

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 106**

51 Int. Cl.:

C07K 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07817384 .6**

96 Fecha de presentación: **30.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2085098**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Moléculas peptídicas quiméricas con propiedades antivíricas contra los virus de la familia Flaviviridae**

30 Prioridad:

30.10.2006 CU 20060207

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

73 Titular/es:

**CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y
BIOTECNOLOGÍA (100.0%)
AVENIDA 31 ENTRE 158 Y 190 CUBANACÁN
PLAYA
CIUDAD DE LA HABANA 10600, CU**

72 Inventor/es:

**CHINEA SANTIAGO, GLAY;
HUERTA GALINDO, VIVIAN;
MARTÍN DUNN, ALEJANDRO MIGUEL;
FLEITAS SALAZAR, NORALVIS;
GUIROLA CRUZ, OSMANY;
TOLEDO MAYORA, PATRICIA, GABRIELA;
SARRÍA NÚÑEZ, MÓNICA;
MUSACCHIO LASA, ALEXIS;
REYES ACOSTA, OSVALDO;
GARAY PÉREZ, HILDA ELISA y
CABRALES RICO, ANIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 106 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moléculas peptídicas quiméricas con propiedades antivíricas contra los virus de la familia Flaviviridae

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la industria farmacéutica, más específicamente a péptidos quiméricos cuya estructura primaria porta al menos un segmento que inhibe la proteasa NS3 de un virus de la familia Flaviviridae, también incluyen un segmento penetrador de células y son capaces de inhibir o atenuar la infección vírica. La invención también se refiere a compuestos farmacéuticos que contienen los péptidos quiméricos para la prevención y/o el tratamiento de las infecciones provocadas por virus de la familia Flaviviridae.

Técnica anterior

10 La familia Flaviviridae esta constituida por virus encapsulados de cadena de ARN sencilla positiva que pertenecen a tres géneros: Flavivirus, Hepacivirus y Pestivirus. El género Flavivirus incluye más de 70 virus, muchos de los cuales causan enfermedades de importancia en seres humanos y en otras especies. Los miembros de este género son el virus de la fiebre amarilla (VFA), virus del dengue (VD), virus de la encefalitis japonesa (VEJ), virus de la encefalitis transmitido por garrapatas (VETG), virus del oeste del Nilo (VON), virus de encefalitis de St Louis (VESL) y otros. El virus de la hepatitis C (VHC) es el prototipo de los Hepacivirus. Como miembros del género de los Pestivirus se encuentran el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), el virus de la fiebre clásica porcina (VFCP), el virus de la enfermedad de frontera (VEF) y otros.

15 Los virus pertenecientes a diferentes géneros de la familia Flaviviridae no muestran reactividad cruzada antigénica y presentan propiedades biológicas diversas, pero muestran similitudes evidentes en aspectos tales como la morfología de los viriones, la organización del genoma y la estrategia de replicación (Leyssen, P., De Clercq, E., Neyts, J. 2000 Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. Clin Microbiol Rev., 3: 67-82; Rice, C. M. 1996. Flaviviridae: the viruses and their replication, p. 931-960. In B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley (ed.), Fields virology, 3ª ed., vol. 1. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa.; Westaway, E. G. 1987. Flavivirus replication strategy. Adv. Virus Res.33:45-90.)

20 El VHC constituye un problema de salud importante en todo el mundo. Según la OMS un 3 % de la población mundial ha sido infectada por el virus, indicando que más de 170 millones de portadores crónicos están en riesgo de desarrollar cirrosis y/o cáncer de hígado (Consensus Panel. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, París, 26-28 de febrero de 1999, Consensus Statement. J. Hepatol, 1999, 30, 956). Cada año se producen entre 3-4 millones de nuevas infecciones por HCV (Tan, S. L, Pause, A., Shi, Y. & Sonenberg, N. (2002) Nat. Rev. Drug Discov. 1,867-881). Al menos el 85 % de los pacientes infectados evolucionan hacia una infección crónica (Alter, M. J., E. E. Mast, L. A. Moyer y H. S. Margolis. 1998. Hepatitis C. Infect Dis. Clin. North Am. 12:13-26). La Hepatitis C crónica termina frecuentemente en cirrosis y/o cáncer, tanto si es sintomática o asintomática. Estudios de seguimiento llevados a cabo durante 10-20 años, muestran desarrollo de cirrosis en un 20-30 % de los pacientes, y el 1-5 % de estos pacientes puede desarrollar cáncer en los próximos 10 años (Dutta, U., J. Kench, K. Byth, M. H. Khan, R. Lin, C. Liddle y G. C.Farrell. 1998. Hepatocellular proliferation and development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in chronic hepatitis C. Hum. Pathol. 29:1279-1284; Pontisso, P., C. Belluco, R. Bertorelle, L. De Moliner, L. Chieco Bianchi, D. Nitti, M. Lise y A. Alberti. 1998. Hepatitis C virus infection associated with human hepatocellular carcinoma: lack of correlation with p53 abnormalities in Caucasian patients. Cáncer 83:1489-1494.). Se estima que el número de muertes por año provocadas por el VHC en Estados Unidos puede alcanzar 35.00 en el año 2008 (Dutta, U., J. Kench, K. Byth, M. H. Khan, R. Lin, C. Liddle y G. C.Farrell. 1998. Hepatocellular proliferation and development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in chronic hepatitis C. Hum. Pathol. 29: 1279-1284; Pontisso, P., C. Belluco, R. Bertorelle, L. De Moliner, L. Chieco Bianchi, D. Nitti, M. Lise y A. Alberti. 1998. Hepatitis C virus infection associated with human hepatocellular carcinoma: lack of correlation with p53 abnormalities in Caucasian patients. Cancer 83:1489-1494.).

45 Actualmente los tratamientos contra VHC aprobados por la FDA son la monoterapia con interferón y la terapia combinada interferón-ribavirina (Dymock, B. W. Emerging Drugs 2001, 6 (1), 13 y las referencias citadas en el mismo). Recientemente se ha aprobado el uso de interferón pegilado que aumentan la eficacia terapéutica de estos tratamientos, pero aún están lejos de ser ideales. Debido a la gravedad de esta enfermedad, se necesitan tratamientos nuevos y más eficaces.

50 Los flavivirus que infectan a los seres humanos son transmitidos por artrópodos tales como garrapatas y mosquitos, lo que hace que estas enfermedades sean muy difíciles de erradicar (Monath, T. P. y F. X. Heinz. 1996. Flaviviruses, p. 961-1034. In B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley (ed.), Fields virology, 3ª ed., vol. 1. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa.). La fiebre amarilla es aún una causa importante de fiebre hemorrágica, con tasas de mortalidad de hasta el 50 %, a pesar de haber una vacuna disponible.

El virus de dengue es pandémico en áreas tropicales y su reemergencia es un problema de salud pública creciente a nivel mundial. Se estima que anualmente tienen lugar aproximadamente 100 millones infecciones por el virus del dengue y 2,5 miles de millones viven en regiones endémicas (Gubler, DJ. 1998. Clin. Microbiol. Rev. 11, 480-496.; Monath, TP. (1994) Proc. Nati. Acad. Sci USA 91, 2395-2400.). Durante el período 1990-1998, el número promedio de casos de fiebre hemorrágica del dengue (FHD) comunicado a la OMS fue de 514.139 por año, incluyendo 15.000 muertes, aunque se considera que la incidencia real de la FHD es varias veces superior. Sin embargo, no existen vacunas disponibles comercialmente, ni tratamientos antiviricos específicos. El complejo de virus del dengue esta conformado por cuatro virus o serotipos (VD1-VD4) distintos que están relacionados genética y antigénicamente. El VD se transmite al hombre por mosquitos, principalmente el *Aedes aegypti*. La infección provoca diversas manifestaciones clínicas que varían desde asintomáticas y benignas hasta una enfermedad febril no diferenciada o manifestaciones más graves como la FHD y el síndrome del choque por dengue (SCD), potencialmente letal. Las manifestaciones clínicas más graves están asociadas frecuentemente a infecciones secuenciales con dos serotipos diferentes (Halstead, S. B. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. Adv. Virus Res. 60:421-67., 421-467, 2003. Hammon WMc. New haemorrhagic fever in children in the Philippines and Thailand. Trans Assoc Physicians 1960; 73: 140-155). Se han realizado varios estudios epidemiológicos que muestran evidencias de infección secuencial con serotipos diferentes como factor de riesgo de enfermedades graves (Halstead, S.B. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. Adv. Virus Res. 60:421-67., 421-467, 2003. Hammon WMc. New haemorrhagic fever in children in the Philippines and Thailand. Trans Assoc Physicians 1960; 73: 140-155). Este fenómeno se ha explicado mediante la teoría de "otenciación mediada por anticuerpos (ADE)", que postula que un aumento de la infectividad está asociado con una entrada del virus a la célula mediada por el receptor FC de la célula infectada (Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. Science 1988; 239: 476-481).

Otro flavivirus es el VEJ, que es la causa principal de encefalitis de origen vírico en el mundo. Anualmente tienen lugar 50.000 casos en Asia, con una alta tasa de mortalidad de un 30 % y que causan trastornos neurológicas de larga duración en el 30 % de los casos (Kalita, J. y U. K. Misra. 1998. EEG in Japanese encephalitis: a clinico-radiological correlation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 106:238-243.; Kaluzova, M., E. Eleckova, E. Zuffova, J. Pastorek, S. Kaluz, O. Kozuch y M. Labuda. 1994. Reverted virulence of attenuated tick-borne encephalitis virus mutant is not accompanied with the changes in deduced viral envelope protein amino acid sequence. Acta Virol. 38:133-140.).

También causan encefalitis graves otros flavivirus tales como el VETG, que posee dos subtipos: el oriental con una mortalidad asociada del 20 % y el occidental con el 1-2 % (Heinz, F. X. y C. W. Mandl. 1993. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. APMIS 101:735-745.); el virus de encefalitis de Murray Valley (VEMV) en Australia (Mackenzie, J. S. y A. K. Broom. 1995. Australian X disease, Murray Valley encephalitis and the French connection. Vet. Microbiol. 46:79-90.); el VESL en el oeste de Estados Unidos y el VON, que es endémico de África, medio oriente y el mediterráneo, que también ha causado brotes recientes en Estados Unidos. Desde que en 1999 el VON apareció en Estados Unidos, se ha expandido rápidamente, infectando a cerca de 15.000 personas y provocando más de 600 muertes. Sin embargo actualmente no se encuentran disponibles ni vacunas ni fármacos que protejan contra el VON (van der Meulen, K. M., Pensaert, M. B. y Nauwynck, H. J. (2005) West Nile virus in the vertebrate world. Arch. Virol. 150, 637-657)

Otros flavivirus causan manifestaciones hemorrágicas, tal como el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk (VFHO) en Rusia, con una tasa de letalidad entre el 0,5-3 % y el virus de la enfermedad del bosque Kyasanur (VEBK) en la India (Monath, T. P. y F. X. Heinz. 1996. Flaviviruses, p. 961-1034. In B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley (ed.), Fields virology, 3ª ed., vol. 1. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa). Otro flavivirus, el virus de la enfermedad Louping (VEL), infecta principalmente a ovejas, aunque también se ha informado de infecciones ocasionales en humanos (Davidson, M. M., H. Williams y J. A. Macleod. 1991. Louping ill in man: a forgotten disease. J. Infecí 23:241-249).

Los pestivirus VDVB, VFPC y VEF causan enfermedades importantes en animales. En sus huéspedes respectivos causan afecciones graves que generalmente provocan la muerte, aunque todos estos virus pueden cruzar especies, causando enfermedades leves en otros huéspedes. Frecuentemente, las infecciones tienen lugar por vía oronasal o transplacentar. La segunda es responsable de infecciones persistentes que ponen en riesgo al resto del ganado (Edwards, S., P. M. Roehe y G. Iyata. 1995. Comparative studies of border disease and closely related virus infections in experimental pigs and sheep. Br. Vet. J. 151:181-187.).

Se presume que los miembros de la familia Flaviviridae comparten una estrategia de replicación vírica similar. El ciclo de replicación vírica comienza con la adhesión del virus a la superficie de la célula huésped. En el caso del virus del dengue, se ha demostrado que el virus se une a glucosaminoglúcidos, que podrían ser el sitio de interacción inicial con las células. También se ha demostrado que el virus se une a DC-SIGN, aunque es probable que el papel de estas moléculas esté relacionado con la concentración vírica en la superficie de las células o en la diseminación in vivo del virus a sitios secundarios de infección. Después de la unión inicial, el virus interactúa con

- receptores y/o correceptores de alta afinidad que median la entrada del virus en la célula por endocitosis. En el caso del VNO, se ha postulado que la integrina $\alpha_3\beta_3$ puede servir para este fin (Chu, J. J.-H. y Ng, M.-L., 2004. Interaction of West Nile Virus with $\alpha_3\beta_3$ Integrin Mediates Virus Entry into Cells. *J. Biol. Chem.* 279, 54533-54541). También se ha demostrado que el VHC se une al receptor celular CD81 (Pileri, P., Y. Uematsu, S. Campagnoli, G. Galli, F. Falugi, R. Petracca, A. J. Weiner, M. Houghton, D. Rosa, G. Grande y S. Abrignani. 1998. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 282:938-941). Una vez el virus está ubicado en los compartimentos endocíticos, la caída del pH del compartimento induce el proceso de fusión entre el virus y la membrana celular y este proceso está mediado por cambios estructurales de la proteína de fusión de la cubierta del virus. Este proceso conduce a la descarga de las cápsides de los virus en el citoplasma, donde el ARN viral, posteriormente, es liberado.
- En el citoplasma, el ARN genómico del virus interactúa a través de su región 5' no codificante (5'UTR) con el ribosoma, conduciendo a la traducción del marco de lectura abierto único del virus. De esta manera se sintetiza la poliproteína vírica precursora, que en el caso de los flavivirus incluye tres proteínas estructurales (C, preM y E) y cinco proteínas no estructurales (NS1-5). Esta poliproteína se modifica después co- y post-traduccionalmente dando origen a las proteínas funcionales maduras individuales del virus. La ARN polimerasa dependiente de ARN del virus con cofactores asociados produce copias de ARN monocatenario negativo, que se usan después como plantillas para la síntesis del ARN viral genómico monocatenario positivo. Las proteínas víricas que participan en la replicación se encuentran asociadas a estructuras membranosas, aparentemente relacionadas con el retículo endoplasmático (RE).
- Después de completar la replicación, el ARN genómico se asocia con la nucleocápsida, se produce el brote hacia el lumen del RE de los viriones inmaduros (el brote se produce en la membrana del RE o estructuras membranosas inducidas por el virus), cubiertos por una cubierta lipídica que contiene proteínas víricas. Pasando a través de la ruta exocítica, las proteínas de la envoltura se glicosilan y se vuelven maduras, provocando la liberación final al espacio extracelular de los viriones maduros.
- La replicación de los Flaviviridae requiere la proteasa NS3pro (localizada aproximadamente en los primeros 180 residuos de la proteína no estructural NS3) para el procesamiento correcto de la poliproteína precursora, constituyendo esta ruta una diana potencial atractiva para el diseño de fármacos antivirales (Chappell, K. J., Nall, T. A., Stoermer, M. J., Fang, N. X., Tyndall, J. D., Fairlie, D. P. y Young, P. R. (2005) Site-directed mutagenesis and kinetic studies of the West Nile Virus NS3 protease identify key enzyme-substrate interactions. *J. Biol. Chem.* 280,2896-2903. SHIRYAEV, S.A., RATNIKOV, B.I., CHEKANOV, A. V., SIKORA, S., ROZANOV, D. V., GODZIK, A., WANG, J., SMITH, J.W., HUANG, Z., LINDBERG, L SAMUEL, M.A., DIAMOND, M. S. y Alex Y. STRONGIN, A. Y., 2006. Cleavage targets and the D-arginine-based inhibitors of the West Nile virus NS3 processing proteinase. *Biochem. J.* 393, 503-511. Kolykhalov, A. A.; Mihalik, K.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M. *J. Virol.* 2000, 74, 2046; Bartenschlager, R.; Lohmann, V. *J. Gen. Virol.* 2000, 81, 1631. Matusan, A. E., Kelley, P. G., Pryor, M. J., Whisstock, J. C, Davidson, A. D. y Wright, P. J. (2001) *J. Gen. Virol.* 82, 1647-1656).
- En flavivirus esta proteasa es responsable de la escisión proteolítica en las uniones NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A y NS4B/NS5, así como en la escisión interna en C, NS3 y NS4A (Chambers, T. J., Nestorowicz, A., Amberg, S. M. y Rice, C. M. (1993) Mutagenesis of the yellow fever virus NS2B protein: effects on proteolytic processing, NS2B-NS3 complex formation, and viral replication. *J. Virol.* 67, 6797-6807. Jan, L R., Yang, C. S., Trent, D. W., Falgout, B. and Lai, C. J. (1995) Processing of Japanese encephalitis virus non-structural proteins: NS2B-NS3 complex and heterologous proteases. *J. Gen. Virol.* 76, 573-580. Lobigs, M. (1993) Flavivirus premembrane protein cleavage and spike heterodimer secretion require the function of the viral proteinase NS3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 6218-6222. Yamshchikov, V. F. and Compans, R. W. (1994) Processing of the intracellular form of the west Nile virus capsid protein by the viral NS2B-NS3 protease: an in vitro study. *J. Virol.* 68, 5765-5771).
- En el VHC, la NS3pro media el procesamiento proteolítico de la poliproteína vírica en el segmento comprendido entre las proteínas NS2-NS5B (R. Bartenschlager, 1999, The NS3/4A proteinase of the hepatitis C virus: unravelling structure and function of an unusual enzyme and a prime target for antiviral therapy. *J. Viral Hepat.* 6, 165-).
- Además del papel central que juega la proteinasa NS3pro en el ciclo de replicación vírica al procesar proteínas víricas, esta proteína también puede procesar sustratos celulares y, por tanto, podría estar implicada en varios mecanismos de daño celular y patogénesis (Shiryaev, S. A., Ratnikov, B. L, Chekanov, A. V., Sikora, S., Rozanov, D. V., Godzik, A., Wang, J., Smith, J. W., Huang, Z., Lindberg, L, Samuel, M. A., Diamond, M. S. y Strongin, A. Y. (2005) The cleavage targets and the (D)-arginine-based inhibitors of the West Nile virus NS3 processing proteinase. *Biochem. J.* 393, 503-511).
- De este modo, se ha demostrado que la proteasa NS3 del VON, produce la escisión proteolítica en la proteína básica mielina (MBP) neuronal. Con respecto al VD y al VON, se ha sugerido que la NS3 esta involucrada en la inducción de apoptosis mediada por virus (Ramanathan, M. P., Chambers, J. A., Pankhong, P., Chattergoon, M.,

Attatippaholkun, W., Dang, K., Shah, N. y Weiner, D. B. (2005) *Virology* doi: 10/1016/j. virol.2005.08.043)

Para su funcionamiento óptimo, la proteasa NS3 necesita de la interacción con otra proteína o cofactor vírico, la proteína NS2B en flavivirus y NS4A en hepacivirus y pestivirus. En el VD, la presencia de NS2B induce un incremento en la actividad de NS3 de entre 3300 y 6600 veces (Yusof, R., Clum, S., -Wetzel, M., Murthy, H. M. y Padmanabhan, R., 2000. *J. Biol. Chem.* 275, 9963-9969).

En el VHC, la unión de NS3 a NS4A es requerida para la escisión proteolítica en NS3/4A, NS4A/B y NS4B/5A y aumenta la eficiencia del procesamiento en la unión NS5A/B (Bartenschlager R, Ahlborn LL, Mous J, Jacobsen H. Kinetic and structural analyses of hepatitis C virus polyprotein processing. *J Virol* 1994; 6: 5045-5055. Failla C, Tomei L, De Francesco R. Both NS3 and NS4A are required for proteolytic processing of hepatitis c virus nonstructural proteins. *J Virol* 1994; 6: 3753-3760. Lin C, Pragai BM, Grakoui A, Xu J, Rice CM. Hepatitis C virus NS3 serine proteinase: trans-cleavage requirements and processing kinetics. *J Virol* 1994; 6: 8147-8157. Tanji Y, Hijikata M, Satoh S, Kaneko T, Shimotohno K. Hepatitis C virus-encoded nonstructural protein NS4A has versatile functions In viral protein processing. *J Virol* 1995; 6: 1575-1581). La adición de un fragmento de NS4A a NS3pro en un exceso molar de 10 veces incrementa el coeficiente de eficiencia catalítica K_{cat}/K_m en aproximadamente 40 veces (SHIMIZU, Y., YAMAJI, K., MASUHO, Y., YOKOTA, T, INOUE, H., SUDO, K., SATOH, S. y SHIMOTOHNO, K. 1996. Identification of the Sequence on NS4A Required for Enhanced Cleavage of the NS5A/5B Site by Hepatitis C Virus NS3 Protease. *J. Virol* 70, 127-132.).

La estructuras cristalinas de NS3pro del VD y del complejo NS3pro-NS2B del VD y del complejo formado por NS3pro-NS2B de VON con un inhibidor peptídico se han determinado experimentalmente (Murthy, H. M., Clum, S. y Padmanabhan, R., 1999. *J. Biol. Chem.* 274, 5573-5580. Murthy, HM., Judge, K., DeLucas, L & Padmanabhan, R., 2000. *J. Mol. Biol.* 301, 759-767. Erbel P, Schierer N, D'Arcy A, Renatus M, Kroemer M, Lim SP, Yin Z, Keller TH, Vasudevan SG, Hommel U., 2006. Structural basis for the activation of flaviviral NS3 proteases from dengue and West Nile virus. *Nat. Struct Mol. Biol.*). Similarmente, se ha determinado la estructura cristalina de NS3pro y del complejo NS3pro/NS4A del VHC (Love, RA., Parge, H.E., Wickersham, J.A., Hostomsky, Z, Habuka, N., Moomaw, E.W., Adachi, T, Hostomska, Z., 1996. The crystal structure of hepatitis C virus NS3 proteinase reveals a trypsin-like fold and a structural zinc binding site. *Cell.* 87, 331-342. Kim, J. L, Morgenstern, KA. , Lin, C, Fox, T, Dwyer, M.D., Landro, JA., Chambers, S. P., Markland, W, Lepre, C.A., O'Malley, E. T., Harbeson, S. L, Rice, CM. , Murcko, M.A., Caron, P.R., Thomson, JA., 1996. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell.* 87, 343-535. Erratum in: *Cell*, 89:159, 1997).

