccaacaga ctttctggac ttacacagtc cgctcttctt 120
gtggccggcc ggaccttcatt aatcaatgag catacatggg ccaacccttc ctggaccagc 180
ttcacaatcc gtggtgaggt gcacactcgt gatgagcctt tccaaacggt tcatttttact 240
caccatggtc ttccacaga tctgatgatg gtacgtctcg gaccgggcaa ctctttccct 300
aacaatctag acaagtttgg acttgaccag atgccggcac gtaactcccg tgtggttggc 360
gtttcggcta gttacggtaa cttcttcttc tctgggaact tcctcggggt tggtgactcc 420
atcacctctg accaaggaac ctatgcgaga cttttcaggt acagggtgac gacttacaag 480

ggatggtgcg gttcggccct ggtctgtgag gccggtggtg tccgacgcat cattggcatg 540
 cattctgctg gtgccgctgg tatcggcgcc gggacttaca tctcaaaatt aggactgac 600
 aaagccctta aacacctcgg tgagcctctg gctacaatgc aatgagagct c 651

<210> 31
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Senecavirut

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

Asn Ser Arg Val Val Gly Val Ser Ala Ser Tyr Gly Asn Phe Phe Phe
 115 120 125

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

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

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

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

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

Ala Thr Met Gln
 210

<210> 32
 <211> 3489
 <212> ADN
 <213> Senecavirut

<400> 32
 ggatccgccca ccatgggtaa tgttcagaca acctcaaaga atgattttga ttcccgcggc 60
 aataatggta acatgacctt caattactac gcaaacaatt accagaattc agtagacttc 120
 tcgacctcct cgtcggcgtc aggcgccgga cccgggaact cccggggcgg actagcgggt 180
 ctcctcaciaa atttcagtgg aatcttgaac cctcttggct acctcaaaga tcacaatacc 240
 gaagaaatgg aaaactctgc tgatcgagtc ataacgcaaa cggcgggcaa cactgccata 300
 aacacgcaat catcactggg tgtgttgtgt gcctacgttg aagacccgac caaatctgac 360
 cctccgtcca gcagcacaga tcaaccacc accactttta ctgccatcga caggtggtac 420
 actggacgcc tcaattcttg gacaaaagct gtaaaaacct tctcttttca ggccgtcccg 480
 ctccctggag ccttcctgtc taaacaggga ggcctcaacg gaggggcctt cacggctacc 540
 ctacatagac atttcttaat gaagtgcggg tggcaggtgc aggtccaatg caatttgacg 600
 caattccacc aaggtgctct tcttgttgcc atgggtccccg aaaccaccct tgatgtcaaa 660
 cctgacggca aggcaaagag cttacaggag ctgaatgaag agcagtgggt ggaaatgtct 720
 gacgattacc ggaccgggaa aaacatgcct tttcagtctc ttggcacata ctatcgggcc 780
 cctaactgga cttggggccc caatttcac aaccctatc aagtaacagt tttcccacac 840
 caaattctga acgcgagaac ctctacctcg gtagacataa gtgtcccata catcggggag 900
 actcctacac aatcctcaga gacacagaac tcttggaacc tcttggttat ggtgcttgtc 960
 cccctggact acaaggaggg agccacaact gaccagaaa ttacattttc tgtaaggcct 1020
 acaagtcctt acttcaatgg gcttcgtaac cgtttcacga ccgggacgga cgaggaacag 1080
 gggcccatc ccacagcacc cagagaaaat tcgcttatgt ttctctcaac catccctgac 1140
 gacactgtcc ctgcttacgg gaatgtgctt acccctcccg tcaattacct ccccggtgaa 1200
 ataaccgacc tcttacaact ggcccgtata cccactctca tggcgtttg ggggtgtct 1260
 gaacccgagc ctgcctcaga cgcataatgt ccctacgttg ccgttcctgc ccagttogac 1320
 gacaagcctc tcatctcctt cccgatcacc ctttcagatc ctgtctacca gaacaccctg 1380