La proteasa NS3pro adopta un plegamiento tipo quimotripsina que comprende dos barriles beta y la triada catalítica His51-Asp75-Ser135 ubicada en una hendidura entre los dos dominios. La unión de la proteína NS2B induce grandes cambios en la estructura tridimensional de NS3pro, que afecta a los dominios N- y C-terminal y que incluye cambios en la localización y en la extensión de los segmentos de estructura secundaria.

La estructura del complejo formado por la proteasa activa NS3pro-NS2B con un. Las cadenas 4 y 5 forman una horquilla beta, que interactúa con el sitio de unión del sustrato y está en contacto con el bucle E1 b-F1 del barril beta N-terminal. El plegamiento de NS2B por debajo de la horquilla beta E2b-F2 del barril C-terminal induce un cambio conformacional en esta región de NS3 que provoca el alineamiento de residuos importantes en el reconocimiento del sustrato (Gly151, Gly153 y Tyr161). El residuo Tyr 161 realiza interacciones pi-catió con la arginina en posición P1. El potencial electrostático negativo asociado a los grupos carbonilos de la cadena principal de los residuos Asp82-Gly83 y el átomo Od1 de Asn84 de NS2B hacen favorable la interacción con la carga positiva del grupo guanidinio de la arginina en posición P2. De esta manera, contribuyen a la conformación del sitio S2. Así, la unión de NS2B a NS3 completa elementos esenciales del sitio activo de la enzima y también contribuye a la estabilidad termodinámica del plegamiento de la proteína. Estos hechos ofrecen una base estructural para la comprensión del proceso de activación de esta proteinasa.

En el caso del VCH, la activación de NS3 está mediada por la unión de la cadena beta Thr20-Leu31 de NS4A, que es equivalente estructuralmente a la cadena 1 de NS2B de flavivirus, (SHIMIZU, Y., YAMAJI, K., MASUHO, Y., YOKOTA, T, INOUE, H., SUDO, K., SATOH, S. y SHIMOTOHNO, K. 1996. Identification of the Sequence on NS4A Required for Enhanced Cleavage of the NS5A/5B Site by Hepatitis C Virus NS3 Protease. *J. Virol* 70, 127-132.).

Entre las estrategias actuales que se están realizando para la obtención de moléculas antivirales contra Flaviviridae, las basadas en la inhibición de NS3 están enfocadas principalmente en el desarrollo de inhibidores dirigidos al sitio activo. Estas estrategias parecen muy prometedoras, lo que está apoyado por los resultados recientes logrados en el desarrollo de fármacos contra el VHC. Sin embargo, estas experiencias también han mostrado claramente las dificultades inherentes a estas estrategias. Una de las más importantes es la generación de mutantes de escape. Las polimerasas de los virus de ARN tienen una fidelidad relativamente baja y, en el caso del VHC introducen una mutación por copia del genoma del genoma vírico. Como resultado se obtiene el hecho de que las moléculas antivirales desarrolladas por estos medio, a pesar de ser muy potentes, tienen un tiempo de vida útil limitado. Esto

ha conducido a la introducción de intervenciones terapéuticas basadas en cócteles de fármacos como una necesidad en los tratamientos antivirales. También se ha observado que mutantes de escape obtenidos contra un fármaco pueden eludir frecuentemente la actividad antiviral de otros fármacos dirigidas contra el mismo sitio activo.

5 El documento WO9743310 divulga un inhibidor de la proteasa del VHC NS3. El inhibidor es una subsecuencia de un sustrato de la proteasa NS3 o una subsecuencia del cofactor NS4A. Otro inhibidor de la presente invención contiene una subsecuencia de un sustrato unido a una subsecuencia del cofactor NS4A. En otra realización, el inhibidor es un inhibidor bivalente compuesto por una subsecuencia, una subsecuencia mutada o una subsecuencia de longitud completa mutada de un sustrato de la proteasa NS3 unido a una subsecuencia, una subsecuencia mutada o una subsecuencia de longitud completa mutada del cofactor NS4A del VHC.

10 Portal nunez y col, (antiviral chemistry and chemotherapy vol 14 (5) 225-233 (2003)) divulga inhibidores peptídicos de NS3 que se han desarrollado mediante reemplazamiento de aminoácidos selectivo de seis secuencias líderes, correspondientes a regiones de poliproteína del VHC que se escindieron mediante NS3.

15 La presente invención describe procedimientos novedosos para diseñar agentes antivirales contra Flaviviridae que están basados en el concepto de inhibición del proceso de activación de la proteasa NS3. El enfoque clave de este concepto es el diseño de moléculas peptídicas que introduce un mutante por copia de este genoma del virus. Esto da como resultado el hecho de que las moléculas desarrolladas por estos medios, aunque son muy potentes, podrían tener una vida útil limitada. Esto ha conducido a la introducción de intervenciones terapéuticas basadas en cócteles de fármacos como una necesidad en los tratamientos antivirales. También se ha observado que mutantes de escape obtenidos contra un fármaco pueden eludir frecuentemente la actividad antiviral de otros fármacos dirigida contra el mismo sitio activo.

20 La presente invención describe procedimientos novedosos para el desarrollo de antivirales contra Flaviviridae que están basados en el concepto de inhibición del proceso de activación de la proteasa NS3. El concepto presenta como estrategia clave el diseño de moléculas peptídicas y/o fármacos capaces de bloquear la interacción entre NS3 y su cofactor (NS2B o NS4A), y por ello son capaces de interferir con el plegamiento correcto de la proteasa NS3 activa. Dichas moléculas son capaces de unirse a regiones de la proteinasa NS3 que están involucradas en la interacción con el cofactor, y compiten con el mismo y/o estabilizan la estructura de la proteasa no activada.

25 Una ventaja de la presente invención es que la probabilidad de generación de mutantes de escape contra estas moléculas es previsiblemente inferior en comparación con los inhibidores de la proteasa activa que compiten con el sustrato por el sitio activo. Las moléculas de la presente invención se unen a sitios de unión en NS3 que están involucrados en interacciones proteína-proteína esenciales para el ciclo de replicación viral; por lo tanto, las mutaciones de escape generadas en estas regiones de NS3 deberían tener mutaciones compensatorias adicionales en el cofactor.

30 Otra ventaja es la alta especificidad de la actividad inhibidora de estas moléculas. Esto se debe al hecho de que sus sitios de unión en NS3 son esencialmente específicos de la proteasa vírica y no están presentes en la proteasas serinas del huésped. Además, las proteasas serinas del huésped tienen sitios activos que muestran especificidades muy similares a NS3 y por lo tanto podrían ser fuentes potenciales de toxicidad de fármacos bloqueadores del sitio activo.

35 Describimos moléculas peptídicas quiméricas que inhiben la infección por Flaviviridae y cuya estructura primaria puede describirse según la fórmula siguiente:

40 [P]-[L₁]-[I]-[L₂]-[T] o [I]-[L₃]-[P]-[L₄]-[T],

45 en la que [P] es la secuencia de aminoácidos de un péptido "penetrador de células", típicamente de 10-30 aminoácidos que posee la capacidad de permitir la internalización de la totalidad de la molécula peptídica en el citoplasma celular y lograr acceso a las inmediaciones del retículo endoplasmático rugoso (RER); [L₁, L₂, L₃, L₄] son secuencias enlazadoras de 0-6 residuos; [I] es una secuencia inhibidora de la activación de la proteasa NS3pro que contiene residuos que están en contacto con al menos un aminoácido de las cadenas beta B2a y B2b del barril C-terminal o de la cadena beta A1 del barril N-terminal de la proteína NS3pro de flavivirus (o la región estructuralmente correspondiente de hepacivirus o pestivirus) en su conformación activa o inactiva; [T], secuencia aminoácidos de 0 a 10 residuos, que típicamente es una o dos señales de retención en el RE (como las secuencias KDEL, KKXX y LRRRRL) o la secuencia XRR con capacidad de unión a los sitios de unión de sustrato P1 y P2 de la proteasa NS3pro de flavivirus.

50 Más específicamente, la invención proporciona péptidos quiméricos, caracterizados por tener una estructura primaria que comprende al menos un segmento inhibidor de la activación de la protease NS3pro de un virus de la familia Flaviviridae y un segmento penetrador de células, con el que estos péptidos quiméricos capaces de inhibir o atenuar la infección por un virus de la familia Flaviviridae, teniendo dichos péptidos quiméricos una secuencia peptídico

seleccionada entre una cualquiera de las SEC. ID N^o. 1-62 y 65-364.

Más específicamente, hemos demostrado que los péptidos diseñados según la presente invención son capaces de inhibir la infección vírica por el VD.

Péptidos penetradores de células catiónicos.

5 Describimos el diseño de péptidos quiméricos capaces de inhibir la infección vírica por virus de la familia Flaviviridae. Los péptidos diseñados contienen un segmento [I] que inhibe la activación de la proteasa NS3pro vírica. Sin embargo, en la presente invención mostramos que péptidos sintéticos de secuencia de aminoácidos correspondiente a los segmentos [I] no son capaces de penetrar las células dianas y por tanto no inhiben la infección en líneas celulares e in vivo. La inhibición de la infección vírica se logra combinando el segmento [I] con un
10 segmento penetrador de células [P].

Un número de péptidos derivados de ciertas proteínas tienen la capacidad de penetrar en las células y lograr acceso al citoplasma y al núcleo. Estos péptidos son conocidos como péptidos penetradores de células o dominios transductores de proteínas, PTD (Joliot, A. y Prochiantz, A. (2004) Transduction peptides: from technology to physiology. *Nat. Cell Biol.* 6, 189-96. Snyder, E. L. y Dowdy, S. F. (2004) Cell penetrating peptides in drug delivery. *Pharm. Res.* 21, 389-93. Deshayes, S., Morris, M. C, Divita, G., and Heitz, F. (2005) Cell penetrating peptides: tools for intracellular delivery of therapeutics. *Cell. Mol. Life Sci.* 62, 1839-49). Los PTD más estudiados son los péptidos catiónicos derivados de proteínas tales como el factor de transcripción TAT del VIH, la proteína "homeobox" Antennapedia (penetratin) de *Drosophila melanogaster* y la proteína VP22 del virus del herpes simple. Estos péptidos han suscitado un gran interés como vehículos potenciales para la introducción a las células de moléculas cargo con el fin de potenciar su actividad biológica, siendo estos cargos muy diversos en naturaleza como moléculas pequeñas similares a fármacos o genes y proteínas. El potencial de los PTD como vectores para moléculas de interés terapéutico se ha demostrado tanto en sistemas de células como en modelos animales {Beerens, A. M., Al Hadithy, A. F., Rots, M. G. y Haisma, H. J. (2003) Protein transduction domains and their utility in gene therapy. *Curr. Gene Ther.* 3, 486-94. Wadia, J. S. y Dowdy, S. F. (2003) Modulation of cellular function by TAT mediated transduction of full length proteins. *Curr. Protein Pept. Sci.* 4, 97-104.) Wadia, J. S. y Dowdy, S. F. (2005) Transmembrane delivery of protein and peptide drugs by TAT-mediated transduction in the treatment of cancer. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 579-96. Rudolph, C, Schillinger, U., Ortiz, A., Tabatt, K., Plank, C, Muller, R. H. y Rosenecker, J. (2004) Application of novel solid lipid nanoparticle (SLN)-gene vector formulations based on a dimeric HIV-1 TAT-peptide in vitro and in vivo. *Pharm. Res.* 21, 1662-9)

30 Se han realizado una cantidad significativa de investigaciones con el fin de dilucidar los mecanismos por los que estos péptidos pueden lograr acceso al citoplasma y el núcleo traspasando las barreras biológicas formadas por los sistemas de membrana celulares tales como la membrana plasmática, las membranas de los compartimentos endocíticos y del núcleo. Recientemente se ha demostrado que un número de observaciones documentadas previamente en células de cultivo con respecto a la localización celular y la entrada a las células de los PTD a temperaturas bajas y fisiológicas se debían a artefactos provocados por procedimientos de fijación y la unión no específica de péptidos a la membrana plasmática (Richard, J. P., Melikov, K., Vives, E., Ramos, C, Verbeure, B., Gait, M. J., Chernomordik, L. V. y Lebleu, B. (2003) Cell penetrating peptides. A reevaluation of the mechanism of cellular uptake. *J. Biol. Chem.* 278, 585-90. Vives, E., Richard, J. P.; Rispal, C y Lebleu, B. (2003) TAT peptide internalization: seeking the mechanism of entry. *Curr. Protein Pept. Sci.* 4, 125-32).

40 Los resultados más recientes sugieren que la endocitosis tiene un papel esencial en la entrada de los PTD a las células. Sin embargo, no se ha realizado todavía una descripción detallada y aceptada generalmente del tráfico intracelular de estos péptidos.

Primeramente se ha informado que proteínas de fusión con el péptido TAT entran a las células pasando a caveosomas neutros a través de caveolas de la membrana plasmática, pero estudios más recientes han demostrado que las caveolas no son necesarias y que la entrada del péptido TAT ocurre por macropinocitosis (Ferrari, A., Pellegrini, V., Arcángel, C, Fittipaldi, A., Giacca, M. y Beltram, F. (2003) Caveolae-mediated internalization of extracellular HIV-1 tat fusion proteins visualized in real time. *Mol. Ther.* 8, 284-94. Wadia, J. S., Stan, R. V, and Dowdy, S. F. (2004) Transducible TAT-HA fusogenic peptide enhances escape of TAT-fusion proteins after lipid raft macropinocytosis. *Nat. Med.* 10, 310-5). Consistente con la entrada a la célula mediada por endocitosis postulada, se han observado PTD en endosomas tempranos o de reciclado. Sin embargo, la actividad biológica mostrada por las moléculas asociadas a los PTD indica que estos péptidos deberían escapar, al menos parcialmente, de los compartimentos endocíticos mediante algún mecanismo aún desconocido y lograr el acceso al citosol. Se ha informado de la colocalización del péptido TAT internalizado con el marcador de Golgi BODIPY-ceramide, consecuente con su falta de visualización en endosomas tardíos y lisosomas marcados con LysoTracker {Fischer, R-, Kohler, K., Fotin-Mlczek, M. y Brock, R. 2004. A stepwise dissection of the intracellular fate of cationic cell

penetrating peptides. *J. Biol. Chem.* 279, 12625-35).

Estos datos sugieren que los péptidos son capaces de dirigirse al Golgi directamente desde los endosomas tempranos, lo que es consecuente con un péptido potencial de entrada al citosol potencial desde el RE precedido por el transporte retrógrado de los péptidos desde el Golgi. Sin embargo, otros estudios han informado de colocalización de péptidos en estructuras endocíticas tardías ácidas y en liposomas. Se ha informado de dichos resultados para el péptido TAT, octaarginina, la proteína TAT y conjugados de liposomas con el péptido TAT (Al-Taei, S., Penning, N. A., Simpson, J. C., Futaki, S., Takeuchi, T., Nakase, I. y Jones, A. T. 2006. Intracellular Traffic and Fate of Protein Transduction Domains HIV-1 TAT Peptide and Octaarginine. Implications for Their Utilization as Drug Delivery Vectors. *Bioconjugate Chem.* 17, 90-100. Fretz, M. M., Koning, G. A., Mastrobattista, E., Jiskoot, W. y Storm, G. (2004) OVCAR-3 cells internalize TAT-peptide modified liposomes by endocytosis. *Biochim. Biophys. Acta* 1665, 48-56. Vendeville, A., Rayne, F., Bonhoure, A., Bettache, N., Montcourrier, P., and Beaumelle, B. (2004) HIV-1 Tat enters T cells using coated pits before translocating from acidified endosomes and eliciting biological responses. *Mol. Biol. Cell* 15, 2347-60).

Sin embargo, es posible que los PTD puedan explotar varios mecanismos diferentes de entrada y transporte intracelular, dependiendo de varios factores como el tipo de célula, la naturaleza del PTD, la temperatura, la carga, etc.

Descripción detallada de la invención.

La presente invención proporciona péptidos quiméricos caracterizados por tener una estructura primaria que comprende al menos un segmento inhibidor de la activación de la proteasa NS3pro de un virus de la familia Flaviviridae y un segmento penetrador de células, con el que estos péptidos quiméricos son capaces de inhibir o atenuar la infección por un virus de la familia Flaviviridae, teniendo dichos péptidos quiméricos una secuencia peptídica seleccionada de una de las SEC ID N° 1-62 y 65-364

Se describen dos variantes topológicas de péptidos quiméricos que inhiben la infección por Flaviviridae:

[P]-[L₁]-[I]-[L₂]-[T] o [I]-[L₃]-[P]-[L₄]-[T]

Como péptido penetrador [P] se selecciona preferentemente, aunque no se restringe solo a los mismos, péptidos catiónicos con capacidad para transportar moléculas cargo al interior de las células. Como posibles péptidos catiónicos podrían usarse secuencias de penetratina, poliargininas de 7-10 residuos tales como el nonapéptido R9 o el decapéptido R10 y el péptido TAT, aunque podría seleccionarse cualquier secuencia peptídica de entre 10-30 aminoácidos que muestre capacidad penetradora similar a los anteriores. Estos péptidos penetradores catiónicos poseen la capacidad de penetrar al citoplasma de la célula mediante endocitosis, lo que puede involucrar el tránsito a través del RE. Esta propiedad es favorable para la actividad biológica de estos péptidos porque garantiza la localización del péptido en las inmediaciones del RER, el sitio donde se produce la síntesis de la poliproteína precursora y se realiza el procesamiento y constituye la diana de la actividad antivírica de los péptidos.

Alternativamente, también podrían usarse otros péptidos penetradores de células como segmentos [P] tales como péptidos dendriméricos catiónicos o péptidos catiónicos que comprenden aminoácidos D, que son muy resistentes a la degradación proteolítica. Los péptidos catiónicos garantizan además una buena biodistribución in vivo de los péptidos de la presente invención, permitiendo una concentración eficaz favorable en órganos y tejidos infectados por Flaviviridae a niveles superiores en comparación con moléculas más grandes tales como anticuerpos monoclonales. Un ejemplo podría ser el uso de péptidos permeables a la barrera hematoencefálica (BHE) para tratar infecciones que causan encefalitis tales como ETG, VON, VEJ, SLEV y KV. El transporte molecular a través de la barrera hematoencefálica es un problema formidable incluso para fármacos pequeños dirigidos al tratamiento de enfermedades intra-encefálicas (Temsamani, J. y Vidal, P. 2004. The use of Cell-penetrating peptides for drug delivery. *Drug Discov. Today* 9, 1012-1019).

La secuencia inhibidora de la proteasa NS3pro [I] tiene la capacidad de inhibir o modificar la interacción entre las proteínas NS3 y NS2B de flavivirus (o entre NS3 y NS4A en hepacivirus y pestivirus) y, de esta forma afecta al plegamiento correcto de NS3pro necesario para el proceso de activación de la proteasa. En una realización de la presente invención, [I] consta de la secuencia Asp50-Glu62 de la proteína NS2B del VD2, o sus secuencias homologas en otros flavivirus. Esta secuencia contiene la cadena beta 1 de la proteína NS2B, que está en contacto con residuos localizados en el barril beta N-terminal de la proteína NS3pro activa. De esta forma, los péptidos según las topologías descritas en la presente invención compiten con la secuencia nativa de la proteína cofactor NS2B durante el plegamiento de la proteína NS3pro a su conformación activa. Esto conduce a la formación de complejos NS3pro-péptido inactivos, ya que la activación total requiere no sólo un reordenamiento estructural del barril N-terminal, sino también en el barril beta C-terminal dos. La activación de la proteasa necesitaría una unión adicional de la región Glu66-Ile86 de la proteína NS2B al dominio C-terminal de la NS3pro. Adicionalmente, la unión del

segmento [I] sirve de anclaje de los péptidos de la presente invención a la proteína NS3, de tal manera que las extensiones N- o C-terminales de estos péptidos podrían alterar la topografía de la superficie de NS3 e interferir en sus interacciones con otras proteínas víricas y/o del huésped. Dichas interacciones incluyen el reconocimiento de los sustratos y/o otras interacciones relacionadas con la conformación y/o el funcionamiento del complejo de replicación vírico. Un segmento [P] correspondiente a la primera variante topológica es poli-D-arginina, que además de poseer las propiedades de péptidos penetradores de células, es también un inhibidor de la proteasa NS3pro del flavivirus (SHIRYAEV, S.A., RATNIKOV, B.I., CHEKANOV, A. V., SIKORA, S., ROZANOV, D. V., GODZIK, A., WANG, J., SMITH, J.W., HUANG, Z., LINDBERG, I., SAMUEL, M. A., DIAMOND, M. S. y Alex Y. STRONGIN, A. Y., 2006. Cleavage targets and the D-arginine-based inhibitors of the West Nile virus NS3 processing proteinase. *Biochem. J.* 393, 503-511). De esta forma, la unión del segmento/anclaje [I] a NS3pro facilita el acomodo de péptidos poliARG en el sitio de unión de sustrato de la proteasa, bien correspondiente a la misma cadena anclada al péptido (inhibición cis) o bien a una cadena distinta (inhibición trans). De forma análoga, péptidos inhibidores de hepacivirus y pestivirus incorporan como secuencia [I] el segmento correspondiente a la región Thr20-Leu31 de la proteína NS4A (numeración del VHC), que es estructuralmente equivalente a la hebra beta 1 de la proteína NS2B de flavivirus.

Además, para flavivirus, el segmento [I] no se relaciona con ningún segmento específico de la secuencia de NS2B, sino que consiste en una secuencia peptídica con la capacidad de unirse a la proteína NS3pro y estabilizar el barril beta N-terminal en su conformación inactiva. En este caso, la secuencia peptídica está en contacto con el segmento correspondiente a Tyr23-Tyr33 de la proteína NS3pro de VD2, o con la región homóloga correspondiente de otro flavivirus. Adicionalmente, el segmento [I] también hace contactos estructuralmente estabilizantes con residuos de los segmentos Ala1-Gly14 y Ala56-Met59 de la proteína NS3pro. Por lo tanto, estos péptidos promueven su efecto inhibidor interfiriendo con el plegamiento nativo de la proteína NS3, induciendo la ruta de plegamiento que conduce a una conformación inactiva de la proteasa.

Tales secuencias [I] pueden obtenerse mediante procedimientos teóricos y/o procedimientos experimentales que hacen uso de bibliotecas combinatorias. En caso de diseño mediante procedimientos teóricos, puede usarse el uso de uno o varios procedimientos de modelo por ordenador y el uso de modelos de estructura tridimensional de la proteína NS3pro en su conformación inactiva. Haciendo uso del (o los) procedimiento(s) de modelo por ordenador y usando las coordenadas espaciales del modelo estructural tridimensional de la proteína NS3pro inactiva, es posible el modelo de una cadena principal polipeptídica en una conformación extendida, que forma una hebra beta antiparalela con el segmento correspondiente a la hebra beta A1 del barril beta N-terminal. Adicionalmente también es posible el modelo de las cadenas laterales de la cadena polipeptídica, de tal manera que la identidad química de estas cadenas laterales y su conformación impliquen contactos atómicos favorables energéticamente. Esto implica la exploración por ordenador combinada de la secuencia y del espacio conformacional del péptido, del espacio de los rotámeros de cadenas laterales del péptido y también la selección de las variantes peptídicas más favorables según un registro energético de los modelos obtenidos, lo que indica una mayor afinidad potencial de la interacción péptido-proteína.

Las coordenadas correspondientes a los modelos estructurales de NS3pro inactivos podrían provenir de datos experimentales obtenidos por procedimientos de difracción de rayos-x y/o RMN o mediante el uso de modelos obtenidos por procedimientos de modelo por ordenador. En el caso del VD2, las coordenadas podrían ser las contenidas en el archivo 1 BEF de la base de datos Protein Data Bank (PDB). Para otros flavivirus, es posible la obtención de modelos tridimensionales por procedimientos de modelo por homología.

En la presente invención describimos la secuencia [I]: **QWPALPKIEAQDG**, que se diseñó según [I] la segunda topología descrita en la presente invención. La figura 1 D muestra un modelo por ordenador de la estructura tridimensional de complejo NS3pro-[I] de esta realización. Según este modelo, el segmento [I] adopta una estructura de hebra beta extendida asociada al segmento Gly29-Y33 de NS3pro (numeración de VD2).

Adicionalmente, bibliotecas combinatorias de péptidos sintéticos o representados en fagos podrían usarse con el fin de obtener secuencias [I] con propiedades similares a los péptidos de la segunda topología descrita en el presente documento. En este caso, la proteína NS3pro recombinante se usa como diana para la selección de ligandos.

Además, se describe un segmento [I] que consiste en la secuencia Ser70-Gly82 de la proteína NS2B del VD2, o sus secuencias homólogas en otros flavivirus. Esta secuencia contiene las hebras beta 3 y 4 de la proteína NS2B, que está en contacto y forma parte de la proteasa NS3pro activa. De esta forma, péptidos de acuerdo a las topologías descritas en el presente documento compiten con el segmento correspondiente de la proteína cofactor NS2B durante el plegamiento de la proteína NS3 a su conformación activa e impide el procesamiento proteolítico en la unión NS2B-NS3. Esto conduce a la formación de complejos NS3pro-péptido inactivos, ya que estos péptidos interfieren con la configuración correcta del sitio de unión del sustrato, en particular el sitio P2, que es esencial en la actividad catalítica de la enzima.

Adicionalmente, la unión del segmento [I] que corresponde a péptidos de la presente invención sirve como anclaje a

la proteína NS3, de tal manera que la extensión N- o C-terminal de los péptidos podría modificar la topografía de la superficie de NS3 e interferir con las interacciones de esta proteína con otras proteínas víricas y/o del huésped.

Además, el segmento [I] de 10 péptidos de la tabla 1 consta de la secuencia Ser70-Ile86 de la proteína NS2B del VD2, o sus secuencias homólogas de otros flavivirus. Esta región incluye, además de las hebras beta 3 y 4, también la hebra beta 5 de NS2B. En este caso, los péptidos correspondientes a la primera variante topológica incluyen una extensión C-terminal que comprende un segmento [L2] de 3 ó 4 residuos y un segmento [T] que consta de un tripéptido XRR, con un grupo carboxílico C-terminal. Las secuencias de estos péptidos son consecuentes con su unión a la proteína NS3 adoptando su conformación activa, la hebra beta 5 y el bucle entre las hebras 4 y 5 garantiza la formación correcta del sitio P2.

Además, la unión del segmento [I] facilita los cambios estructurales en el barril beta C-terminal que son necesarios para la activación, tales como el cambio de orientación de la horquilla beta E2b-F2, que permite la alineación de residuos importantes implicados en el reconocimiento del sustrato tales como Gly151, Gly153 y Tyr161. Sin embargo, el complejo formado es inactivo, debido a que el segmento [L2] sirve como enlazante estabilizante permitiendo la unión del segmento [T] al sitio de unión del sustrato, con el dipéptido RR ocupando las posiciones S1 y S2. De este modo, el sitio activo de la proteasa se bloquea con el péptido.

Los segmentos [L1], [L2], [L3] y [L4] de la presente invención son secuencias enlazadoras de 0-6 residuos, que conectan los segmentos [P], [I] y [T], dependiendo de la variante topológica. Estos segmentos enlazadores contienen principalmente aminoácidos pequeños y/o polares (Gly, Ser, beta-Ala), que le proporcionan flexibilidad. Estos segmentos enlazadores también pueden constar de secuencias capaces de interactuar favorablemente con residuos de la proteína NS3pro, aportando un efecto estabilizador adicional a los péptidos de la presente invención.

Los segmentos [T] son secuencias entre 0 y 10 aminoácidos ubicados en el extremo C-terminal. En una realización, el segmento [T] es una señal de retención en el RE, tal como la secuencia KDEL. La adición de esta señal, facilita el tráfico de los péptidos hacia el RE mediante transporte retrógrado. El aumento de la concentración de los péptidos en el RE contribuye al aumento del transporte de los péptidos al citosol. Esto da como resultado un aumento de la concentración eficaz de péptidos en las inmediaciones del RE, donde tiene lugar la síntesis de la poliproteína vírica y en particular la síntesis de la proteína NS3pro.

La incorporación de la señal KDEL a la secuencia peptídica es compatible con la presencia de péptidos penetradores de células catiónicas como segmentos [P], ya que el transporte retrógrado a través del RE es una vía putativa de penetración en el citosol. Esta vía de penetración involucra el tráfico de péptidos desde endosomas tempranos al RE a través de la red trans-Golgi (TGN). La secuencia KDEL interactúa con el receptor de KDEL presente en la TGN que transporta al péptido hasta el RE donde es descargado.

El transporte de péptidos desde el lumen del RE al citosol es un proceso eficaz que tiene lugar a través de los canales presentes en la membrana del RE formados por la proteína Sec61 del complejo del translocon. Este modo de penetración al citosol es explotado por toxinas bacterianas tales como la toxina del cólera, Ricina y la exotoxina A de Pseudomona, etc.

Uso de un segmento basado en la horquilla FG como péptido penetrador de células. Efecto de inhibición de este segmento sobre la entrada del VD en la célula.

Un aspecto novedoso de la presente invención es que los péptidos quiméricos descritos poseen una estructura modular que combina segmentos o módulos con diferentes funciones: un segmento de actividad antivírica, un segmento penetrador de células, señales de tráfico y señales de localización intracelular, señales de lipidación, y otras. De esta manera explotamos la capacidad de los péptidos de 20-30 aminoácidos para incorporar en la secuencia gran variedad de información que permita maximizar la actividad funcional de los péptidos en células e in vivo. Con este objetivo hemos incorporado también al diseño el uso de módulos bi- o poli-funcionales.

La actividad antiviral de los péptidos de la presente invención está basada principalmente en la inhibición del proceso de activación de la proteasa NS3. Los segmentos o módulos [I] descritos como inhibidores del proceso de activación de la proteasa vírica tienen la capacidad de unirse a la proteína NS3pro y de bloquear la interacción entre esta proteína y la proteína vírica NS2B de flavivirus (NS4A en hepacivirus), que es necesaria para la activación de la proteasa. Sin embargo, la presencia de este segmento no garantiza que los péptidos sean capaces de bloquear la infección vírica in vitro e in vivo. De este modo, en el ejemplo 3 mostramos que el segmento Ser70-Gly82 correspondiente al virus VD2 es capaz de inhibir la infección vírica in vitro sólo si está presente en la misma cadena polipeptídica junto con un péptido penetrador de células. Para inhibir la infección vírica, los péptidos de la presente invención necesitan penetrar en las células, acceder al citosol y unirse a la proteína NS3pro, cuyo plegamiento tiene lugar en la cara citosólica de la membrana del RE.

En una realización de la presente invención, se usa como segmento penetrador la secuencia correspondiente a la

horquilla beta FG del dominio III del virus dengue 1-4. Mostramos que segmentos basados en estas secuencias son capaces de facilitar la penetración a las células de diferentes cargos peptídicos. Previamente hemos demostrado que los péptidos cíclicos basados en la secuencia de la horquilla beta FG de los virus dengue 1 y 2 interactúan con el receptor celular LRP 1 (solicitud de patente: Methods and molecules for the prevention and treatment of infection with flaviviruses. CU 2006-0091. Huerta V, China G, Fleitas N, Martín AM, Sarria M., Guirola O, Toledo PG, Sánchez A, Besada VA, Reyes O, Garay HE, Cabrales A, Musacchio A, Padrón GR, González LJ).

Se sabe que el receptor LRP1 interactúa con, e internaliza en las células, aproximadamente 30 ligandos naturales; entre ellos la exotoxina de pertusis (Herz J., Strickland DK. (2001) LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. J Clin Invest. 108:779-84. Kounnas MZ Morris RE, Thompson MR., FitzGerald DJ., Strickland DK., Saelinger CB, 1992. The alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein binds and internalizes Pseudomonas exotoxin A. J Biol Chem 267:12420-12423). Este receptor se expresa en casi la totalidad de tipos celulares, tejidos y órganos. El VD también tiene la capacidad de infectar muchas líneas celulares y órganos, por lo que el uso de péptidos que contienen un segmento penetrador de células basado en la secuencia de la horquilla beta FG es muy favorable para lograr una internalización eficaz en las células susceptibles de infección. La expresión de LRP1 es alta en el hígado y en el cerebro, que son órganos dianas principales de enfermedades causadas por Flaviviridae. Por ejemplo, los virus de los complejos del VETG y VEJ causan encefalitis, mientras el VFA es principalmente vicerotrópico y causa hepatitis. Por la misma razón, el segmento sería también eficaz contra HCV, presente en los péptidos anti-VHC descritos en la presente invención.

En el caso particular de los péptidos quiméricos descritos en la presente como inhibidores de la infección por dengue, los módulos basados en la horquilla beta FG poseen un carácter bifuncional. Además del papel como segmento penetrador de células ya descrito, este segmento presenta también actividad antivírica por sí mismo contra el VD. Previamente se ha demostrado que los péptidos basados en la horquilla beta FG inhiben la entrada productora de infección del virus de dengue a la célula por un mecanismo que implica una etapa que tiene lugar después de la adsorción del virus a la membrana plasmática (solicitud de patente: Methods and molecules for the prevention and treatment of infection with flaviviruses. CU 2006-0091. Huerta V, China G, Fleitas N, Martín AM, Sarria M., Guirola O, Toledo PG, Sánchez A, Besada VA, Reyes O, Garay HE, Cabrales A, Musacchio A, Padrón GR, González LJ). Estos péptidos son muy eficaces inhibiendo la infección vírica cuando están presentes en solución en el momento de entrada del virus a las células. Además, tal como se muestra en el ejemplo 2, los péptidos de la presente invención, que no poseen un segmento penetrador de células basado en la horquilla FG y cuyo efecto antivírico se basa únicamente en sus módulos de inhibición de la proteasa NS3, son menos eficaces si se administran al medio al mismo tiempo que el virus. Estos péptidos (que carecen de segmento horquilla FG) muestran su máximo de actividad antivírica si se preincuban con las células antes de la adición del virus, lo que es consecuente con un mecanismo de inhibición de infección que requiere penetración a las células y una localización intracelular eficaz para inhibir la activación de la proteasa NS3.

Por lo tanto, un elemento novedoso de la presente invención consiste en la combinación de un inhibidor de la entrada en la célula (que también es un péptido penetrador de células) y un segmento de inhibición de la activación de la proteasa vírica.

Por lo tanto, estos péptidos quiméricos poseen un perfil de actividad biológica que es más favorable en comparación con los péptidos que se basan en sólo uno de estos segmentos, considerando la relación entre los momentos de adición del péptido con respecto al inicio de la infección vírica.

Penetración de células y destino intracelular. Lipidación N-terminal y retención en el RE.

La presente invención se refiere también a la lipidación de los péptidos quiméricos antivirales previamente descritos. La lipidación mencionada en el presente documento consiste típicamente en la miristoilación o palmitoilación en los extremos N-terminales de péptidos. En el presente documento de patente, como miristoilación entendemos la modificación química de los péptidos mediante la unión covalente del ácido mirístico $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}_2\text{H}$ al grupo N-terminal de los péptidos mediante un enlace amídico, dando como resultado la estructura química $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}_2\text{-NH-P}$, en la que P es la secuencia de aminoácidos del péptido miristoilado. De forma similar, la palmitoilación da como resultado la adición del ácido palmítico $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$. Como lipidación también entendemos en el presente documento la unión covalente de la cadena lipídica a la cadena lateral de residuos de aminoácidos SER y/o TYR añadidos como extensiones N-terminales de los péptidos. Para ejercer su actividad antivírica, que está basada principalmente en la inhibición de la activación de la proteasa NS3, los péptidos de la presente invención necesitan traspasar varias barreras biológicas que consisten en diversos sistemas de membranas de la célula.

Estos péptidos necesitan transitar desde el espacio extracelular hasta su destino final óptimo para el efecto antivírico, la cara citosólica del RE. En general, la lipidación aumenta la lipofilidad de los péptidos, lo que es una propiedad favorable con respecto a la interacción con las membranas biológicas. En la presente invención hemos combinado de manera original la lipidación con la adición de algunas señales de tráfico y localización celular

(secuencias) que potencian la actividad biológica de los péptidos. Por lo tanto, este diseño está dirigido a aumentar la eficacia de varias etapas necesarias para la manifestación de la actividad antivírica en las células: adsorción en la membrana plasmática, penetración a las células, tráfico intracelular/transporte retrógrado, localización intracelular en la membrana del RE y la interacción con la proteína NS3pro.

5 La elección de la naturaleza química de(los) lípido(s) adecuado(s) para la lipiación de los péptidos no es trivial. Una premisa del diseño de los péptidos quiméricos consiste en seleccionar lípido(s) específico(s) para su conjunción química a los péptidos, de tal modo que esta modificación química afecte favorablemente las propiedades físico-químicas y funcionales de los mismos, con relación a las diferentes procesos involucrados en su acción antiviral: unión a la membrana plasmática, penetración a la célula/endocitosis, tráfico intracelular/transporte retrógrado, transporte al citosol, unión a la proteína NS3pro. Durante este proceso los péptidos deberían interactuar con membranas de diferentes propiedades biofísicas y participar en el transporte entre diferentes compartimientos intracelulares. Un lípido óptimo con respecto a una de las etapas individuales podría ser perjudicial con respecto a otras etapas y, por lo tanto, no sería indicado para la lipiación de los péptidos antivirales de la presente invención. Por ejemplo, considerando la interacción con la membrana del RE, los glicerolípidos monosaturados son potencialmente favorables. Estos lípidos son comunes en esta membrana (Keenan T.W. y Morrea, DJ. Phospholipid class and fatty acid composition of Golgi apparatus isolated from rat liver and comparison with other cell fractions. *Biochemistry* 9: 19-25, 1970), que se caracteriza por su mayor fluidez y menor espesor que la membrana plasmática rica en esfingolípidos, esteroles y fosfolípidos disaturados. Por tanto un lípido insaturado de cadena relativamente corta que sería adecuado para su inserción en la membrana del RE, no sería favorable en la membrana plasmática. Esta clase de lípidos se localizaría preferentemente en los dominios de la membrana plasmática más fluidos, segregados de los dominios ricos en esfingolípidos y colesterol como las balsas lipídicas, que están involucrados en la endocitosis. Varios análisis previos del enrutamiento endocítico de análogos lipídicos que difieren en la naturaleza de la cola hidrófoba han mostrado que lípidos insaturados de cola corta, después de ser endocitados, son reciclados eficazmente a la membrana plasmática a través del compartimiento endocítico de reciclado (ERC) y que lípidos saturados largos son enrutados a través de la ruta endocítica hacia endosomas tardíos y lisosomas (Mukherjee, S., Soe, T. T y Maxfield, F. R. 1999. *J. Cell Biol*, 144, 1271-1284; Koval, M. y R.E. Pagano, 1989. *J. Cell Biol.* 108:2169-2181; Mayor, S., J. F. Presley y F.R. Maxfield, 1993. *J. Cell Biol.* 121:1257-1269; Sandhoff, K. y A. Klein., 1994. *FEBS Lett.* 346:103-107).

Estudios previos han informado de ejemplos de miristoilación de péptidos que facilita la penetración a las células y la actividad biológica de péptidos sobre sus dianas intracelulares correspondientes (P. J. Bergman, K.R. Gravitt, CA. O'Brian, An N-myristoylated protein kinase C-alpha pseudosubstrate peptide that functions as a multidrug resistance reversal agent in human breast cancer cells is not a P-glycoprotein substrate, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 40 (1997) 453-456. B. R. Kelemen, K. Hsiao, S. A. Goueli, Selective in vivo inhibition of mitogen-activated protein kinase activation using cell-permeable peptides, *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 8741-8748. T. Eichholtz, D. B. de Bont, J. de Widt, R. M. Liskamp, H. L. Ploegh, A myristoylated pseudosubstrate peptide, a novel protein kinase C inhibitor, *J. Biol. Chem.* 268 (1993) 1982-1986).

Sin embargo, la miristoilación no garantiza por si misma la penetración de péptidos a las células. De hecho, existen ejemplos de péptidos miristoilados que no penetran a las células y se ha postulado que la penetración depende también de la naturaleza del péptido, siendo favorables propiedades que tengan una carga total positiva y una distribución homogénea de residuos básicos entre residuos ácidos e hidrófobos (Carrigan, CN. , Imperiali, B. 2005, *Anal. Biochem.* 341 290-298).

Las primeras etapas en la interacción de péptidos de la presente invención con células son la adhesión a la membrana plasmática y/o la unión a moléculas presentes en la membrana. La adición de grupos miristoílo o palmitoílo incrementa la lipofilicidad de péptidos de la presente invención, facilitando la unión de los péptidos a la membrana plasmática. Además de la presencia del lípido, los péptidos de la presente invención contienen secuencias de péptidos penetradores en las células que interactúan con moléculas presentes en la membrana. Un ejemplo es el caso de péptidos penetradores de células catiónicos que interactúan con glucosaminoglicanos, en particular con heparan sulfatos similares a heparina.

Se ha demostrado que la unión a heparan sulfatos es esencial para la penetración a células. Los péptidos catiónicos pueden también interactuar con otras moléculas cargadas negativamente de la membrana plasmática tales como lípidos aniónicos y proteínas. De forma similar, otros péptidos que interactúan con receptores celulares endocíticos pueden servir de vehículos o péptidos penetradores de células que facilitan la entrada a las células del cargo. La lipiación de péptidos de la presente invención, por lo tanto, aumenta la afinidad de unión a la membrana plasmática proporcionando un sitio de anclaje adicional.

En general, las proteínas miristoiladas que contienen una agrupación de residuos básicos yuxtapuesta a una señal de miristoilación interactúan favorablemente con membranas ricas en colesterol y esfingolípidos (McCabe, J. B. y Berthiaume, L.G. (1999). Functional roles for fatty acylated amino-terminal domains in subcellular localization. *Mol.*

Biol. Cell 10, 3771-3786. McCabe, J. B. y Berthiaume, L.G. (2001). N-Terminal Protein Acylation Confers Localization to Cholesterol, Sphingolipid-enriched Membranes But Not to Lipid Rafts/Caveolae. *Mol. Biol. Cell* 12, 3601-3617) que son componentes de las balsas lipídicas de las membranas celulares involucradas en los procesos de endocitosis y en el enrutamiento de proteínas hacia los diferentes organelos y membranas específicas de las células (JOOST C. M. HOLTHUIS, THOMAS POMORSKI, RENE J. RAGGERS, Sprong HEIN AND GERRIT VAN MEER. 2001. The Organizing Potential of Sphingolipids in Intracellular Membrane Transpon. *Physiol. Rev.* 81, 1689-1723. Simons, K. e Ikonen, E. 1997. Functional rafts in cell membranes. *Nature*, 387: 569-572). Por lo tanto, la miristoilación es favorable para la capacidad de penetración a las células de los péptidos de la presente invención y en particular de los péptidos que contienen péptidos penetradores de células catiónicos y/o poliargininas como señales de retención en la cara citosólica de la membrana del RE. De hecho, se ha demostrado que péptidos lipidados que contienen determinada carga positiva pueden penetrar en las células (Carrigan, C. N., Imperiali, B. 2005, *Anal. Biochem.* 341 290-298).