gtaggcgcca tcagttcgaa cttcgccaac taccgggggt gtatccaaat cactctgaca	1440
ttttgtggac ccatgatggc aagagggaaa ttctgtctct cgtattctcc cccaaatgga	1500
gcacaaccac agaccctttc tgaagctatg cagtgcacat actctatttg ggatataggc	1560
ttgaactcta gttggacctt tgtcatcccc tacatctcgc ccagtgatta cCGtgaaact	1620
cgggctatta ccaactcagt ttattctgct gatggttggg ttagcttgca caagctgacc	1680
aaaattactc taccacctga ctgccacag agtccctgta ttctcttttt cgctctgct	1740
ggtgaggatt acaccctccg tctccctggt gattgtaatc ctctctacgt gttccactcc	1800
accgacaacg ccgagactgg ggttattgag gcaggtaaca ctgacaccga tttctctggt	1860
gaactggcgg ctcttggtc taaccatact aatgtcaaat tctgtttga ccgatctcga	1920
ctactgaatg taattaaggt actggagaag gacgccgtct tccccgtcc tttccccaca	1980
gcaacaggtg cacagcagga cgatggttac ttttgtcttc taacaccccg cccaacagtc	2040
gcttcccgac ccgccactcg tttcggcctg tacgtcaacc cgtctgacag tggcgttctc	2100
gctaacactt cactggatth caatttttac agtttggcct gtttactta ctttagatca	2160
gaccttgaag tcacggtggt ctactggag ccagatttgg aattcgccgt ggggtggttc	2220
ccctctggca gtgagtacca ggcttctagc tttgtctacg accaactgca tgtaccctac	2280
cactttactg ggcgcactcc ccgcgctttc accagcaagg gtggaaagg atctttcgtg	2340
ctcccttga actctgtctc ttccgtgctt ccgctgcgt gggggggcgc ttccaagctt	2400
tcttctgcca cgcggtgtct gccggctcat gctgactggg ggaccattta cgcctttatc	2460
ccccgtccta acgagaagaa aagcaccgct gtaaagcacg tggcgggtga cgttcggtac	2520
aagaacgcgc gtgcttggtg cccagcatg ctccctttc gcagctacaa gcaaaagatg	2580
ctgatgcaac accaccacca ccaccactga gcggccgcga actgtggagc cagggcggcc	2640
ttggccaccc tggcttactg taacagaaaa aagagtaaaa ggcgacagct cgcttgccaa	2700
ttgtctgtt acgtactctg tggtttcacg aggttgtcat caccaaagg aacctttttt	2760
tttgtcctcg ccgacaaaac gacatcttaa taaccaagca acgttcgata aagaaaaaaa	2820
ctcgtcctta agtcgcgaac tagtatgcag cccaacgtgg acatgggctt tgaggctgcg	2880
gtcgctaaga aagtggctgt cccattacc ttcatggctt ccaacagacc ttctggaact	2940
acacagtccg ctcttcttgt ggccggccgg accttcataa tcaatgagca tacatggtcc	3000
aacctctcct ggaccagctt cacaatccgt ggtgaggtgc aactcgtga tgagcctttc	3060
caaacggttc attttactca ccatggtctt cccacagatc tgatgatggt acgtctcgga	3120
ccgggcaact ctttccctaa caatctagac aagtttggac ttgaccagat gccggcacgt	3180

aactcccgtg tggttggcgt ttccgctagt tacggtaact tcttcttctc tgggaacttc 3240
 ctccgggtttg ttgactccat cacctctgac caaggaacct atgcgagact tttcaggtac 3300
 aggggtgacga cttacaaggg atgggtgcggg tcggccctgg tctgtgaggc cgggtggtgtc 3360
 cgacgcacga ttggcatgca ttctgctggg gccgctggta tcggcgccgg gacttacatc 3420
 tcaaaattag gactgatcaa agcccttaaa cacctcgggtg agcctctggc tacaatgcaa 3480
 tgagagctc 3489

<210> 33
 <211> 3489
 <212> ADN
 <213> Senecavirut

<400> 33
 ggatccgcca ccatgggcaa cggtcaaaact acctccaaga atgattttga ctcccgcggc 60
 aacaacggca acatgacttt taactactac gccaatagct atcaaaactc tgttgatttc 120
 tcgacatcga gttccgcttc cggcgcgagg cctggaaatt cccgcggtgg actggccggg 180
 ctgctcacia actttttccg taccctgaac cccctcgggt atctgaaaga tcacaatacg 240
 gaagagatgg agaactctgc cgatcgtgtg attacgcaga cagctggtaa cacggctatc 300
 aacactcaat cgtctctggg agtactctgt gcttacgtcg aggacccaac aaaatccgac 360
 cctccatctt cctcgaccga tcaacctacg actaccttca cggccataga cagggtggtat 420
 acaggctcgc tgaattcgtg gacaaaggct gttaaaacct ttagcttcca ggctgtgcca 480
 ttgcccgggtg ctttcctttc ccgccagggc ggccctcaacg gtggagcttt tactgctaca 540
 ctgcacagac actttctgat gaaatgcggg tggcagggtc aggtacagtg caatttgact 600
 caattccacc aagggtgact tctcgttgct atgggttccc agactacgct tgacgttaag 660
 cctgacggca aggccaagtc tctccaagag ctgaatgagg aacagtgggt tgagatgagc 720
 gatgactata gaaccggtaa aaacatgcca ttccagtccc tgggcacata ctacagaccc 780
 ccaaattgga cttggggccc gaactttatc aatccgtatc aggtcacctg gtttccacac 840
 caaatcctga atgccaggac tagtaccagc gtcgatatta gcgtgcccta tatcggcgaa 900
 acgccaaccc aatcctccga aactcagaac agctggacgc ttctggtaat ggtgttggtg 960
 cccttgatt ataaggaggg agccactacc gaccctgaaa tcactttttc ggtaaggccc 1020
 actagccctt acttcaacgg actgcgcaac cgtttcacca ccggcactga tgaggagcaa 1080
 ggccctatcc ctactgcccc cagagaaaat agcctgatgt ttctgagcac aattcctgac 1140
 gacaccgtac ctgcctatgg taacgttcgt acgcctcccg taaactacct gcctgggtgaa 1200
 attacggacc tcttgagctt ggcccgcac cctacactga tggccttcgg tcgtgtcagt 1260