Microdominios especializados de la membrana resistentes a detergentes (DRM) ricos en glicoesfingolipidos y colesterol parecen ser esenciales para la internalización a las células de varias toxinas bacterianas (toxina del cólera, Ricin, toxina Shiga, etc.) y moléculas asociadas a estos DRM como el gangliósido GM1 y el esfingolípido Gb3 son receptores de algunas de estas toxinas que penetran en las células mediante endocitosis (Spangler, B. D. (1992) *Microbiol. Rev.* 56, 622-647. Fujinaga Y, Wolf AA, Rodighiero C, Wheeler TE, Tsai B, Alien L., Jobling MG., Rapoport TA, Holmes RK, Lencer WI. 2003. Gangliosides that associate with lipid rafts mediate transport of cholera and related toxins from the plasma membrane to endoplasmic reticulum. *Mol Biol Cell* 14: 4783-4793. Falguieres T, Mallard F, Barón C., Hanau D, Lingwood C., Goud B, Salamero J., Johannes L 2001. Targeting of Shiga toxin B-subunit to retrograde transport route in association with detergent-resistant membranes. *Mol Biol Cell* 12: 2453-2468). Estas toxinas ejercen su actividad en el citosol después de pasar un proceso de transporte retrógrado que involucra el tráfico desde los endosomas hasta el RE, bien directamente o bien pasando por el TGN (Sandvig K, van Deurs B. 2002. Membrane traffic exploited by protein toxins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 18: 1-24). También mediante transporte retrógrado, estas toxinas pasan después del RE al citosol y aparentemente haciendo uso del mecanismo de degradación asociada al RE, ERAD (Lord, J. M. y Roberts, L. M. (1998) *J. Cell Biol.* 140, 733-736. Lord, J. M., Deeks, E., Marsden, C. J., Moore, K., Pateman, C, Smith, D. C., Spooner, R. A., Watson, P. y Roberts, L M. (2003) *Biochem. Soc. Trans.*31, 1260-1262. AbuJarour, RJ. , Dalal, S., Hanson, P.I. y Draper, R. K. 2005. *J. Biol. Chem.* 280, 15865-15871). Por lo tanto, la colocalización de los péptidos lipidados de la presente invención en dominios de la membrana ricos en esfingolípido sería consecuente con la su capacidad potencial para explotar un mecanismo de penetración en las células basado en el transporte retrógrado dependiente de lípidos mencionado anteriormente usado por toxinas bacterianas.

En otra realización de la presente invención, los péptidos diseñados usan como péptido penetrador de células la horquilla FG del dominio III de la proteína de la envoltura del VD3, o los péptidos homólogos de los serotipos 1, 2 y 4. Previamente, se ha demostrado que estos péptidos se unen al receptor celular LRP1 (solicitud de patente: Methods and molecules for the prevention and treatment of infection with flaviviruses. CU 2006-0091. Huerta V., China G, Fleitas N, Martín AM, Sarria M, Guirola O, Toledo PG, Sánchez A., Besada VA, Reyes O, Garay HE., Cabrales A, Musacchio A., Padrón GR, González LJ). El receptor LRP1 es capaz de interactuar e internalizar en células aproximadamente 30 ligandos naturales, incluidos exotoxina de pertusis, PTx {Herz J, Strickland DK. (2001) LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J Clin Invest.* 108:779-84. Kounnas MZ, Morris RE, Thompson MR, FitzGerald DJ, Strickland DK., Saelinger CB. The alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein binds and internalizes Pseudomonas exotoxin A. *J Biol Chem* 1992;267:12420-12423).

En la presente invención hemos demostrado que péptidos correspondientes a la horquilla beta FG son capaces de mediar la entrada a las células de cargos peptídicos. La lipidación (miristoilación o palmitoilación) de estos péptidos que contienen la horquilla FG aumentaría la afinidad eficaz por su receptor celular, potenciando la partición de los péptidos en la membrana lipídica. Esta lipidación de péptidos también es consecuente con un aumento del potencial de penetración a las células de los péptidos mediante endocitosis mediada por el receptor LRP1.

Otra posibilidad es que estos péptidos penetren en las células de manera similar a la PTx. Esta toxina es capaz de acceder al citosol mediante el transporte retrógrado desde los endosomas, pasando sucesivamente a través del TGN, el RE y después al citosol. La PTx tiene la capacidad de explotar al menos dos rutas de transporte retrógrado mediadas por la interacción con el LRP1 (Smith, D. C, Spooner, R. A., Watson, P. D., Murray, J. L, Hodge, T. W., Amessou, M., Johannes, L, Lord, J. M. y Roberts, L. M., 2006. Internalized Pseudomonas Exotoxin A can Exploit Multiple Pathways to Reach the Endoplasmic Reticulum. *Traffic*, 7: 379-393). La ruta dependiente de lípidos parece estar relacionada con la localización de un 20 % de moléculas de LRP1 en balsas lipídicas de la membrana plasmática. Los péptidos de la presente invención, que están lipidados y tienen la capacidad de interactuar con LRP1 pueden explotar potencialmente más eficazmente la ruta dependiente de lípidos, en particular los que incluyen un agrupamiento básico de poliargininas (añadido como señal de retención en el RE) tienen una composición

favorable para localizarse en dominios ricos en colesterol y esfingolípidos de membrana adyacentes a las balsas.

Otra realización de la presente invención consiste en péptidos que tienen la señal KDEL en el extremo C-terminal. Estos péptidos se sintetizan con un extremo carboxílico C-terminal con el fin de funcionarizar la señal KDEL de retención en el lumen del RE (Teasdale, R. D. y Jackson, M. R., 1996. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 12, 27-54). La adición de esta señal a las secuencias peptídicas contribuye favorablemente a su transporte retrógrado desde el Golgi hasta el RE y a la retención posterior en el lumen del RE. De esta manera, esta señal contribuye a la penetración al citosol de los péptidos que usen, al menos parcialmente, la ruta de transporte retrógrado. Una mayor eficacia en el proceso de penetración provoca una mayor concentración citosólica de los péptidos y, por lo tanto, una mayor actividad de bloqueo de la activación de la proteasa NS3. En el ejemplo 3 hemos demostrado que la adición de la señal KDEL a péptidos de la presente invención puede provocar un aumento en la actividad antivírica de los péptidos. La adición de la señal KDEL es válida para péptidos de la presente invención que tengan o no lípidos en sus extremos N-terminales. Esto es consecuente con el hecho de que esta señal se encuentra en proteínas del RE tanto solubles como de membrana tipo II. Los péptidos lipidados de la presente invención adoptarían en el lumen del RE una topología similar a las proteínas de membrana de tipo II.

En el caso de péptidos de la presente invención que tengan un segmento penetrador de células relacionado con la horquilla FG, la adición de la señal KDEL proporciona a estos péptidos la capacidad adicional de interferir con el transporte anterógrado del receptor LRP1 y, por lo tanto, provocar una disminución de sus niveles de expresión del receptor en la membrana plasmática. Por lo tanto, la combinación de estas secuencias/señales tiene un efecto indirecto negativo sobre la entrada del virus a las células que reduce la expresión del receptor en la membrana plasmática, y este efecto es adicional al efecto directo previamente descrito de péptidos basados en la horquilla beta FG que bloquean la entrada a las células del virus. Evidencias previas indican que péptidos basados en la horquilla FG favorecen la interacción de LRP1 con su proteína asociada al receptor de chaperona RAP (solicitud de patente). Esto significa que estos péptidos son capaces de interactuar con el LRP1 intracelular, presente en la ruta exocítica durante su tránsito a la membrana plasmática. Como estos péptidos contienen también la señal KDEL, los complejos intracelulares péptido-LRP1 y/o péptido-LRP1-(RAP) pueden interactuar con el receptor KDEL y, de esta manera, son enrutados desde el Golgi hasta el RE, afectando al transporte del LRP1 a la membrana plasmática y, por lo tanto, afectando indirectamente al proceso de entrada a las células mediada por LRP1 del virus del dengue.

Una propiedad común de los péptidos de la presente invención es que muestran actividad antiviral basada en la inhibición de la activación de la proteasa NS3. La inhibición de la activación se logra bloqueando específicamente la interacción de la proteína NS2B (NS4A en hepacivirus) con el dominio NS3pro, siendo esta interacción necesaria para el plegamiento correcto y la actividad total de la proteasa.

El plegamiento proteico y la activación de la proteasa NS3, y también el plegamiento y procesamiento de la proteína del núcleo y el resto de las proteínas no estructurales, tiene lugar en la cara citosólica de la membrana del RE. Por lo tanto, una manera de potenciar la actividad antiviral de los péptidos de la presente invención consiste en aumentar su localización intracelular en la membrana del RE. Con este objetivo, los péptidos podrían ser lipidados químicamente (ejemplo: miristoilados o palmitoilados) en el extremo N-terminal. Los péptidos lipidados tienen la capacidad de interactuar favorablemente con las membranas lipídicas. La mejor asociación de los péptidos lipidados con la membrana del RE (favorecida por el resto lipídico) incrementa la afinidad aparente eficaz de la interacción entre los péptidos y la proteína NS3pro, un efecto relacionado con los factores siguientes: 1) aumento de la concentración local de los péptidos, 2) la interacción bimolecular tiene lugar en dos dimensiones (el plano de la membrana) y 3) la rápida difusión lateral de los péptidos lipidados en la membrana. Además, los péptidos lipidados en su extremo N-terminal cuando se asocian a la cara citosólica de la membrana del RE simulan topológicamente proteínas de membrana de tipo I, adquiriendo de este modo no sólo una localización correcta sino también una orientación con respecto a la membrana que es similar a la proteína vírica NS2B (NS4A en hepacivirus).

En general, en ausencia de señales adicionales como la palmitoilación y/o agrupamientos básicos, la miristoilación de las proteínas citosólicas induce una localización de estas proteínas principalmente en la membrana del RE (McCabe, J. B. y Berthiaume, L. G. (1999). *Functional roles for fatty acylated amino-terminal domains in subcellular localization.* *Mol. Biol. Cell* 10, 3771-3786). La asociación del miristato de por sí con la membrana no es suficiente fuerte y no garantiza la retención total de los péptidos en la membrana del RE. Sin embargo, la membrana del RE constituye el 60 % de las membranas intracelulares, lo que garantiza una concentración eficaz de los péptidos con respecto al resto de las membranas. Cuando además de las miristoilación también hay presencia de un agrupamiento básico, las proteínas citosólicas se localizan principalmente en la cara interna de la membrana plasmática y en los endosomas.

Varios péptidos de la presente invención contienen segmentos catiónicos como péptidos penetradores de células que garantizan además una interacción favorable con moléculas cargadas negativamente de la cara externa de la membrana plasmática. Algunos péptidos catiónicos de la presente invención contienen agrupaciones de argininas como segmentos catiónicos que también constituyen señales de retención/redirección del RE (Teasdale, R. D. y

Jackson, M. R. (1996) *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 12, 27-54. Zerangue, N., Schwappach, B., Jan, Y. N. & Jan, L. Y. (1999) *Neuron* 22, 537-548. Schutze, M. P., Peterson, P. A. & Jackson, M. R. (1994) *EMBO J.* 13, 1696-1705). Estos péptidos se han diseñado con el objetivo de lograr ambas propiedades simultáneamente: una penetración eficaz y una localización intracelular principalmente en la cara citosólica de la membrana del RE. Las señales de tráfico al RE basadas en argininas son altamente eficaces y tienen un papel importante en el mecanismo de control de calidad de las proteínas de membrana (Chang, X. B., Cui, L., Hou, Y. X., Jensen, T. J., Aleksandrov, A. A., Mengos, A. y Riordan, J. R. (1999) *Mol. Cell* 4, 137-142. Margeta-Mitrovic, M., Jan, Y. N. y Jan, L. Y. (2000) *Neuron* 27, 97-106).

A diferencia de las señales de dilisina, que están restringidas al extremo C-terminal de las proteínas de membrana tipo I, las señales basadas en argininas se encuentran en muchas posiciones de la secuencia de proteínas de membranas, incluidos los extremos N-terminal y C-terminal y también bucles intracelulares localizados en la cara citosólica. Esta versatilidad de las señales de retención basadas en argininas se ha explotado en la presente invención con el fin de diseñar péptidos que combinen las mismas con la señal KDEL en el extremo C-terminal. De este modo, algunos péptidos lipidados de la presente invención que contienen estas señales entran en las células y transitan hacia el citosol mediante transporte retrógrado, estando favorecidos por la señal KDEL durante su tránsito al RE y posteriormente son retenidos en la cara citosólica de la membrana del RE favorecidos por la señal basada en argininas.

En una realización de la presente invención hemos incluido el diseño de secuencias de péptidos lipidados cuya secuencia contiene dos señales putativas consecutivas de retención en la cara citosólica de la membrana del RE. La secuencia resultante es LRRRRLRRRRL, que corresponde a dos secuencias consecutivas LRRRRL solapadas en un residuo Leu central. La secuencia de cuatro argininas consecutivas precedidas por un residuo hidrófobo es típica de secuencias de retención en el RE (Zerangue, N., Malan, M.J., Fried, S. R., Dazin, P.F., Jan, Y.M., Jan, L. Y. y Schwappach, B. 2001. *PNAS*, 98: 2431-2436). A este respecto, uno de los aspectos novedosos de la presente invención es que las secuencias resultantes poseen la dualidad de ser una señal eficaz de retención en el RE y también un péptido penetrador de células. La propiedad de penetrar a las células de la secuencia resultante está proporcionada por los ocho residuos de arginina, que es similar a las secuencias de poliargininas, PTD catiónicos muy eficaces.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS.

Figura.1: Diseño de péptidos inhibidores de la activación de la proteasa NS3pro. A: Alineamiento múltiple de secuencias de la proteína NS2B de flavivirus. Los segmentos inhibidores de la activación descritos en el presente documento se resaltan con flechas dobles, la flecha gris clara (oscura) corresponde al segmento inhibidor que se une al dominio barril beta N-terminal (C-terminal) de la proteasa NS3pro. B: Modelo de la estructura tridimensional del complejo NS2B-NS3pro de flavivirus. Se resaltan el segmento D₅₀-E₆₂ de NS2B del VD2 unido al dominio barril beta N-terminal y el segmento S₇₀-G₈₂ de NS2B del VD2 unido al dominio C-terminal. C: Segmentos inhibidores de la activación de NS3pro D₅₀-E₆₂ y S₇₀-I₈₆-GGGRR. La extensión C-terminal de este último péptido se une al sitio activo de la proteasa, bloqueando la interacción de la proteasa con sus sustratos. D: Modelo del complejo formado por NS3pro en su conformación inactiva (estructura de la proteína en ausencia de NS2B) y un péptido diseñado por ordenador de la presente invención.

Figura. 2: Ensayo de inhibición de la infección por el virus dengue 2 en células Vero. A: Porcentaje de reducción del número de placas debido a la presencia del péptido NS2Bden2+TAT con y sin preincubación antes de la adición del virus a las células; B: Ensayo de actividad antivírica de los péptidos TAT y NS2Bden2+TAT, a diferentes concentraciones, con (pre) o sin preincubación (no pre).

Figura 3: Efecto del tiempo de incubación sobre la actividad antivírica del péptido NS2Bden2+TAT. PX1: péptido control negativo no relacionado (péptido TAT fusionado a una secuencia no relacionada); P10: péptido NS2Bden2+TAT (TAT fusionado a un péptido de NS2B del VD, péptido N° 1 de la tabla 1). Los tiempos de preincubación ensayados fueron de 0, 30, 60 y 180 minutos.

Figura 4: Papel de la internalización en la actividad antivírica del péptido NS2Bden2+TAT. A: Después de la preincubación con los péptidos, éstos permanecen en el medio al añadirse el virus a las células. B: Los péptidos se retiran del medio mediante varios lavados antes de añadirse el virus a las células. pNR+TAT: péptido N° 18 de la tabla 1. El péptido pNR+TAT es un control negativo del experimento. Su estructura primaria es análoga al péptido NS2Bden2+TAT, el segmento [I] posee una composición aminoacídica idéntica al péptido NS2Bden2+TAT, pero la secuencia fue permutada (péptido 18 de la tabla 1).

Figura 5: Efecto de la identidad del péptido penetrador y la señal de retención en RE en la actividad antivírica de los péptidos. NS2Bden2+TAT: péptido 1 de la tabla 1; NS2Bden2+pP2: péptido 2 de la tabla 1, el segmento penetrador de células es la secuencia de penetratina; NS2Bden2+pRR: péptido 3 de la tabla 1, con decaarginina como péptido penetrador de células; NS2Bden2+TAT+KDEL: péptido 4 de la tabla 1; pNR+TAT: péptido 18 de la tabla 1, control

negativo; NS2Bden2: segmento [I] del péptido NS2Bden2+TAT.

Figura 6: Efecto antivírico de péptidos contra serotipos homólogos y heterólogos. La actividad antivírica de los péptidos se analizó mediante la reducción del número de placas víricas, en presencia de virus VD1 (A), VD3 (B) y VD2 (C). Rosseta: péptido de unión al dominio N-terminal de NS3pro de VD2 diseñado por ordenador (péptido 5 de la tabla 1); NS2Bden2+poliR: péptido 3 de la tabla 1, con decaarginina como péptido penetrador de células; NS2Bden2+TAT: péptido 1 de la tabla 1; NS2Bden1+TAT: péptido 6 de la tabla 1; NS2Bpermutado+TAT: péptido 18 de la tabla 1, control negativo del experimento. La estructura primaria de NS2Bpermutado+TAT es análoga al péptido NS2Bden2+TAT, el segmento [I] posee una composición aminoacídica idéntica a NS2Bden2+TAT, pero la secuencia fue permutada.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1. Diseño y síntesis de péptidos quiméricos inhibidores de la infección por Flaviviridae

Los péptidos quiméricos inhibidores de la infección por Flaviviridae descritos en la presente invención poseen una estructura primaria según una de las siguientes topologías:

[P]-[L₁]-[I]-[L₂]-[T] o [I]-[L₃]-[P]-[L₄]-[T],

15 en la que [P] es la secuencia de aminoácidos de un péptido penetrador de células, típicamente de 10-30 residuos, que posee la capacidad de facilitar la internalización de la totalidad de la molécula peptídica al citoplasma celular y acceder a las inmediaciones del RER; [L₁, L₂, L₃, L₄] son secuencias enlazadoras de 0-6 residuos; [I] es una secuencia de aminoácidos que bloquea la activación de la proteasa NS3pro, residuos de este segmento están en contacto con al menos un aminoácido de las hebras beta B2a y B2b del dominio del barril beta C-terminal, o de la hebra beta A1 del dominio del barril beta N terminal de la proteína NS3pro de flavivirus (o la región estructuralmente correspondiente en hepacivirus o pestivirus) estando la proteína NS3pro en su conformación activa o inactiva (figura 1); [T], secuencia de 0 a 10 residuos, típicamente es una o dos señales de retención en el RE como las secuencias KDEL y LRRRRL, o la secuencia XRR que muestra una capacidad de unión al sitio activo de la proteasa.

25 Las tablas 1 y 2 muestran ejemplificaciones de secuencias de péptidos quiméricos según las topologías 1 y 2 respectivamente. El diseño básico de los péptidos está basado en la presencia de un segmento [I] inhibidor de la activación de la proteasa y un segmento penetrador de células (P). Como segmentos [I] se incluyen las secuencias D₅₀-E₆₂, S₇₀-G₈₂ y S₇₀-I₈₆ de la proteína NS2B de VD1-4. Se incluyen también las secuencias correspondientes a los virus VON y VHC. El segmento D₅₀-E₆₂ se une al dominio N-terminal de NS3pro y los segmentos S₇₀-G₈₂ y S₇₀-I₈₆ al dominio C-terminal (figura 1A-C).

Tabla 1. Diseño de péptidos quiméricos según la topología [P]-[L1]-[I]-[L2]-[T]

Nº	[P]	[L1]	[I]	[L2]	[T]	Virus	Dominio de péptido penetrador	Diana
1		YGRKKRRQRRPPQ GGG	SSPILSITISEDG			dengue 2	TAT	C-terminal
2		RQIKIWFQNRMRMKWKK GGG	SSPILSITISEDG			dengue 2	penetratina	C-terminal
3		RRRRRRRRR GGG	SSPILSITISEDG			dengue 2	R10	C-terminal
4		YGRKKRRQRRPPQ GGG	SSPILSITISEDG	GG	KDEL*	dengue 2	TAT	C-terminal
5		YGRKKRRQRRPPQ GGG	QWPALPKIEAQDG			diseñado	TAT	N-terminal
6		YGRKKRRQRRPPQ GGG	ASHNILVEVQDDG			dengue 1	TAT	C-terminal
7		YGRKKRRQRRPPQ GGG	VSHNLMITVDDDG			dengue 3	TAT	C-terminal
8		YGRKKRRQRRPPQ GGG	SSPIIEVKQDEDG			dengue 4	TAT	C-terminal

(continuación)

Nº	[P]	[L1]	[I]	[L2]	[T]	Virus	Dominio de péptido penetrador	Diana
9	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	SSERVDVRLDDDG			WNV	TAT	C-terminal
10	YGRKKRRQRRPPQ	ba	SSPILSITISEDGMSI	GGG	GRR*	dengue 2	TAT	C-terminal
11	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	DLELERAADVKWE			dengue 2	TAT	N-terminal
12	RRRRRRRRR	GGG	DLELERAADVKWE			dengue 2	R10	N-terminal
13	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	DLELERAADVKWE	GG	KDEL*	dengue 2	TAT	N-terminal
14	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	DLSLEKAAEVSWE			dengue 1	TAT	N-terminal
15	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	DLTVEKAADVTVWE			dengue 3	TAT	N-terminal
16	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	DLSLEKAANVQWD			dengue 4	TAT	N-terminal

(continuación)

Nº	[P]	[L1]	[I]	[L2]	[T]	Virus	Dominio de péptido penetrador	Diana
17	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	DMWIERTADITWE			WNV	TAT	N-terminal
18	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	LEGSDISPSTISI			control negativo	TAT	
19	YGRKKRRQRRPPQ					control negativo	TAT	
20	YGRKKRRQRRPPQ	bA	TGSWIVGRILL			VHC	TAT	N-terminal
21	YGRKKRRQRRPPQ	GGG	TGSWIVGQIIL			VHC	TAT	N-terminal
22	CSNIVIGIGDKALKINWC	GGG	SSPILSITISEDG			dengue 2	FG-den3	C-terminal
23	CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	DLELERAADVKWE			dengue 2	FG-den3	N-terminal
24	CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDGMSI	GGG	GRR*	dengue 2	FG-den3	C-terminal

(continuación)

Nº	[P]	[L1]	[I]	[L2]	[T]	Virus	Dominio de péptido penetrador	Diana
25	CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDG	GG	KDEL*	dengue 2	FG-den3	C-terminal
26	CSNIVIGIGDKALWNWC	bA	DLELERAADVKWE	GG	KDEL*	dengue 2	FG-den3	N-terminal
27	myr-bA- CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDG	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	C-terminal
28	myr-bA- CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	DLELERAADVKWE	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	N-terminal
29	paI-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDG	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	C-terminal
30	paI-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	DLELERAADVKWE	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	N-terminal
31	myr-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDG			dengue 2	FG-den3	C-terminal
32	myr-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	DLELERAADVKWE			dengue 2	FG-den3	N-terminal

(continuación)

Nº	[P]	[L1]	[I]	[L2]	[T]	Virus	Dominio de péptido penetrador	Diana
33	pal-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDG			dengue 2	FG-den3	C-terminal
34	pal-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	DLELERAADVCKWE			dengue 2	FG-den3	N-terminal
35	myr-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	C-terminal
36	myr-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	DLELERAADVCKWE	bA	LRRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	N-terminal
37	pal-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	C-terminal
38	pal-bA-CSNIVIGIGDKALKINWC	bA	DLELERAADVCKWE	bA	LRRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	N-terminal
39	RRRRRRRRRR	GGG	SSPILSITISEDG	GG	KDEL*	dengue 2	R10	C-terminal

*: extremo carboxílico C-terminal. Myr-: unión covalente del grupo miristoilo al extremo N-terminal del péptido. Pal-: unión covalente del grupo palmitoilo al extremo N-terminal del péptido. bA: beta-alanina. FG-den3: secuencia correspondiente a la horquilla beta FG del dominio III de la proteína de cápsula del VD3, dos cisteínas que forman un puente disulfuro se añaden a la secuencia en los extremos N y C-terminal del segmento,

Tabla 2. Diseño de péptidos quiméricos según la topología [I]-[L₃]-[P]-[L₄]-[T]

Nº	[I]	[L ₃]	[P]	[L ₄]	[T]	Virus	Péptido penetrador	Dominio diana
1	SSPILSITISEDG	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ			dengue 2	TAT	C-terminal
2	SSPILSITISEDG	GGG	RRRRRRRRR			dengue 2	R10	C-terminal
3	SSPILSITISEDG	CGG	RRRRRRRRR	GG	KDEL*	dengue 2	R10	C-terminal
4	SSPILSITISEDG	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ	GG	KDEL*	dengue 2	TAT	C-terminal
5	ASHNILVEVQDDG	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ			dengue 1	TAT	C-terminal
6	VSHNLMITVDDDG	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ			dengue 3	TAT	C-terminal
7	SSPIEVKQDEDG	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ			dengue 4	TAT	C-terminal
8	SSERVDVRLDDDG	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ			VON	TAT	C-terminal
9	DLELERAADVKE	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ			dengue 2	TAT	N-terminal
10	DLELERAADVKE	GGG	YGRKRRRQRRRPPQ	GG	KDEL*	dengue 2	TAT	N-terminal
11	DLELERAADVKE	GGG	RRRRRRRRR			dengue 2	R10	N-terminal
12	DLELERAADVKE	GGG	RRRRRRRRR	GG	KDEL*	dengue 2	R10	N-terminal
13	DLSLEKAAEVSWE	GGG	RRRRRRRRR			dengue 1	R10	N-terminal
14	DLTVEKAADVTE	GGG	RRRRRRRRR			dengue 3	R10	N-terminal

(continuación)

Nº	[I]	[L3]	[P]	[L4]	[T]	Virus	Péptido penetrador	Dominio diana
15	DLSEKAANVQWD	GGG	RRRRRRRRR			dengue 4	R10	N-terminal
16	DMWIERTADITWE	GGG	RRRRRRRRR			VON	R10	N-terminal
17	SSPILSITISEDG	GGG	LRRRRLbALRRRRL	bA	KDEL*	dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
18	SSPILSITISEDG	GGG	LRRRRLbALRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
19	SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
20	myr-SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
21	pal-SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
22	myr-SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLbALRRRRL	bA	KDEL*	dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
23	myr-SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLbALRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
24	pal-SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLbALRRRRL	bA	KDEL*	dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
25	pal-SSPILSITISEDG	bA	LRRRRLbALRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	C-terminal
26	DLELERAADVCKWE	bA	LRRRRLbALRRRRL	bA	KDEL*	dengue 2	2(LR4L)	N-terminal
27	myr-DLELERAADVCKWE	bA	LRRRRLbALRRRRL	bA	KDEL*	dengue 2	2(LR4L)	N-terminal
28	pal-DLELERAADVCKWE	bA	LRRRRLbALRRRRL	bA	KDEL*	dengue 2	2(LR4L)	N-terminal
29	DLELERAADVCKWE	bA	LRRRRLRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	N-terminal
30	myr-DLELERAADVCKWE	bA	LRRRRLRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	N-terminal

(continuación)

Nº	[I]	[L3]	[P]	[L4]	[T]	Virus	Péptido penetrador	Dominio diana
31	pal-DLELERAADVKWE	bA	LRRRLRRRRL			dengue 2	2(LR4L)	N-terminal
32	DLSEKAAEVSWE	bA	LRRRLRRRRL			dengue 1	2(LR4L)	N-terminal
33	DLTVEKAADV TWE	bA	LRRRLRRRRL			dengue 3	2(LR4L)	N-terminal
34	DLSEKAAANVQWD	bA	LRRRLRRRRL			dengue 4	2(LR4L)	N-terminal
35	DLELERAADV KWE	bA	CSNIVIGIDKALKINWC			dengue 2	FG-den3	N-terminal
36	myr-DLELERAADV KWE	bA	CSNIVIGIDKALKINWC	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	N-terminal
37	pal-DLELERAADV KWE	bA	CSNFVIGIDKALKINWC	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	N-terminal
38	myr-DLELERAADV KWE	bA	CSNIVIGIDKALKINWC	bA	LRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	N-terminal
39	pal-DLELERAADV KWE	bA	CSNIVIGIDKALKINWC	bA	LRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	N-terminal
40	SSPILSITISEDG	bA	CSNIVIGIDKALKINWC			dengue 2	FG-den3	C-terminal
41	myr-SSPILSITISEDG	bA	CSNIVIGIDKALKINWC	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	C-terminal
42	pal-SSPILSITISEDG	bA	CSNIVIGIDKALKINWC	bA	LRRRRL	dengue 2	FG-den3	C-terminal
43	myr-SSPILSITISEDG	bA	CSNIVIGIDKALKINWC	bA	LRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	C-terminal
44	pal-SSPILSITISEDG	bA	CSNIVIGIDKALKINWC	bA	LRRRLKDEL*	dengue 2	FG-den3	C-terminal

*: extremo carboxílico C-terminal. Myr-: unión covalente del grupo misristoilo al extremo N-terminal del péptido. Pal-: unión covalente del grupo palmitoilo al extremo N-terminal del péptido. bA: beta-alanina. FG-den3: secuencia correspondiente a la horquilla beta FG del dominio III de la proteína de cápsula del VD3, dos cisteínas que forman un puente disulfuro se añaden a la secuencia en los extremos N y C-terminal del segmento,

La presente invención se refiere además al diseño de péptidos quiméricos antivirales contra los otros miembros de la familia Flaviviridae. Los péptidos inhibidores contra otros Flaviviridae incluyen como segmentos [I] los segmentos análogos de la secuencia de proteína NS2B (en flavivirus) o NS4A (en hepacivirus) correspondiente. En el listado de secuencias de la presente invención incluimos péptidos quiméricos análogos a los mostrados en las tablas 1 y 2 cuyos segmentos [I] corresponden a otros flavivirus (VFA, VEJ, VETG, VON) y del hepacivirus VHC.

Como segmentos [P] se consideran el péptido TAT, R10, penetratina, las secuencias catiónicas LRRRRLRRRRL y LRRRRL-bAla-RRRRL y el segmento S376-W391 de la proteína de la cubierta del virus VD3 (bucle FG de dominio III). El último segmento incluye cisteínas en sus extremos N- y C-terminal que forman un puente disulfuro y estabilizan la conformación de horquilla beta observada en la estructura tridimensional de la proteína de la cubierta.

Como segmentos terminales [T] incluimos las señales de retención en el retículo endoplasmático LRRRRL, KDEL y su combinación (LRRRRLKDEL). La presencia de estas señales incrementa la localización eficaz de los péptidos en el RE, lo que afecta favorablemente a su actividad antivírica. También incluimos como segmento [T] la secuencia GRR, unida por el tripéptido GGG al segmento [I] de secuencia S₇₀₋₁₈₆. Como muestra la figura 1C, péptidos con esta estructura se unen al dominio C-terminal de la proteína NS3pro y el segmento GRR se localiza en el sitio activo de la proteasa, bloqueando la interacción de esta con sus sustratos. Como segmentos enlazadores incluimos en las tablas 1 y 2 el tripéptido GGG, el dipéptido GG y el aminoácido beta-alanina.

Incluimos también péptidos miristoilados y palmitoilados en el extremo N-terminal. La lipidación de estos lípidos incrementa la eficiencia de la adhesión a la membrana plasmática, la entrada a las células y la localización final en la membrana del RE. La lipidación se realiza por procedimientos químicos. En las tablas 1 y 2, los lípidos están unidos directamente a los extremos N-terminales de los péptidos o a un residuo beta-alanina N-terminal.

Varios segmentos de los péptidos de la tabla 1 y 2 presentan más de una función única. Los segmentos LRRRRLRRRRL y LRRRRL-bAla-RRRRL además de ser péptidos penetradores de células comprenden dos señales consecutivas de retención en el RE.

El segmento [P] correspondiente a la secuencia de la región S376-W391 de la proteína de la cubierta del virus VD3, además de servir de péptido penetrador de células, es también un inhibidor de la entrada del virus a las células. Por lo tanto, el uso de este segmento en péptidos de la presente invención aumenta el efecto inhibidor de estos péptidos.

Los péptidos de la presente invención pueden obtenerse mediante síntesis química o mediante tecnología de ADN recombinante, solos o como parte de proteínas de fusión. La expresión como proteínas de fusión puede aumentar los niveles de expresión y la estabilidad de los péptidos frente a la degradación por proteasas del huésped. Estos péptidos podrían estar unidos a la proteína de fusión mediante enlazadores correspondientes a secuencias de sustratos de proteasas específicas y, por lo tanto, los péptidos pueden aislarse mediante proteólisis sucesiva y purificación.

Síntesis de péptidos

Se realizó la síntesis en fase sólida sobre una resina Fmoc-AM-MBHA usando la estrategia Fmoc/tBu (Barany, G. y Merrifield, R. B. *J Am Chem Soc.* 99 (1977) 7363-7365). La síntesis se realizó manualmente en jeringuillas de 10 ml con fritas porosas y todos los reactivos y disolventes se eliminaron mediante filtración al vacío. Los aminoácidos se acoplaron mediante la activación con DIC/HOBt y el seguimiento de la completación de la reacción de acoplamiento se verificó usando el ensayo de ninhidrina (Kaiser, E., Colescott, R. L., Bossinger, C. D., Cook, P. I. *Anal Biochem.* 34 (1970) 595-598).

Los péptidos se separaron de la resina mediante tratamiento con una disolución de ácido trifluoroacético/EDT/H₂O/TIS (94 %/2,5 %/2,5 %/1 %), se precipitaron con éter y se liofilizaron durante 72 h. La ciclación de los péptidos formando un puente disulfuro se logró mediante la oxidación con DMSO (Andreu, D., Albericio, F., Solé, N. A., Munson, M. C., Ferrer, M. y Barany, G., Pennington, M. W. y Dunn, B. M. (Eds), *Peptide Synthesis Protocols, Methods in Molecular Biology*, Totowa, NJ, 1994, páginas. 91-169). En todos los casos, los péptidos se purificaron mediante HPLC de RP y las fracciones recogidas se analizaron independientemente por HPLC de RP analítica. La preparación final de cada péptido se obtuvo por la unión de las fracciones con una pureza cromatográfica igual o superior al 99 %. La masa molecular del péptido en cada preparación final se verificó por espectrometría de masas ESI-EM.

Los espectros de masas se obtuvieron con un espectrómetro de masas híbrido con geometría octogonal QTOF-2TM (Micromass, RU) equipado con fuente de ionización por electronebulización Z-spray.

El programa informático usado para la adquisición y el procesamiento de los espectros de masas fue el MassLinx,

versión 3.5 (Waters, Estados Unidos).

Ejemplo 2. Inhibición de la infección vírica en células Vero.

Con el objetivo de analizar la actividad antiviral in vitro de péptidos quiméricos descritos en la presente invención, los péptidos se analizaron en ensayos de neutralización de reducción de placas en células Vero (PRNT). Las células Vero se cultivaron en placas de 24 pocillos hasta aproximadamente el 90 % de confluencia y se lavaron dos veces con medio MEM sin SFB. Se añadieron las diluciones de los péptidos según el ensayo particular y se incubó típicamente durante 1 hora a 37°C. Después de la incubación, se añadió el virus a una multiplicidad de infección de 0,1, seguido por la incubación subsiguiente durante 1 hora a 37° C. En ciertos experimentos, los péptidos se añadieron al mismo tiempo que el virus (sin preincubación) o se modificó el tiempo de incubación de los péptidos. Al concluir la segunda incubación, el virus no unido se eliminó por lavado y las células se incubaron durante 5 días a 37° C en medio de alta densidad (MEM suplementado con aminoácidos no esenciales, SFB al 1 %, carboximetilcelulosa al 1 %), para propiciar la aparición de placas de lisis. Las placas se visualizaron mediante la tinción con Naphtol Blue Black al 0,1 % en acetato de sodio a 0,15 mol/l. Se analizaron dos réplicas por cada punto experimental y se realizaron tres determinaciones independientes. El porcentaje de inhibición se calculó según la expresión:

$$100 \times \left[1 - \frac{\text{Número de placas}}{\text{Número de placas virus control}} \right]$$

La figura 2 muestra que el péptido NS2Bden2+TAT (péptido 1 de la tabla 1) inhibe la infección por el VD2, de manera dependiente de la dosis, con una CI50 de aproximadamente 50-60 µM. Los péptidos no mostraron signos de toxicidad sobre las células en las condiciones de ensayo. La secuencia del péptido NS2Bden2+TAT contiene dos módulos esenciales: el segmento penetrador de células TAT y el segmento de inhibición de la activación de la proteasa NS3pro, que está dirigido al dominio C-terminal de la proteasa. El péptido TAT no mostró actividad antivírica e incluso provocó un aumento en la formación del número de placas (figura 2B). Este resultado es consecuente con el diseño del péptido: la actividad antiviral reside en el segmento relacionado específicamente con el virus VD2 (cepa S16803). El aumento de la infección por el virus observada en presencia del péptido TAT podría estar relacionado con un aumento en la entrada del virus en las células facilitado por las propiedades de PTD de este péptido. La penetración aumentada de virus en las células mediada por PTD ha sido observada previamente en otros sistemas (Gratton JP, Yu J, Griffith JW, y col. Cell-permeable peptides improve cellular uptake and therapeutic gene delivery of replication-deficient viruses In cells and in vivo. Nat Med 2003; 9: 357-63).

La presencia del segmento penetrador TAT en la secuencia del péptido NS2Bden2+TAT es necesaria para la actividad antiviral, ya que el segmento, inhibidor de la activación de la proteasa NS3pro [I], por sí sólo no posee efecto antiviral in vitro (figura 5).

La figura 2 muestra que la actividad antiviral del péptido quimérico NS2Bden2+TAT aumenta si se preincuba con las células 1 hora antes de la adición del virus. Este resultado es consecuente con el hecho de que el efecto antivírico está relacionado con la inhibición de un evento intracelular y la preincubación permite que una mayor cantidad de péptido penetre en la célula y se localice en la membrana del RE, previamente al inicio de la replicación vírica.

Con el fin de caracterizar el efecto de la preincubación sobre la actividad antivírica del péptido NS2Bden2+TAT, estudiamos la relación entre la neutralización de la reducción de placas, el tiempo de preincubación y la dosis del péptido. Como control negativo se usó un péptido quimérico no relacionado que presentaba una estructura similar al péptido NS2Bden2+TAT. Este péptido contiene la secuencia del péptido TAT en el extremo N-terminal y en su extremo C-terminal una secuencia de unión a la proteína E7 del virus de papiloma humano. La figura 3 muestra que para concentraciones de péptidos inferiores a 100 µM, la preincubación es necesaria para la actividad antiviral, y ésta aumenta con el aumento del tiempo de preincubación entre 0 y 1 hora. Este resultado es consecuente con la localización intracelular de la diana del efecto antiviral y la necesidad del transporte del péptido desde el espacio extracelular al citosol.

Sin embargo, entre 1 y 3 horas de preincubación, no observamos más diferencias. Una posible explicación podría ser que en estos periodos se alcanza un equilibrio entre la cinética de acumulación del péptido en el citosol y la cinética de degradación intracelular del péptido.

El péptido de control negativo no muestra efecto antiviral en ninguna de las condiciones de ensayo, lo que indica que el efecto antiviral del péptido NS2Bden2+TAT se debe específicamente a la secuencia del segmento

correspondiente a la proteína NS2B.

La figura 4 muestra una evidencia adicional que indica que la actividad antiviral del péptido NS2Bden2+TAT está relacionada con un efecto intracelular. En este caso, además de las condiciones de ensayo habituales descritas previamente (figura 4A), se determinó también la actividad antiviral del péptido cuando el péptido se retiró del medio mediante lavados sucesivos de las células antes de la adición del virus (figura 4B). En ambas condiciones del ensayo, la actividad antiviral del péptido fue muy similar, lo que indica que la actividad antiviral depende del péptido internalizado previamente. En estos ensayos se usó como control negativo el péptido N° 18 de la tabla 1. Este péptido tiene un diseño similar al péptido NS2Bden2+TAT, pero el segmento C-terminal consiste en una secuencia de la misma longitud y composición de aminoácidos que el segmento inhibidor [I] de la activación de la proteasa NS3 de NS2Bden2+TAT, pero la secuencia original se aleatorizó. Este péptido no mostró actividad antiviral en ninguno de los casos, lo que indica que la actividad antiviral de NS2Bden2+TAT depende de la secuencia del fragmento de NS2B seleccionada.

Ejemplo 3. Efecto de la naturaleza del péptido penetrador de células y la señal de retención en el RE en la actividad antiviral de los péptidos.

Con el fin de determinar el papel del péptido penetrador de células y la señal de retención en el RE sobre la actividad antiviral de los péptidos de la presente invención, analizamos los péptidos N° 1, 2, 3 y 4 de la tabla 1 para determinar la inhibición de la infección por virus VD2 en células Vero usando el ensayo descrito en el ejemplo 2.

Los péptidos 2 y 3 tienen una estructura primaria similar al péptido NS2Bden2+TAT (péptido 1), pero presentan los péptidos penetratina y decaarginina respectivamente, como segmentos penetradores. El péptido 4 consiste en la adición de la señal KDEL en el extremo C-terminal del péptido NS2Bden2+TAT. El grupo C-terminal del péptido es carboxílico con el fin de funcionarizar la señal de retención en el RE.

La figura 5 y la tabla 3 muestran que el péptido NS2Bden2-pRR (péptido 3 en la tabla 1) presenta una mayor actividad antiviral, casi un orden más potente que el péptido NS2Bden2+TAT. Una posible explicación es que el péptido decaarginina es más resistente a proteólisis en el ambiente intracelular de la célula (Fischer, R., Kohler, K., Fotin-Mieczek, M. yrock, R. 2004. A stepwise dissection of the intracellular fate of cationic cell-penetrating peptides. J. Biol. Chem. 279, 12625-35). El péptido NS2Bden2-pP2 (péptido 2) muestra un efecto antiviral similar al NS2Bden2+TAT, pero posee una toxicidad significativa. La adición de la señal KDEL aumenta ligeramente la actividad antiviral del péptido, sugiriendo que el péptido NS2Bden2+TAT usa al menos parcialmente el transporte retrógrado para acceder al citosol.

El péptido NS2Bden2 que carece de segmento penetrador de células no inhibe la infección antiviral, lo que demuestra que se requiere la inclusión de este tipo de segmento en los péptidos de la presente invención.

Tabla 3. RNP50 y efecto citotóxico (ECT) de los péptidos en las células Vero.