gagcccgaac cagccagcga cgottacgtt ccatatgttg cggtaacctgc tcagttcgac	1320
gacaagccgt tgataagttt cccaatcact ttgagcgacc ctgtatacca gaacactttg	1380
gttggagcta tctcctcgaa ctttgogaac taccgtgggt gtattcaaata cacccttaca	1440
ttctgcggcc cgatgatggc tegtggcaag ttctgttga gctactcccc ccccaacgga	1500
gcacaaccac agacactgtc cgaggccatg cagtgcacat actccatctg ggatatcggt	1560
ctcaacagct catggacctt tgtaatacca tacatctcgc catccgatta tagagagacc	1620
cgcgccatca ccaacagtgt gtactcagcc gatggatgggt tcagtctcca taagcttaca	1680
aagatcactc tgccccccga ctgcccacaa tcacctgca tattgttctt tgccctcagct	1740
ggatgaagatt acacgcttcg ttgcccgtc gactgtaacc cgtcttacgt gttccactcc	1800
acggacaatg ctgagaccgg tgtaattgag gctggtaaca ccgacacgga tttctctgggt	1860
gagctggcgg ctcccgggtc taaccatacc aacgtgaagt tccttttcga ccgttcacgt	1920
cttttgaacg taatcaaggt cttggaaaag gacgctgtgt tccctcgccc attccccaca	1980
gcaacgggag cacaacaaga cgacggctat ttctgcctgc tgacaccacg tcctactgtg	2040
gctagccgtc cgccacacg ctttgggtctc tacgttaacc ctacgcactc tgggtgtactg	2100
gctaacacct ccctggactt caatttctac tctctggcct gcttcacgta cttcaggagc	2160
gacctggagg tcaactgtgt gtctctggaa ccagatctgg aatttgcggt aggatgggtc	2220
ccttcaggaa gcgagtacca ggcacgtcc tttgtgtacg accaacttca tgttccctac	2280
catttcaccg gtagaaccac acgtgccttc accagtaagg gaggcaaagt ttcttttgta	2340
ctgccctgga attctgtcag ttccgttctc ccggtccgct ggggcggagc gtcaaagctc	2400
tcatccgcga ccgcggatt gccgcacac gcggattggg gaactatcta cgctttcatt	2460
ccacgcccta atgaaaagaa gtctacagca gtgaagcacg tggccgtcta tgtgcgttac	2520
aagaatgcaa gggcgtggtg tccgtctatg ttgccattcc gtagctataa acagaagatg	2580
cttatgcaac accaccacca ccaccactga gcggccgcga actgtggagc cagggcggcc	2640
ttggccaccc tggcttactg taacagaaaa aagagtaaaa ggcgacagct cgcttgccaa	2700
ttgtcctgtt acgtactctg tggtttcacg aggttgtcat caccaaaggt aacctttttt	2760
tttgcctctg ccgacaaaac gacatcttaa taaccaagca acgttcgata aagaaaaaaa	2820
ctcgtcctta agtcgcgaac tagtatgcag cccaacgtgg acatgggctt tgaggctgcg	2880
gtcgctaaga aagtggctgt cccattacc ttcatgggtc ccaacagacc ttctggactt	2940
acacagtccg ctcttcttgt ggccggccgg accttcataa tcaatgagca tacatggtcc	3000
aaccctcct ggaccagctt cacaatccgt ggtgaggtgc aactcgtga tgagcctttc	3060
caaacgggtc attttactca ccatgggtctt cccacagatc tgatgatgggt acgtctcgga	3120