Péptido	RNP50	ECT
NS2Bden2+TAT	60 µM	150 µM
NS2Bden2+TAT+KDEL	40 µM	>150 µM
NS2Bden2-pRR	<10 µM	>50 µM
NS2Bden2-pP2	75 µM	50 µM
NS2Bden2	-	-

ECT: efecto citotóxico, los valores indican concentraciones de péptido que causan daño al 50 % de la monocapa

Ejemplo 4. Actividad antiviral de los péptidos contra virus homólogos y heterólogos.

Una propiedad esperada de los agentes antivirales es que posean un amplio espectro de actividad antiviral, al menos contra los virus más similares relacionados. Esto es también el caso en el desarrollo de moléculas antivirales contra el virus del dengue: 1) el dengue es realmente un complejo de cuatro virus diferentes, 2) existen dificultades de un diagnóstico temprano específico, y 3) en los países afectados, el dengue es frecuentemente endémico con más de un serotipo circulando simultáneamente.

Los cuatro serotipos del dengue son virus relacionados con secuencias similares (70-80 % de identidad) de sus proteínas estructurales y no estructurales. Por lo tanto, es razonable que las diferencias en las secuencias de aminoácidos de NS2B y/o NS3pro podrían afectar a la capacidad de inhibición de la infección de los péptidos de la presente invención contra virus heterólogos.

- 5 Con el objetivo de evaluar la reactividad cruzada o la especificidad de serotipo de la actividad antiviral de los péptidos de la presente invención, analizamos los péptidos 1, 3, y 6 de la tabla 1 para determinar la inhibición de la infección por VD1-3 en células Vero usando el ensayo descrito en el ejemplo 2. Las cepas víricas usadas en los ensayos fueron West Pac 74 del VD1, S16803 del VD2 y CH53489 del VD3. El péptido 6 (NS2Bden1+TAT) tiene una estructura primaria similar al péptido NS2Bden2+TAT, pero tiene un segmento inhibidor de la activación de la NS3 correspondiente a la proteína NS2B del VD1. También incluimos en el análisis el péptido 5, diseñado mediante procedimientos por ordenador.

- 10 La figura 6 muestra que el péptido NS2Bden2+pRR (péptido3 en la tabla 1) es igualmente potente contra los tres serotipos. El péptido NS2Bden2+TAT, también inhibe los serotipos 1-3 aunque con menor actividad antiviral. El péptido NS2Bden1 +TAT (péptido 6), en cambio muestra sólo una inhibición parcial contra los serotipos 1 y 3. Esto es consecuente con el hecho que los serotipos 1-3 son filogenéticamente más cercanos y sus proteínas son más similares.
- 15

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

<120> MOLECULAS PEPTIDICAS QUIMERICAS CON PROPIEDADES

5 ANTIVIRALES CONTRA LOS VIRUS DE LA FAMILIA FLAVIVIRIDAE.

<130>

<140>

10 <141>

<160> 364

<170> PatentIn Ver. 2.1

15 <210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del virus VD2

<400> 1

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

10 Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly

20 25 30

<210> 2

<211> 30

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<400> 2

5 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly
20 25 30

10

<210> 3

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (18) . (30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VEJ

ES 2 392 106 T3

<400> 3

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

5 Gly Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

<210> 4

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<400> 4

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Gly Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly
 20 25 30

5 <210> 5
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
<221> DOMINIO

15 <222> (1)..(16)
<223> péptido penetrador penetratina

<220>
<221> DOMINIO

20 <222> (17)..(19)
<223> segmento enlazador

<220>
<221> DOMINIO

25 <222> (20)..(32)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus VD2

30 <400> 5
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly

20 25 30

<210> 6

<211> 26

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<22i> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

25 segmento de NS2B del virus VD2

<400> 6

Arg Gly Gly Gly Ser Ser Pro

1 5 10 15

30 Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly

 20 25

<210> 7

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

10 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

15 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<400> 7

25 Arg Gly Gly Gly Ser Ser Ala

1 5 10 15

Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly

20 25

30 <210> 8

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VEJ

20 <400> 8

Arg Gly Gly Gly Ser Ser Arg

1 5 10 15

Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly

25 20 25

<210> 9

<211> 26

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de encefalitis transmitida por garrapatas

<400> 9

Arg Gly Gly Gly Gly Glu Val

20

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly

20 25

<210> 10

25

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, +
segmento de NS2B del VON

15 <400> 10

Arg Gly Gly Gly Ser Ser Glu

1 5 10 15

Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly

20 25

20

<210> 11

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(25)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS4A del VHC

<400> 11

Arg Gly Gly Gly Thr Gly Ser

1 5 10 15

15 Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu

 20 25

<210> 12

<211> 25

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(25)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC, mutado en R22 por Q

<400> 12

10 Arg Gly Gly Gly Thr Gly Ser
1 5 10 15
Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu
20 25

15 <210> 13

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

5

<400> 13

Arg Gly Gly Gly Ala Ser His

1 5 10 15

Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly

10 20 25

<210> 14

<211> 26

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (11).. (13)

<223> segmento enlazador

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

ES 2 392 106 T3

segmento de NS2B del virus dengue 3

<400> 14

Arg Gly Gly Gly Val Ser His

5 1 5 10 15

Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly

20 25

<210> 15

10 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

20 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

25 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<400> 15

Arg Gly Gly Gly Ser Ser Pro

1 5 10 15

Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly

20 25

5

<210> 16

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus VD2

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

5 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 16

10 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

15 35

<210> 17

<211> 36

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18).. (30)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

15 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20

<400> 17

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Gly Gly

25

20

25

30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 18

30

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (18).. (30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (33) . (36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

30 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 18

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Gly Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly
 20 25 30
Lys Asp Glu Leu
5 35

<210> 19
<211> 36
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(14)
<223> péptido penetrador de células TAT

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (15)..(17)
<223> segmento enlazador

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (18)..(30)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
30 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>
<221> DOMINIO
<222> (31)..(33)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

10 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<400> 19

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

15 1 5 10 15

Gly Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Gly Gly

20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

20

<210> 20

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (17)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

15 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(36)

20 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

25 <400> 20

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly

 20 25 30

30 Lys Asp Glu Leu

 35

<210> 21

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

10 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (17)

15 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(29)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (30)..(31)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (32)..(35)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 21

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

5 1 5 10 15

Gly Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Gly Gly Lys

20 25 30

Asp Glu Leu

35

10

<210> 22

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (18)..(29)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC, mutación en R28 por Q

<220>

<221> DOMINIO

<222> (30)..(31)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (32)..(35)

10 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15 <400> 22

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Gly Gly Lys

 20 25 30

20 Asp Glu Leu

 35

<210> 23

<211> 36

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (17)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18) .. (30)

10 <223> segmento irihibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

25 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 23

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

30 Gly Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 24

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

5 <400> 24

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Gly Gly

 20 25 30

10 Lys Asp Glu Leu

 35

<210> 25

<211> 36

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

15 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 25

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Gly Gly

20 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 26

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
secuencia diseñada por ordenador

<400> 26

15 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gln Trp Pro Ala Leu Pro Lys Ile Glu Ala Gln Asp Gly

 20 25 30

<210> 27

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

30 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

10 <400> 27

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly

 20 25 30

15

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del virus dengue 3

<400> 28

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

10 Gly Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly

20 25 30

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

ES 2 392 106 T3

segmento de NS2B del virus dengue 4

<400> 29

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

5 1 5 10 15

Gly Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly

20 25 30

<210> 30

10 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

20 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

25 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18).. (30)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<400> 30

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

5 <210> 31

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

25 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(35)

30 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (36)..(38)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 31

10 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Ser

1 5 10 15

Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile

 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Arg Arg

15 35

<210> 32

<211> 38

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activaciOn de NS3pro,

5 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (33)..(35)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (36)..(38)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20 <400> 32

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Ser

1 5 10 15

Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Glu Phe Lys Leu

 20 25 30

25 Gly Gly Gly Gly Arg Arg

 35

<210> 33

<211> 38

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

5 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(32)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (33)..(35)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (36)..(38)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 33

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Ser

1

5

10

15

64

ES 2 392 106 T3

Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Asp Phe His Leu

20

25

30

Gly Gly Gly Gly Arg Arg

35

5

<210> 34

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

15

<221> DOMINIO

<222> (1).. (14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

20

<221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

25

<221> DOMINIO

<222> (16)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(35)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (36)..(38)

5 <223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

10 <400> 34

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Gly

1 5 10 15

Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Asn Leu His Leu

 20 25 30

15 Gly Gly Gly Gly Arg Arg

 35

<210> 35

<211> 38

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(32)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (33)..(35)

<223> segmento enlazador

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (36)..(38)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

20 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 35

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Ser

1 5 10 15

25 Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Asn Phe Gln Leu

 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Arg Arg

35

30 <210> 36

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (16)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(35)

<223> segmento enlazador

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (36)..(38)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

30

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 36

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Ala

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Thr Met Lys Ile
 20 25 30
Gly Gly Gly Gly Arg Arg
5 35

<210> 37
<211> 38
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(14)
<223> péptido penetrador de células TAT

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (15)
<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (16)..(32)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
30 segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>
<221> DOMINIO
<222> (33)..(35)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (36)..(38)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

10

<400> 37

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Val

1 5 10 15

Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Thr Met Arg Ile

15 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Arg Arg

35

<210> 38

20 <211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

30 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (16)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(35)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (36)..(38)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

20 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 38

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ala Ser

25 1 5 10 15

Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ser Phe Ser Ile

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Arg Arg

35

30

<210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-ierminal de NS3pro,

20 segmento de NS2B del VD2

<400> 39

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

25 Gly Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu

 20 25 30

<210> 40

<211> 36

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

5 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

10 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 40

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Acg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly

	20	25	30
	Lys Asp Glu Leu		
	35		
5	<210> 41		
	<211> 36		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico		
	<220>		
	<221> DOMINIO		
15	<222> (1)..(14)		
	<223> péptido penetrador de células TAT		
	<220>		
	<221> DOMINIO		
20	<222> (15).. (17)		
	<223> segmento enlazador		
	<220>		
	<221> DOMINIO		
25	<222> (18).. (30)		
	<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus dengue 3		
30	<220>		
	<221> DOMINIO		
	<222> (31) .. (32)		
	<223> segmento enlazador		

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33) .. (36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

5

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 41

10 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

15 35

<210> 42

<211> 36

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

5 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

15 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20

<400> 42

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Gly Gly

25 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 43

30 <211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (15).. (17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

30 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 43

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Gly Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Gly Gly

 20 25 30
Lys Asp Glu Leu

5 35

<210> 44

<211> 36

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

10

<400> 44

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly

15 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 45

20 <211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

30 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

20 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 45

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

25 1 5 10 15

Gly Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Gly Gly

20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

30

<210> 46

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

20 segmento de NS2E del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

25

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

30

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 46

ES 2 392 106 T3

Tyr Gly Arg Lys .Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Gly Gly
 20 25 30
5 Lys Asp Glu Leu
 35

<210> 47
<211> 26
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico
15

<220>
<221> DOMINIO
<222> (1).. (10)
<223> péptido penetrador de células R10
20

<220>
<221> DOMINIO
<222> (11)..(13)
<223> segmento enlazador
25

<220>
<221> DOMINIO
<222> (14).. (26)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
30 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del VD2

<400> 47
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Gly Asp Leu Glu

1 5 10 15
 Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu
 20 25

5 <210> 48
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
 <221> DOMINIO

15 <222> (1)..(10)
 <223> péptido penetrador de células R10

<220>
 <221> DOMINIO

20 <222> (11)..(13)
 <223> segmento enlazador

<220>
 <221> DOMINIO

25 <222> (14)..(26)
 <223> segmento inhibidor de la activaciOn de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus dengue 1

30 <400> 48
 Arg Gly Gly Gly Asp Leu Ser
 1 5 10 15
 Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu
 20 25

<210> 49

<211> 26

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

25 segmento de NS2B del virus dengue 3

<400> 49

Arg Gly Gly Gly Asp Leu Thr

1 5 10 15

30 Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu

 20 25

<210> 50

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

10 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

15 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<400> 50

Arg Gly Gly Gly Asp Leu Ser

25 1 5 10 15

Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp

20

25

<210> 51

30 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

20 <400> 51

Arg Gly Gly Gly Asp Met Trp

1 5 10 15

Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu

 20 25

25

<210> 52

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del VFA

<400> 52

Arg Gly Gly Gly Gly Leu Glu

1 5 10 15

20 Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu

 20 25

<210> 53

<211> 26

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<400> 53

15 Arg Gly Gly Gly Asp Met Trp

1 5 10 15

Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu

 20 25

20 <210> 54

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapata

10

<400> 54

Arg Gly Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His

15

20

25

<210> 55

<211> 36

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

5 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

15 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20

<400> 55

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Gly Gly

25 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 56

30 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (18).. (30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

20 <400> 56

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu

 20 25 30

25

<210> 57

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (17)

<223> segmento enlazador

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del virus dengue 3

<400> 57

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

20 Gly Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu

 20 25 30

<210> 58

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<400> 58

15 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp

 20 25 30

20 <210> 59

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1) . (14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (17)

<223> segmento enlazador

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

10

<400> 59

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu

15

20

25

30

<210> 60

<211> 30

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) .. (14)

<223> péptido penetrador de células TAT

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

5 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<400> 60

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

10 1 5 10 15

Gly Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu

20 25 30

<210> 61

15 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) .. (14)

25 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (17)

30 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

5 <400> 61

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu

 20 25 30

10

<210> 62

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

ES 2 392 106 T3

<400> 62

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

5 Gly Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His

 20 25 30

<210> 63

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

<223> péptido penetrador de células TAT

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(30)

30 <223> segmento de composición de aminoácidos idéntica al péptido NS2B implicado en la unión a la proteasa NS3pro del virus dengue 2, pero con secuencia permutada; control negativo

<400> 63

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Leu Glu Gly Ser Asp Ile Ser Pro Ser Thr Ile Ser Ile
 20 25 30

<210> 64

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<223> péptido penetrador de células TAT; control negativo

15 <400> 64

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 65

20 <211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

30 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(29)

- 5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<400> 65

- 10 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly
1 5 10 15
Gly Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu
 20 25

<210> 66

- 15 <211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

- 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(14)

- 25 <223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(17)

- 30 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (18)..(29)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento NS4A del VHC,
 mutación de R28 por Q

5

<400> 66

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu

10

20

25

<210> 67

<211> 32

<212> PRT

15

<2i3> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus VD2

<400> 67

5 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn
1 5 10 15
Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly
20 25 30

10 <210> 68

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

ES 2 392 106 T3

<400> 68

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

5 Trp Cys Ala Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly

 20 25 30

<210> 69

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

20

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

25

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

30

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<400> 69

ES 2 392 106 T3

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

5

<210> 70

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<400> 70

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

ES 2 392 106 T3

Trp Cys Ala Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly

20 25 30

<210> 71

5 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido químico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

15 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

30 <400> 71

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly

20 25 30

<210> 72

<211> 31

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: pdptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(31)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

25

<400> 72

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

30

1 5 10 15

Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu

20

25

30

<210> 73

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (20)..(31)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC,

25 mutación de R28 por Q

<400> 73

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

30

Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu

 20 25 30

<210> 74

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

25

<400> 74

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly

30

20

25

30

<210> 75

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

10 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<400> 75

25 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

30 <210> 76

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

20 segmento de NS2B del virus dengue 4

<400> 76

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

25 Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly

 20 25 30

<210> 77

<211> 32

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

5 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (20) .. (32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus VD2

20 <400> 77

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu

 20 25 30

25

<210> 78

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO
 <222> (1)..(18)
 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (20)..(32)
 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 15 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus dengue 1

<400> 78
 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn
 20 1 5 10 15
 Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu
 20 25 30

<210> 79
 25 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

15

<400> 79

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu

20

20

25

30

<210> 80

<211> 32

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<400> 80

15 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp

 20 25 30

20 <210> 81

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS2B del VON

<400> 81

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

15 Trp Cys Ala Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu

 20 25 30

<210> 82

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

30 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

10 <400> 82

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Gly Leu Glu Ieu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu

 20 25 30

15

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 5 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<400> 83

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

10	1	5	10	15
	Trp Cys Ala Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu			
	20	25	30	

<210> 84

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

5

<400> 84

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His

10 20 25 30

<210> 85

<211> 42

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(36)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus VD2

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

15 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 85

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

20 Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly

 20 25 30

Ser Met Ser Ile Gly Gly Gly Gly Arg Arg

 35 40

25 <210> 86

<211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(36)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

20 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

25 <223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

30 <400> 86

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly

20 25 30

Glu Phe Lys Leu Gly Gly Gly Gly Arg Arg

35

40

<210> 87

5 <211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

15 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (20)..(36)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

5

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 87

10 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

Asp Phe His Leu Gly Gly Gly Gly Arg Arg

15 35 40

<210> 88

<211> 42

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(36)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

<223> segmento enlazador

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

20 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 88

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

25 Trp Cys Ala Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly

 20 25 30

Asn Leu His Leu Gly Gly Gly Gly Arg Arg

 35 40

30 <210> 89

<211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1).. (18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(36)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

20 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

25 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

30 <223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 89

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

5 Asn Phe Gln Leu Gly Gly Gly Gly Arg Arg

 35 40

<210> 90

<211> 42

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

20 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

25 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(36)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

10 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 90

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

15 Trp Cys Ala Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly

 20 25 30

Thr Met Lys Ile Gly Gly Gly Gly Arg Arg

 35 40

20 <210> 91

<211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1).. (18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES <222> (19>

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (20)..(36)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

<223> segmento enlazador

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

20

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 91

25 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly

20 25 30

Thr Met Arg Ile Gly Gly Gly Gly Arg Arg

30

35 40

<210> 92

<211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

10 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(36)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (37)..(39)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (40)..(42)

<223> segmento de unión a sitio activo de la proteasa NS3pro

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 92

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

5	1	5	10	15
	Trp	Cys Ala Ser Ser Pro Ile Ile	Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly	
		20	25	30
	Ser Phe Ser Ile Gly Gly Gly Gly Arg Arg			
		35	40	

10

<210> 93

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

10 <222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15

<400> 93

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly

20 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

35

<210> 94

25 <211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

20

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

25

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 94

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

30 1 5 10 15

Trp Cys Ala Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly

20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

35

<210> 95

<211> 38

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

25

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

5 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 95

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

10 Trp Cys Ala Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 35

15 <210> 96

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beca-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33).. (34)

10 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

15 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20 <400> 96

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly

 20 25 30

25 Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 35

<210> 97

<211> 38

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) . (18)

- 5 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

- 10 <222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

- 15 <222> (20).. (32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

- 20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

- 25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

- 30 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 97

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Trp Cys Ala Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly
 20 25 30
Gly Gly Lys Asp Glu Leu

5 35

<210> 98
<211> 37
<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(18)
<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (19)
<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (20)..(31)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<220>
<221> DOMINIO

<222> (32)..(33)

<223> segmento enlazador

<220>

5 <221> SEÑAL

<222> (34)..(37)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

10 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 98

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

15

Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Gly

 20 25 30

Gly Lys Asp Glu Leu

 35

20

<210> 99

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(31)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

10 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento NS4A del VHC C,

mutación de R28 por Q

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (32)..(33)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (34).. (37)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

25 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 99

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

30 Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Gly

 20 25 30

Gly Lys Asp Glu Leu

 35

<210> 100

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

25 segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

30 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

5

<400> 100

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly

10 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

35

<210> 101

15 <211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 101

20 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

25

35

<210> 102

<211> 38

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 102

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

5 Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 35

10 <210> 103

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

10 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15 <220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 103

20 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

25 35

<210> 104

<211> 38

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

<222> (1) . (18)

<400> 104

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

5 Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 35

10

<210> 105

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

25 <220>

<221> MOD_RES <222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35).. (38)

10 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15 <220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 105

20 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

25 35

<210> 106

<211> 38

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

15 <223> segmento inhibidor d la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 106

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

5 Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 35

10 <210> 107

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

10 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15 <220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 107

20 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

25 35

<210> 108

<211> 38

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20).. (32)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 108

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

5 Trp Cys Ala Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 35

10 <210> 109

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

10 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15 <220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 109

20 Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

Trp Cys Ala Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

25 35

<210> 110

<211> 38

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(18)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (20)..(32)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (33)..(34)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(18)

<400> 110

Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn

1 5 10 15

5 Trp Cys Ala Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His

 20 25 30

Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 35

10 <210> 111

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

20 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta- alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

10 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
ER es el retículo endoplasmático

<220>

25 <221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 111

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

30 1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp

20 25 30

Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35 40

<210> 112

<211> 40

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

25

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

30

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del VFA

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
 RE es el retículo endoplasmático

15

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

20 <400> 112

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln

20 25 30

25 Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35 40

<210> 113

<211> 40

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia aArtificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

- 5 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

- 10 <222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

- 15 <222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

- 20 <221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

- 25 <221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

- 5 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

- 10 <222> (2)..(19)

<400> 113

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

- 15 Asn Trp Cys Ala Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp

 20 25 30

Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35 40

- 20 <210> 114

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

- 25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

- 30 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

20 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 114

5 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile
 1 5 10 15
 Asn Trp Cys Ala Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met
 20 25 30
 Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu
 10 35 40

<210> 115

<211> 40

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 115

30 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp

 20 25 30

Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

40

<210> 116

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (20)

<223> Residuo espaciador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

20

<400> 116

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu

20 25 30

25

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

<210> 117

<211> 39

30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

- 5 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

- 10 <222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

- 15 <222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

- 20 <221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

- 25 <221> DOMINIO

<222> (21)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento NS4A del VHC,

- 30 mutación de de R28 por Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

10 <221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 117

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

15 Asn Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu

 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35

20 <210> 118

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

30 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento. de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

20

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 118

5 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile
1 5 10 15
Asn Trp Cys Ala Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp
20 25 30
Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu
10 35 40

<210> 119

<211> 40

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2) (19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

30 <400> 119

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp

20 25 30

Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

40

<210> 120

5 <211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

15 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

15 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

20 <222> (2)..(19)

<400> 120

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp

25 20 25 30

Gly Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35 40

<210> 121

30 <211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

5 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N—terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (35) . (40)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

10 <221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 121

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

15 Asn Trp Cys Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp

 20 25 30

Glu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35 40

20 <210> 122

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

30 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

20

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 122

5 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile
 1 5 10 15
 Asn Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp
 20 25 30
 Glu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu
 10 35 40

<210> 123

<211> 40

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

30 <400> 123

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp

20 25 30

Glu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

40

<210> 124

5 <211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

15 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

15 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

20 <222> (2)..(19)

<400> 124

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp

25 20 25 30

Asp Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35 40

<210> 125

30 <211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

5 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

10 <221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 125

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

15 Asn Trp Cys Ala Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp

 20 25 30

Glu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35 40

20 <210> 126

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

30 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

20

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 126

5 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile
1 5 10 15
Asn Trp Cys Ala Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp
 20 25 30
Glu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu
10 35 40

<210> 127

<211> 40

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 127

30 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp

 20 25 30

Glil Ala Leu Arg Arg Arg Leu

35

40

<210> 128

<211> 40

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2) . (19)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

20

<400> 128

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp

25

20 25 30

His Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35 40

<210> 129

30

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

5 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAia

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión a dominio C-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 129

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

5 Asn Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp

 20 25 30

Gly

<210> 130

10 <211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

20 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DISULFURO <222> (2)..(19)

15 <400> 130

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln

 20 25 30

20 Gly

<210> 131

<211> 33

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

10 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

25 <220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 131

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

30 1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp

20 25 30

Gly

<210> 132

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

5 <221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 132

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

10 1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met

20 25 30

Gly

15 <210> 133

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

25 <222> (1)

<223>MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento NS2E del VON

<220>

<221> DISULFURO

20

<222> (2)..(19)

<400> 133

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

25

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp

 20 25 30

Gly

<210> 134

30

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

5 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20 <220>

<221> MOD_RES <222> (20T

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (21)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento NS4A del VHC

30

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 134

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu

5 20 25 30

<210> 135

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

30 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (21)..(32)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC,
mutación de R28 por Q

10

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

15 <400> 135

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu

 20 25 30

20

<210> 136

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

10 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

25 <221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 136

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

30 1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp

20 25 30

Gly

<210> 137

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

5 <221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 137

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

10 1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp

20 25 30

Gly

15 <210> 138

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

25 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> DISULFURO

20 <222> (2)..(19)

<400> 138

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

25 Asn Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp

 20 25 30

Gly

<210> 139

30 <211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

5 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 139

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

5 Asn Trp Cys Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp

 20 25 30

Glu

<210> 140

10 <211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

20 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

15

<400> 140

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp

20 20 25 30

Glu

<210> 141

<211> 33

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

30 <400> 141

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp

20 25 30

Glu

<210> 142

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

5

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

10 <400> 142

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp

 20 25 30

15 Asp

<210> 143

<211> 33

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

5 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

20 <220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 143

25 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp

 20 25 30

Glu

30

<210> 144

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

20

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

25

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21).. (33)

30

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

<400> 144

5 Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile
 1 5 10 15
 Asn Trp Cys Ala Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp
 20 25 30

Glu

10 <210> 145

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripcion de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

20 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

10 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> DISULFURO

15 <222> (2)..(19)

<400> 145

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

20 Asn Trp Cys Ala Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp

 20 25 30

Glu

<210> 146

25 <211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

10 <221> DONAIN

<222> (2)..(19)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (2)..(19)

30 <400> 146

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp

20 25 30

His

<210> 147

<211> 44

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento jnhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> SEÑAL

<222> (41)..(44)

20

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (1)..(19)

<400> 147

30

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp

20 25 30

Gly Ala Leu Arg Arg Arg Leu Lys Asp Glu Leu

35

40

<210> 148

<211> 44

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(19)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (21)..(33)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(40)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> SEÑAL

<222> (41)..(44)

20

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (1) . (19)

<400> 148

30

Ala Cys Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile

1 5 10 15

Asn Trp Cys Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp

20 25 30

Glu Ala Leu Arg Arg Arg Leu Lys Asp Glu Leu

35

40

<210> 149

<211> 32

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

5 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 149

Arg Gly Gly Gly Ser Ser Ala

1 5 10 15

10 Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 150

<211> 32

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

15 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 150

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Gly Ser Ser Arg

1 5 10 15

20 Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 151

<211> 32

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (27) . (28)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

25 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 151

Arg Gly Gly Gly Gly Glu Val

1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 152

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

10 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

15 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (27) . (28)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 152

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Gly Ser Ser Glu

5	1	5	10	15
	Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu			
	20	25	30	

<210> 153

10 <211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

20 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

25 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(25)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<220>

<221> DOMINIO

<222> (26)..(27)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

<223> señal KDEL de retención en el RE

10 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 153

Arg Gly Gly Gly Thr Gly Ser

15 1 5 10 15

Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 154

20 <211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

30 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11) - (13)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (14)..(25)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC,
mutación de R28 por Q

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (26)..(27)

<223> segmento enlazador

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

<223> señal KDEL de retención en el RE

20

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 154

25 Arg Gly Gly Gly Thr Gly Ser

1 5 10 15

Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

30 <210> 155

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (11).. (13)

<223> segmento enlazador

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

25

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

30

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 155

Arg Gly Gly Gly Ala Ser His
 1 5 10 15
 Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

5

<210> 156
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

15

<221> DOMINIO
 <222> (1)..(10)
 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

20

<221> DOMINIO
 <222> (11).. (13)
 <223> segmento enlazador

<220>

25

<221> DOMINIO
 <222> (14) . (26)
 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus dengue 3

30

<220>
 <221> DOMINIO
 <222> (27)..(28)
 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

5 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

10 <400> 156

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Gly Val Ser His

1 5 10 15

Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

15

<210> 157

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

10 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

15 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20 <400> 157

Arg Gly Gly Gly Ser Ser Pro

1 5 10 15

Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

25

<210> 158

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(17)

10 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

15 <223> péptido penetrador de células TAT

<400> 158

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

20 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

20 25 30

<210> 159

<211> 26

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (14).. (16)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<400> 159

15 Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20 25

20 <210> 160

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14).. (16)

<223> segmento enlazador

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

10

<400> 160

Ala Ser His Asn Ile leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

15 20 25

<210> 161

<211> 26

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<400> 161

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

10 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20 25

<210> 162

15 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

25 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

5 <400> 162

Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

 20 25

10

<210> 163

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<400> 163

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

5 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

 20 25

<210> 164

<211> 26

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

20 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador R10

<400> 164

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Arg
 20 25

5 <210> 165
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
<221> DOMINIO

15 <222> (1)..(13)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (14)..(16)
<223> segmento enlazador

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (17)..(26)
<223> péptido penetrador de células R10

30 <400> 165
Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Arg
 20 25

<210> 166

<211> 26

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

20 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

25 <223> péptido penetrador de células R10

<400> 166

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

30 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20 25

<210> 167

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 167

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Gly Gly Gly

5	1	5	10	15
	Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu			
	20	25	30	

<210> 168

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) . (13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (17).. (26)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

10 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 168

Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Gly Gly Gly

15 1 5 10 15

Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 169

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

20 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 169

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

25 1 5 10 15

Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 170

30 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14) . (16)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

30 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 170

Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

- 5 <210> 171
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico
<22 0>
<221> DOMINIO
<222> (1)..(13)
- 15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>
- 20 <221> DOMINIO
<222> (14)..(16)
<223> segmento enlazador

<220>
- 25 <221> DOMINIO
<222> (17)..(26)
<223> péptido penetrador de células R10

<220>
- 30 <221> DOMINIO
<222> (27)..(28)
<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

5 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 171

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Gly Gly Gly

10 1 5 10 15

Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 172

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

25 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

10 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 172

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

20 1 5 10 15

Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 173

25 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión a dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (14)..(16)
 <223> segmento enlazador

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (17)..(26)
 <223> péptido penetrador de células R10

15 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (27)..(28)
 <223> segmento enlazador

20 <220>
 <221> SEÑAL
 <222> (29)..(32)
 <223> señal KDEL de retención en el RE

25 <220>
 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 173

Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Gly Gly Gly

30 1 5 10 15
 Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

<210> 174

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14).. (16)

<223> segmento enlazador

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

30 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 174

5 Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

10 <210> 175

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del VD2

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

10

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 175

15 Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

20 25 30

Lys Asp Glu Leu

20 35

<210> 176

<211> 36

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

25 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 176

Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

30 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

 35

<210> 177

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31).. (32)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

5 <400> 177

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

10 Lys Asp Glu Leu

 35

<210> 178

<211> 36

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

15 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 178

Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

20 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

 35

25 <210> 179

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

20

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

25

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 179

30 Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Ely Gly

20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 180

<211> 36

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> DOMINIO

20

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

25

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

30

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

5 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 180

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

10 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

15 <210> 181

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 181

20 Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

25 35

<210> 182

<211> 36

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

5 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (17) . (30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

25 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

30

<400> 182

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

ES 2 392 106 T3

20

25

30

Lye Asp Glu Leu

35

5 <210> 183
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (1)..(13)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (14)..(16)
<223> segmento enlazador

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (17)..(30)
<223> péptido penetrador de células TAT

30 <400> 183
Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

20

25

30

<210> 184

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

20 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

25 <223> péptido penetrador de células TAT

<400> 184

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

30 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

<210> 185

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<400> 185

25 Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

30 <210> 186

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1) . (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

20

<400> 186

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

25

20

25

30

<210> 187

<211> 30

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3prO,

5 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<400> 187

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Gly Gly Gly

20 1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

20 25 30

<210> 188

25 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14).. (16)

<223> segmento enlazador

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

15 <400> 188

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

20

<210> 189

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14).. (16)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(3D)

10 <223> péptido penetrador de células TAT

<400> 189

Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

15 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

<210> 190

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<400> 190

10 Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

15 <210> 191

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17).. (30)

<223> péptido penetrador de células TAT

5

<400> (19)

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

10 20 25 30

<210> 192

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

ES 2 392 106 T3

<400> 192

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

5 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

<210> 193

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

20 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<400> 193

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Gly Gly Gly

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 20 25 30

5 <210> 194
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
<221> DOMINIO

15 <222> (1)..(13)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (14)..(16)
<223> segmento enlazador

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (17)..(30)
<223> péptido penetrador de células TAT

30 <400> 194
Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Gly Gly Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 20 25 30

<210> 195

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

20 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

25 <223> péptido penetrador de células TAT

<400> 195

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

30 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

<210> 196

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<400> 196

25 Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

 20 25 30

30 <210> 197

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

20

<400> 197

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

25

20

25

30

<210> 198

<211> 29

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

5 segmento de unión al dominio Nterminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (13)..(15)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (16)..(29)

<223> péptido penetrador de células TAT

<400> 198

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Gly Gly Gly Tyr

20 1 5 10 15

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

20 25

<210> 199

25 <211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento NS4A del VHC,
 mutación de R28 por Q

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (13)..(15)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(29)

<223> péptido penetrador de células TAT

15

<400> 199

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Gly Gly Gly Tyr

1 5 10 15

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

20

20

25

<210> 200

<211> 36

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 2

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

25

<400> 200

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Gln Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

30 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 201

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

30 <220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 201

5 Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

10 35

<210> 202

<211> 36

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

25 segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

30 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

10 <222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15

<400> 202

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

20 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 203

25 <211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus dengue 4

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (14)..(16)
 <223> segmento enlazador

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (17)..(30)
 <223> péptido penetrador de células TAT

15 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (31)..(32)
 <223> segmento enlazador

20 <220>
 <221> SEÑAL
 <222> (33)..(36)
 <223> señal KDEL de retención en el RE

25 <220>
 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 203

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Gly Gly Gly

30 1 5 10 15
 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly
 20 25 30
 Lys Asp Glu Leu
 35

<210> 204

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31)..(32)

<223> segmento enlazador

30

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

5 <400> 204

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

10 Lys Asp Glu Leu

 35

<210> 205

<211> 36

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (31).. (32)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

15 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 205

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

20 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

 35

25 <210> 206

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14).. (16)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (31) . (32)

<223> segmento enlazador

20

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33) . (36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

25

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 206

30 Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

20 25 30

Lys Asp Glu Leu

35

<210> 207

<211> 36

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15

segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> DOMINIO

20

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

25

<222> (17)..(30)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

<221> DOMINIO

30

<222> (31).. (32)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(36)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

5 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 207

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Gly Gly Gly

1 5 10 15

10 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly

 20 25 30

Lys Asp Glu Leu

 35

15 <210> 208

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (13)..(15)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(29)

<223> péptido penetrador de células TAT

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (30)..(31)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (32)..(35)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 208

20 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Gly Gly Gly Tyr

1 5 10 15

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly Lys

 20 25 30

Asp Glu Leu

25 35

<210> 209

<211> 35

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
5 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC,
mutación de R28 por Q

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (13).. (15)

<223> segmento enlazador

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (16)..(29)

<223> péptido penetrador de células TAT

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (30)..(31)

<223> segmento enlazador

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (32)..(35)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 209

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Gly Gly Gly Tyr

1

5

10

15

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Gly Lys

20 25 30

Asp Glu Leu

35

5

<210> 210

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

15

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

30

<400> 210

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20

25

<210> 211

<211> 32

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

5 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 211

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

10 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 212

<211> 32

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

15 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 212

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

20 Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 213

<211> 32

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

25 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 213

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

30 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 214

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

ES 2 392 106 T3

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 214

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Gly Gly Gly

5 1 5 10 15

Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 215

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

10 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 215

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Gly Gly Gly

15 1 5 10 15

Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 216

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

20 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 216

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly

25 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 217

30 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (27)..(28)

<223> segmento enlazador

25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

30 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 217

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Gly Gly Gly

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

5 <210> 218
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
<221> DOMINIO

15 <222> (1).. (13)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

20 <220>
<221> DOMINIO
<222> (14)..(16)
<223> segmento enlazador

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (17)..(26)
<223> péptido penetrador de células R10

30 <220>
<221> DOMINIO
<222> (27)..(28)
<223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

5

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 218

10 Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Gly Gly Gly
1 5 10 15
Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

15 <210> 219

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (13).. (15)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(25)

<223> péptido penetrador de células R10

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (26)..(27)

<223> segmento enlazador

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 219

20 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Gly Gly Gly Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

25 <210> 220

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC,

5 mutación de R28 por Q

<220>

<221> DOMINIO

<222> (13)..(15)

10 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(25)

15 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (26)..(27)

20 <223> segmento enlazador

<220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

25 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

30 <400> 220

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Gly Gly Gly Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 221

<211> 26

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

20 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

25 <223> péptido penetrador de células R10

<400> 221

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

30 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20 25

<210> 222

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<400> 222

25 Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

 20 25

30 <210> 223

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14).. (16)

<223> segmento enlazador

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17) .. (26)

<223> péptido penetrador de células R10

20

<400> 223

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Gly Gly Gly

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

25

20

25

<210> 224

<211> 26

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

5 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (14).. (16)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (17) . (26)

<223> péptido penetrador de células R10

<400> 224

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Gly Gly Gly

20 1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20 25

<210> 225

25 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del VFA

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (14)..(16)
 <223> segmento enlazador

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (17).. (26)
 <223> péptido penetrador de células R10

15 <400> 225
 Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Arg
 20 25

20 <210> 226
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
 30 <221> DOMINIO
 <222> (1).. (13)
 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

5 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

10 <223> péptido penetrador de células R10

<400> 226

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

15 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

 20 25

<210> 227

<211> 26

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(16)

<223> segmento enlazador

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (17)..(26)

<223> péptido penetrador de células R10

<400> 227

10 Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Gly Gly Gly

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

 20 25

15 <210> 228

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (13)..(15)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(25)

<223> péptido penetrador de células R10

5

<400> 228

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Gly Gly Gly Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

10 20 25

<210> 229

<211> 25

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

25 segmento NS4A del VHC,
mutación de R28 por Q

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (13)..(15)

<223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (16)..(25)

<223> péptido penetrador de células R10

<400> 229

5 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Gly Gly Gly Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20 25

10 <210> 230

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30 <220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

25

<400> 230

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

30

20

25

30

<210> 231

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

10 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

10

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 231

15 Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Ileu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

20 <210> 232

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

10 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

20 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 232

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

5 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 233

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

20 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

20

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 233

25 Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

30 <210> 234

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

20 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

25 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

30 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAia

<220>

5 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

10 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 234

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

15 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 235

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

5 <221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

30

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 235

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

5

<210> 236

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

30

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

20 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 236

Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

25 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 237

<211> 32

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

- 5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

- 10 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

- 15 <221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

- 20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

- 25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

- 30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

5 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

10 <400> 237

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

15

<210> 238

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

5 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

15 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<400> 238

20 Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

25 <210> 239

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15).. (20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

20

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22) . (27)

25

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<400> 239

Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Leu Arg

30

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

25

<210> 240

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<400> 240

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

5 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 241

10 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador bela-alanina; bAla

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

10 RE es el retículo endoplasmático

<400> 241

Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

15 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

25

<210> 242

<211> 27

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

5 <221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

20

<400> 242

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

25

20

25

<210> 243

<211> 27

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial; péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

15 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el retículo endoplasmático

<400> 243

30 Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 244

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

25 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

30 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22).. (27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<400> 244

5 Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

10 <210> 245

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1) .. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30 <220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22) . (27)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<400> 245

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

15 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 246

20 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) .. (13)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2P del VD2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador bela-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

10

<400> 246

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

15

20

25

<210> 247

<211> 25

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

30

segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 247

10 Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 20 25

15 <210> 248

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE

5 péptido penetrador

<400> 248

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

10 Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 249

<211> 25

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

5 <400> 249

Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 20 25

10

<210> 250

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE

péptido penetrador

<400> 250

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Leu Arg

5 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 251

10 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimerico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 251

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

5 20 25

<210> 252

<211> 25

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

20 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

25 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(20)

30 <223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 252

Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Leu Arg

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu
 20 25

5 <210> 253
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>
<221> DOMINIO

15 <222> (1)..(13)
<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento del NS2B del VON

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)
<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>
<221> DOMINIO
<222> (15)..(20)
<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

30
<400> 253
Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

25

<210> 254

<211> 25

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 254

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

5 20 25

<210> 255

<211> 25

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

5 <400> 255

Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 20 25

10

<210> 256

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 256

10 Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

15 <210> 257

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

25 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 257

Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Leu Arg

15 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 258

<211> 25

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

30 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2E del VFA

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15) . (25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
 péptido penetrador

15

<400> 258

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

20

25

<210> 259

<211> 25

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

20 <400> 259

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 20 25

25

<210> 260

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 10 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
 péptido penetrador

<400> 260

25 Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

30 <210> 261

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

25 <223> señal citosólica de retención en el RE péptido penetrador

<400> 261

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

30 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 262

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

10 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del VD2

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

30

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

20 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 262

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

25 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 263

<211> 32

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

5 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

10 <222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15

<400> 263

Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20

20

25

30

<210> 264

<211> 32

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

- 5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

- 10 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

- 15 <221> SEÑAL

<222> (15) - (20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

- 20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

- 25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

- 30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

5 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

10 <400> 264

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

15

<210> 265

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

25 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

10 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 265

5 Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Leu Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

10 <210> 266

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

20 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del VFA

30

<220> -

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

5 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

15 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

30 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 266

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Leu Arg

1

5

10

15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20

25

30

<210> 267

5 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

15 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30 <220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

25

<400> 267

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

30

20

25

30

<210> 268

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

10 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) .. (13)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

25 <221> SEÑAL

<222> (15).. (20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

30 <220>

<221> MOD_RES <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22).. (27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 268

20 Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Leu Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

25

<210> 269

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

20 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29) . (32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

10 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 269

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

15 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 270

20 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

30 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

20

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

25

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<400> 270

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Leu Arg

30

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

25

<210> 271

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

10 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus dengue 1

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

30 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<400> 271

10 Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Ala Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

15 <210> 272

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

25 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<400> 272

25 Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

30 <210> 273

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

25 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

5 <400> 273

Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

25

10

<210> 274

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

5 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

20 <400> 274

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

25

<210> 275

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) . (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
10 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<400> 275

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

5 20 25

<210> 276

<211> 27

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

15

<400> 276

Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

20

25

<210> 277

<211> 27

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

30

<400> 277

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp •Gly Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

25

<210> 278

<211> 32

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

25 <222> (15).. (20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 278

20 Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Leu Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

25

<210> 279

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

20

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

25

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

5 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 279

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

10 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 280

<211> 32

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

25

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 280

30 Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 281

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (1) . (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

25

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

30

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

10 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

15 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 281

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Ala Leu Arg

1 5 10 15

20 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 282

<211> 32

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NSSpro,

segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

10 <221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

5 <400> 282

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Clu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

10

<210> 283

<211> 32

<212> RT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

10 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220> -

20 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

25 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 283

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

30 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 284

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

10 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

15 <400> 284

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

20

<210> 285

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> DO14AIN

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 285

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Ala Leu Arg

5	1	5	10	15
	Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu			
	20	25	30	

<210> 286

10 <211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (14)..(19)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (21)..(26)

<223> señal citosólica de retención en el RE

10 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

20 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

25 <400> 286

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

30

<210> 287

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

10 segmento NS4A del VHC,
mutación de R28 por Q

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

20 <222> (14).. (19)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (21)..(26)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

<223> señal KDEL de retención en el RE

10

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 287

15 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

20 <210> 288

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

30 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

15 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

25 <222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

5 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 288

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Leu Arg

10 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 289

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

25 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

10 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

20 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 289

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

5 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 290

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

20 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

25 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

25 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

30 <400> 290

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 291

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido químérico

10 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

20 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

20

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 291

25 Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

30 <210> 292

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

25 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>

<221> SEÑAL

<222> (29).. (32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

15 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 292

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Ala Leu Arg

20 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 293

25 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del VFA

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

20 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

25 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22) . (27)