ccgggcaact ctttccctaa caatctagac aagtttggac ttgaccagat gccggcacgt 3180
 aactcccgtg tggttggcgt ttccggctagt tacggtaact tcttcttctc tgggaacttc 3240
 ctccgggtttg ttgactccat cacctctgac caaggaacct atgcgagact tttcagggtac 3300
 aggggtgacga cttacaaggg atgggtgcggg tcggccctgg tctgtgaggc cgggtggtgtc 3360
 cgacgcacatca ttggcatgca ttctgctggg gccgctggta tcggcgccgg gacttacatc 3420
 tcaaaattag gactgatcaa agcccttaaa cacctcgggtg agcctctggc tacaatgcaa 3480
 tgagagctc 3489

<210> 34
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 34
 ggatccgccca ccatgggtaa tgttca 26

<210> 35
 <211> 58
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 35
 gcggccgctc agtgggtggtg gtgggtggtg tgcacagca tcttttgctt gtagctgc 58

<210> 36
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 36
 ggatccgccca ccatgggcaa cg 22

<210> 37
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 37

gcggccgctc agtgggtggg gtgggtgggtg tgcataagca tcttctgttt atagctacgg 60

<210> 38
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 38
 actagtatgc agcccaacgt ggacatgggc ttt 33

<210> 39
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 39
 gagctctcat tgcattgtag ccagaggctc accga 35

<210> 40
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 40
 cttcctacgt gcctcagggg gttgacaacg ccgagactgg g 41

<210> 41
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 41
 cccagtctcg gcgttggtcaa ccccctgagg cacgtaggaa g 41

<210> 42
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 42
 tacaatgcaa ggactgatga ctgagctaga gcctg 35

<210> 43
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 43
 tcagtcacatca gtccttgcat tgtagccaga g 31

<210> 44
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 44
 gcggccgctc agtcgaacaa ggccctccat ct 32

<210> 45
 <211> 1389
 <212> ADN
 <213> Senecavirut

<400> 45
 ggactgatga ctgagctaga gcctggagtc accgtacatg taccccgaaa atctaaattg 60
 agaaagacga ccgcacacgc ggtgtacaaa ccggagtttg aacctgctgt gttgtcaaaa 120
 tttgatccca gactgaacaa ggatgttgac ctagatgagg taatttggtc taaacacacc 180
 gccaacgtcc cttatcaacc tcctttgttc tacacataca tgtcagagta cgctcatcgg 240
 gttttctcct ttttgggaaa agacaatgac attctgaccg tcaaagaagc aatcctgggc 300
 atccctggac tagaccctat ggatccccac acagctccgg gtttgcccta cgccattagc 360
 ggccttcgac gtactgatct cgtcgatttt gcgaacggca cggtagaccc ggcactggcc 420
 atgcagatcc agaaattctt agacggtgac tactctgatc atgtcttcca aacttttctg 480
 aaagatgaaa tcagaccctc agagaaggtc cgggcgggaa aaaccgcgcat tgtcgatgtg 540
 ccctccctgg cgactgcat tgtgggcaga atgctgcttg ggcgctttgc cgccaagttt 600
 caatcccatc ctggctttct ccttggctcc gctatcgggt ctgaccctga tgtcttctgg 660
 accgtcatag gggctcagct cgagggaaga aagaacacgt atgacgtgga ctacagtgcc 720
 tttgactctt cacacggcac tggctccttc gaggtctctca tctctcactt tttcaccgtg 780
 gacaatggtt tcagccctgc gctgggaccg tatctcagat ccctggctgt ctcggtgcac 840
 gcttacggcg agcgtcgcat caagattacc ggaggcctcc cctctggttg tgccgcgacc 900

agcctgctga acacagtgct caacaatgtg atcatcagga ctgctctggc attgacctac	960
aaggaatttg aatatgacat ggttgatata atcgccctacg gtgacgacct tctggttggt	1020
acggattatg atctggactt caatgaggtg gcgcggcgcg ctgccaaact ggggtataag	1080
atgactcctg ccaacaaggg ttctgtcttc cctccgactt cctctctctc cgatgctggt	1140
tttctaaaac gcaaattcgt ccaaaacaat gacggcttat ataaaccagt tatggattta	1200
aagaatttgg aagccatgct ctctacttc aaaccaggaa cactactcga gaagctgcaa	1260
tctgtttcta tggttgctca acattctgga aaagaagaat acgatagatt gatgcacccc	1320
ttcgctgact atggtgccgt accgagtcac gagtacctgc aggcaagatg gagggccttg	1380
ttcgactga	1389