30 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

5 <221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10 <220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 293

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

15 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

<210> 294

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

30 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

20

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

25

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (28)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

5 <223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 294

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

10 Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 295

<211> 32

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

25 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2E del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (15)..(20)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (22)..(27)

<223> señal citosólica de retención en el RE

20

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

25

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (29)..(32)

30

<223> señal KDEL de retención de Reticulo endoplasmático

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 295

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

5 20 25 30

<210> 296

<211> 31

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento NS4A del VHC

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (14)..(19)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>

<221> SEÑAL

<222> (21)..(26)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20

<220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

<223> señal KDEL de retención en el RE

25

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 296

30 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

 20 25 30

<210> 297

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

20 segmento NS4A del VHC, mutación de R28 por Q

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (14)..(19)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> SEÑAL

<222> (21)..(26)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (28)..(31)

<223> señal KDEL de retención en el RE

20

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<400> 297

25 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Ala Lys Asp Glu Leu

20 25 30

30 <210> 298

<211> 25

<212> PRT

<2i3> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE

20 péptido penetrador

<400> 298

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

25 Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Leu

 20 25

<210> 299

<211> 25

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

5 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión a dominio N-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del VD2

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE péptido penetrador

25

<400> 299

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

30

20

25

<210> 300

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

10 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

15 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

30

<400> 300

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Leu

20

25

<210> 301

<211> 25

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 301

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

5 20 25

<210> 302

<211> 25

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

5 <400> 302

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 20 25

10

<210> 303

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del VON

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 303

10 Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

15 <210> 304

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

25 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 304

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

15 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 305

20 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

30 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE

15

péptido penetrador

<400> 305

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

20

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 306

<211> 25

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

20

<400> 306

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

25

20

25

<210> 307

<211> 24

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

5 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (14)..(24)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

25 <400> 307

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

30

<210> 308

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

15 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC,
mutación de R28 por Q

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

25 <221> DOMINIO

<222> (14)..(24)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

30 <400> 308

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

<210> 309

<211> 25

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2E del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

25 <223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 309

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

30 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 310

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

25

<400> 310

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

30

20

25

<210> 311

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

10 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (15) . (25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 311

25 Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 20 25

30 <210> 312

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE

20 péptido penetrador

<400> 312

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

25 Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Leu

 20 25

<210> 313

<211> 25

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1).. (13)

5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

15 <221> DOMINIO

<222> (15)..(25)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

20 <400> 313

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 20 25

25

<210> 314

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15) . (25)

15 <223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 314

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Ala Leu Arg

20 1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 25

<210> 315

25 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)
 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (15)..(25)
 <223> señal citosólica de retención en el RE
 péptido penetrador

15
 <400> 315
 Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Ala Leu Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu
 20 20 25

<210> 316
 <211> 24
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(12)
 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento NS4A del VHC

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (14)..(24)

<223> señal citosólica de retención en el RE
péptido penetrador

<400> 316

15 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

20 <210> 317

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC, mutación de R28 por Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(24)

<223> señal citosólica de retención en el RE

10 péptido penetrador

<400> 317

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Ala Leu Arg Arg

1 5 10 15

15 Arg Arg Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20

<210> 318

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

<400> 318

15 Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

20 <210> 319

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

10 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

15

<400> 319

Asp Leu Ser Leu Glu Lye Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lye Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 20 25 30

<210> 320

<211> 32

<212> PRT

<2].3> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

10 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

15 <222> (15)..(32)

<400> 320

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

20 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

<210> 321

<211> 32

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

15 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

<400> 321

20 Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asri Trp Cys

20 25 30

25 <210> 322

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAba

10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

15

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

20

<400> 322

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asri Trp Cys

25

20

25

30

<210> 323

<211> 32

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 5 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

20 <221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

<400> 323

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Ala Cys Ser

25 1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

<210> 324

30 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

20

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

25 <400> 324

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

30

<210> 325

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (32)

20 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

25 <222> (15)..(32)

<400> 325

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Ala Cys Ser

1 5 10 15

30 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

<210> 326

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

10 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (14).. (31)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

25 <220>

<221> DISULFURO

<222> (14)..(31)

<400> 326

30 Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ala Cys Ser Asn

1 5 10 15

Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

<210> 327

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento NS4A del VHC,

15 mutación de R28 por Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14).. (31)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

30 <222> (14)..(31)

<400> 327

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Ala Cys Ser Asn

1

5

10

15

Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20

25

30

<210> 328

5 <211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

15 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del VD2

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

15 <222> (15)..(32)

<400> 328

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

20 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

25

<210> 329

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
10 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

5

<400> 329

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

10 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

<210> 330

15 <211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

25 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

30 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

10 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

20 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

25 <222> (15)..(32)

<400> 330

Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

30 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35

<210> 331

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

10 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

20 segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

25 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

30 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

5 <221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

10 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 331

15 Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

20 35

<210> 332

<211> 39

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

- 5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

- 10 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

- 15 <221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

- 20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

- 25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

- 30

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

ES 2 392 106 T3

<400> 332

Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

5 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

<210> 333

10 <211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

20 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

15 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

20 <222> (15)..(32)

<400> 333

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

25 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asri Trp Cys

 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35

30 <210> 334

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

5 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 334

10 Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Leu

15 35

<210> 335

<211> 39

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmicida por garrapatas

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

10 <221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

20 <220>

<221> SEÑAL

<222> (34).. (39)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

30 <400> 335

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

<210> 336

5 <211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

15 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NSpro,
segmento NS4A del VHC

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(31)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (33)..(38)

10 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

15 <222> (14)..(31)

<400> 336

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ala Cys Ser Asn

1 5 10 15

20 Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys Ala

20 25 30

Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

25 <210> 337

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(12)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

10 segmento NS4A del VHC, mutación de R28 por Q

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (13)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (14)..(31)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (32)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (33)..(38)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (14)..(31)

5 <400> 337

Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Gln Ile Ile Leu Ala Cys Ser Asn

1 5 10 15

Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys Ala

 20 25 30

10 Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35

<210> 338

<211> 43

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

25 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE

20 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> SEÑAL

<222> (40)..(43)

25 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

30 <221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

<400> 338

Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Cys Ser

ES 2 392 106 T3

1 5 10 15
Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30
Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Lys Asp Glu Leu

5 35 40

<210> 339

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

15 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

20 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

25 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

30 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 339

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Cys Ser

5 1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

<210> 340

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

5 <400> 340

Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

10

<210> 341

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

20 <221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

30

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15) .. (32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

5 <222> (15).. (32)

<400> 341

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

10 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

<210> 342

<211> 32

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1) .. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

25 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

5 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 342

10 Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

15 <210> 343

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1).. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

10

<400> 343

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

15 20 25 30

<210> 344

<211> 32

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

30 segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

5 <222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

10 <221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 344

Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Cys Ser

15 1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

<210> 345

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

30 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

15 <400> 345

Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

20

<210> 346

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (1) .. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

5 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (32)

10 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> DISULFURO <222> (15)..(32)

15

<400> 346

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 20 25 30

<210> 347

<211> 39

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

30 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

- 5 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

<220>

- 10 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

- 15 <221> DOMINIO

<222> (15) . (32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

- 20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

- 25 <220>

<221> SEÑAL

<222> (34) . (39)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

- 30

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

ES 2 392 106 T3

<400> 347

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

5 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

<210> 348

10 <211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

20 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo
N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1) . (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

15 <223> señal citosólica de retención en el RE

RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

20 <222> (15)..(32)

<400> 348

Ala Ser His Asn Ile Leu Val Glu Val Gln Asp Asp Gly Ala Cys Her

1 5 10 15

25 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

30 <210> 349

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

5 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

10 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

15 segmento de NS2B del virus dengue 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

20 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

25 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el Reticulo Endoplasmático

<220>

5 <221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 349

Val Ser His Asn Leu Met Ile Thr Val Asp Asp Asp Gly Ala Cys Ser

10 1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

15

<210> 350

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

25 <221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

30 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (15) . (32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

20 <221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

25 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 350

30 Ser Ser Pro Ile Ile Glu Val Lys Gln Asp Glu Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

<210> 351

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

10

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

15 N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

20 <223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> DOMINIO

<222> (15).. (32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

5

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34).. (39)

<223> señal citosólica de retención en el RE

10 RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

15

<400> 351

Ser Ser Ala Arg Tyr Asp Val Ala Leu Ser Glu Gln Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

35

<210> 352

25 <211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (1) . (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

20

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

25

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

30

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15).. (32)

<400> 352

5 Ser Ser Arg Arg Leu Asp Val Lys Leu Asp Asp Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

10 35

<210> 353

<211> 39

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

20 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

25

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

30 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

5 <221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

15 <220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

20

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

25 <400> 353

Gly Glu Val Ser Leu Arg Val Arg Gln Asp Ala Met Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

30 Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35

<210> 354

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)

10 <223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

15 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro, segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro, segmento de NS2B del VON

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

25 <220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (34)..(39)

5 <223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

<221> DISULFURO

10 <222> (15)..(32)

<400> 354

Ser Ser Glu Arg Val Asp Val Arg Leu Asp Asp Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

15 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu

 35

20 <210> 355

<211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> LÍPIDO

30 <222> (1)

<223> MIRISTATO; MIRISTATO unido químicamente al extremo

N-terminal del péptido; también puede ser PALMITATO

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,

5 segmento de NS2B del VD2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

15 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (33)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

25 <222> (34)..(39)

<223> señal citosólica de retención en el RE
RE es el retículo endoplasmático

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (40)..(43)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

5 <222> (15).. (32)

<400> 355

Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ala Cys Ser

1 5 10 15

10 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Leu Arg Arg Arg Arg Leu Lys Asp Glu Leu

 35 40

15 <210> 356

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1) .. (13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VD2

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33).. (34)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

15 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 356

25 Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

30 35

<210> 357

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
10 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 1

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (33).. (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

5 <222> (15)..(32)

<400> 357

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Glu Val Ser Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

10 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

 35

15 <210> 358

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 3

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15).. (32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33).. (34)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

15 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 358

25 Asp Leu Thr Val Glu Lys Ala Ala Asp Val Thr Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

30 35

<210> 359

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
10 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus dengue 4

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (33)..(34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (35) . (38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

5 <222> (15)..(32)

<400> 359

Asp Leu Ser Leu Glu Lys Ala Ala Asn Val Gln Trp Asp Ala Cys Ser

1 5 10 15

10 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

 35

15 <210> 360

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VON

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(34)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

15 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

20 <220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 360

25 Asp Met Trp Ile Glu Arg Thr Ala Asp Ile Thr Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

30 35

<210> 361

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

10 segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del VFA

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

20 <222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG
del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (33)..(34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

30 <221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

5 <222> (15)..(32)

<400> 361

Gly Leu Glu Leu Lys Lys Leu Gly Glu Val Ser Trp Glu Ala Cys Ser

1 5 10 15

10 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

 20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

 35

15 <210> 362

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,
segmento de NS2B del virus de la encefalitis japonesa

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

<223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

5 del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33).. (34)

10 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

<222> (35)..(38)

15 <223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

20 <221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

<400> 362

Asp Met Trp Leu Glu Arg Ala Ala Asp Ile Ser Trp Glu Ala Cys Ser

25 1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

35

30

<210> 363

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

5 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(13)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,

segmento de unión al dominio N-terminal de NS3pro,

10 segmento de NS2B del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

15 <223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> DOMINIO

<222> (15)..(32)

20 <223> péptido penetrador basado en la horquilla FG

del dominio III de la proteína de cubierta del VD3

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (33).. (34)

<223> Residuo enlazador beta-alanina; bAla

<220>

<221> SEÑAL

30 <222> (35)..(38)

<223> señal KDEL de retención en el RE

<220>

<223> Extremo carboxílico C-terminal

<220>

<221> DISULFURO

<222> (15)..(32)

5

<400> 363

Gln Leu Val Ala Glu Trp Ser Gly Cys Val Glu Trp His Ala Cys Ser

1 5 10 15

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Cys

10 20 25 30

Ala Ala Lys Asp Glu Leu

35

<210> 364

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido quimérico

<220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(10)

25 <223> péptido penetrador de células R10

<220>

<221> DOMINIO

<222> (11)..(13)

30 <223> segmento enlazador

<220>

<221> DOMINIO

<222> (14)..(26)

<223> segmento inhibidor de la activación de NS3pro,
 segmento de unión al dominio C-terminal de NS3pro,
 segmento de NS2B del VD2

5 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (27)..(28)
 <223> segmento enlazador

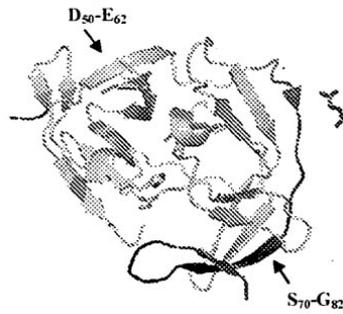
10 <220>
 <221> SEÑAL
 <222> (29)..(32)
 <223> señal KDEL de retención en el RE

15 <220>
 <223> Extremo carboxílico C-terminal
 <400> 364
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Gly Ser Ser Pro
 1 5 10 15
 20 Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Gly Gly Lys Asp Glu Leu
 20 25 30

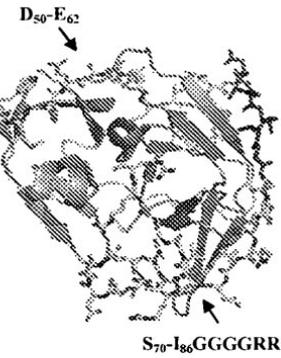
REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Péptidos quiméricos, **caracterizados por** tener una estructura primaria que comprende al menos un segmento inhibidor de la activación de la proteasa NS3pro de un virus de la familia Flaviviridae y un segmento penetrador de células, en los que estos péptidos quiméricos son capaces de inhibir o atenuar la infección por un virus de la familia Flaviviridae, teniendo dichos péptidos quiméricos una secuencia peptídica seleccionada entre una cualquiera de las SEC. ID N°. 1-62 y 65-364.
- 2.** Péptidos quiméricos según la reivindicación 1, en los que el mencionado virus de la familia Flaviviridae es uno de los flavivirus siguientes: virus del oeste del Nilo, VD1, VD2, VD3, VD4, virus de la encefalitis japonesa, virus de la fiebre amarilla y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas.
- 10 **3.** Péptidos quiméricos según la reivindicación 1, en los que el mencionado virus de la familia Flaviviridae es un hepacivirus y específicamente el VHC
- 4.** Péptidos quiméricos según la reivindicación 1, **caracterizados porque** se lipidan y la lipidación aumenta la actividad antivírica del péptido.
- 15 **5.** Una composición farmacéutica **caracterizada porque** contiene uno o varios péptidos según la reivindicación 1, y esta composición farmacéutica es eficaz para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico contra la infección por uno o varios virus de la familia Flaviviridae.

Figura 1B



C



D

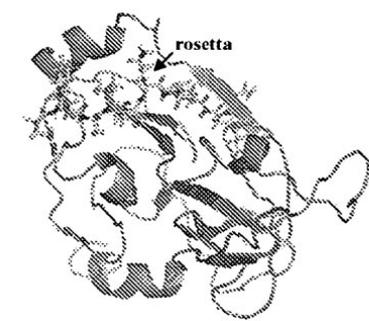


Figura 2

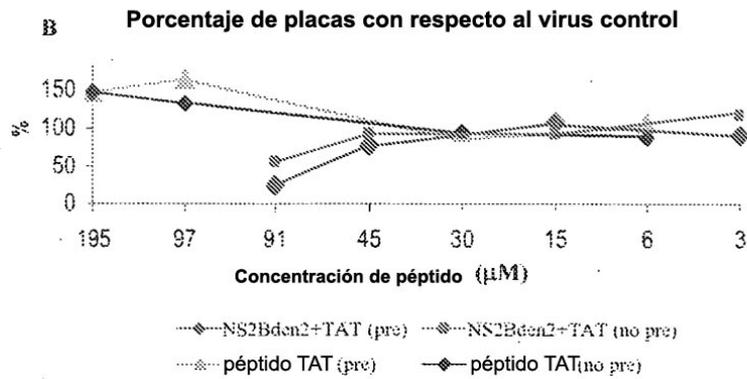
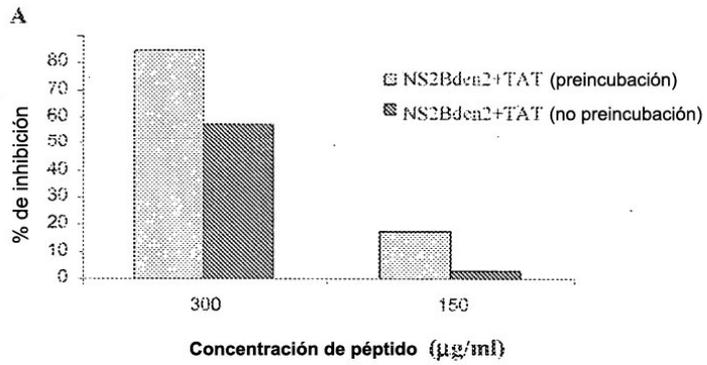
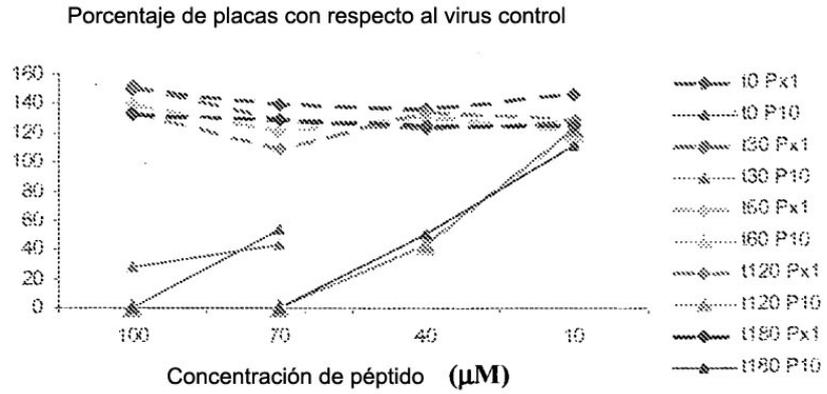


Figura 3

A



B

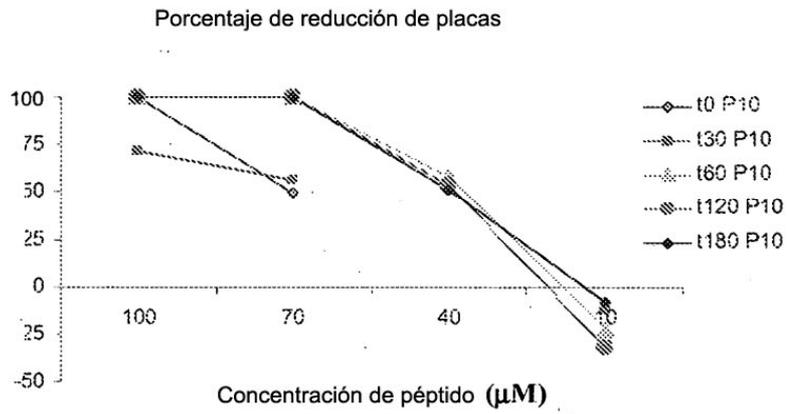


Figura 4

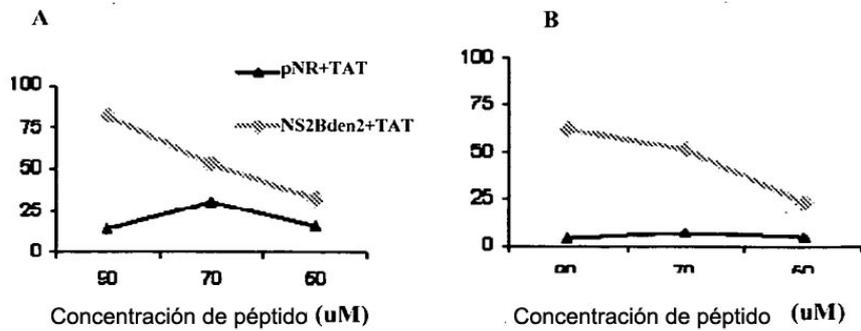


Figura 5

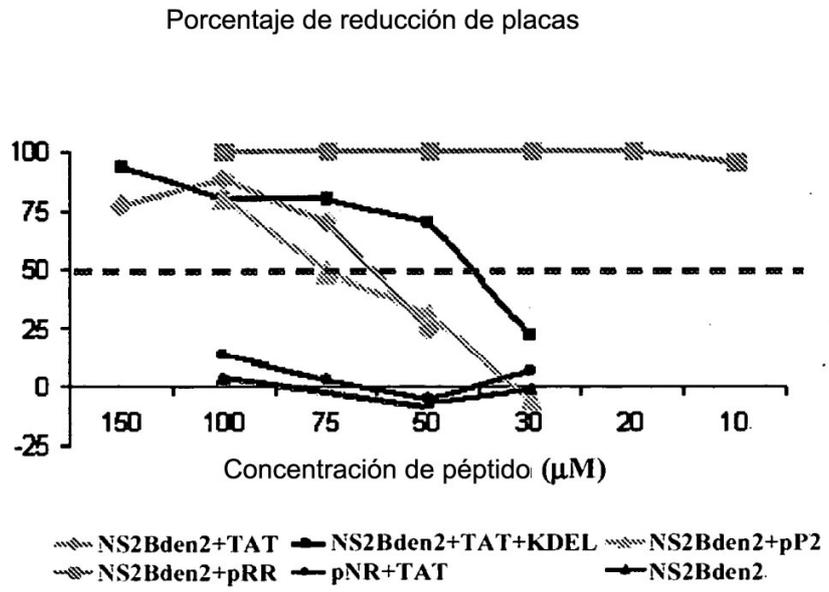


Figura 6

