

## 국내에서 분리된 일본뇌염 바이러스의 Envelope Protein의 3차구조 분석

국립보건원 바이러스질환부 신경계 바이러스과, <sup>1</sup>한양대학교 의과대학 약리학교실

남재환 · 채수림 · 김은정 · 윤경식 · 이호동 · 고현철<sup>1</sup> · 조해월\*

=Abstract=

### Analysis of the Three Dimensional Structure of Envelope Protein of the Japanese encephalitis virus Isolated in Korea

Jae-hwan Nam, Soo-Lim Chae, Eung-Jung Kim, Kyung-Sik Yoon, Ho-dong Lee,  
Hyun-Chul Koh<sup>1</sup> and Hae-Wol Cho\*

Division of Arboviruses, Department of Viral disease, National Institute of Health, Seoul, Korea.

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Three dimensional structures of envelope protein from Korean isolates and Nakayama-NIH strain of Japanese encephalitis virus (JEV) were deduced by a computer program (HyperChem 4.0 Chemplus 1.0) based on the data of the three dimensional structure of Tick-borne encephalitis virus. In the three dimensional structure of envelope protein, neutralizing epitope and T-helper cell recognition site of C-terminal region of Korean isolates were structurally similar to those of Nakayama-NIH but the N-terminal region was not. Korean JE isolates were compared with Nakayama-NIH strain by using cross-neutralization antibody test. Neutralizing activities of Korean isolates derived from guinea pigs were higher than those of Nakayama-NIH strain against Korean isolates, although the polyclonal antibody titers of Nakayama-NIH showed 1:160 to 1:640 against Korean isolates. According to the results from three dimensional structures and cross-neutralization analyses, the antigenic difference between Korean JE isolates and Nakayama-NIH strain may be dependent on structural difference of envelope protein.

**Key Words:** Japanese encephalitis virus, Three dimensional structure, Envelope protein, Cross-neutralization test

## 서 론

일본뇌염 바이러스 (Japanese encephalitis virus, JEV)는 *Flaviviridae*에 속하는 positive sense RNA 바이러스로서 약 11,000개의 nucleotide base를 가지고 있다 [1,2]. N-terminal로부터 capsid, membrane, envelope, 그리고 nonstructural protein 5개가 하나의 open reading frame에 의해서 발현되어

post-translation에 의해서 각각 생물학적 기능을 가지는 단백질로 modification 되어진다 [1,3~5].

특히 envelope protein은 hemagglutination, viral neutralization, virion assembly, membrane fusion [6], cellular receptor와 virus 사이의 결합 [7] 등 일본뇌염 바이러스의 생물학적 기능의 대부분의 역할을 수행하고 있는 중요한 바이러스 구성 성분이다. 이 envelope protein은 disulfide bond에 의해서 안정화되어 있으며 세부분의 domain으로 나눌 수 있다 (domain I, II, III). Central domain I은

\* Corresponding author

세부분의 region (residues 1-51, 137-189, and 285-302)인 120개의 아미노산으로 구성되어 있으며, domain II는 residues 52-136과 190-284로 구성된 finger-like 구조의 큰 loop를 이루고 있다. Envelope protein의 C-terminal 부분에 domain III (residues 303-395)가 있으며 IgG-like 구조를 이루고 있다. 이들 domain은 각각 flaviviral group-, subgroup-, virus specific antigenic determinant나 epitope들의 기능을 가지고 있다 [8].

Rey 등 (1995)은 tick-borne encephalitis (TBE) virus의 envelope protein의 crystallographical 3차 구조를 완성하여 이 단백질이 평평하고 긴 dimer 구조로서 viral membrane과 평행한 구조를 가지고 있음을 확인하였다.

본 연구진은 이미 국내에서 분리된 일본뇌염 바이러스 5개 주와 현재 백신 제조에 사용되고 있는 Nakayama-NIH 주의 envelope gene의 염기서열을 비교 분석하여 유전적 차이를 확인하였으며, cross-hemagglutination test를 통한 혈청학적 차이는 크지 않음을 확인하였다 [9~11].

본 논문에서는 일본뇌염바이러스와 TBE virus의 envelope gene 사이의 아미노산 서열 homology가 38.9%이며 12개의 cysteine residue가 공통적으로 존재하고 있는 것을 이용하여 컴퓨터로 국내에서 분리된 일본뇌염 바이러스와 Nakayama-NIH의 3차 구조를 추정하여 생물학적 기능을 나타내는 부분의 위치를 확인하고 cross-neutralization test를 실시하여 국내 분리주와 백신 제조주 사이의 중화능 비교 및 혈청학적 비교를 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. JE Virus 및 polyclonal antibody의 준비

분석할 일본뇌염 바이러스는 1982, 1987, 1991, 1994, 및 1996년에 국내에서 분리된 주 (K82P01, K87P39, K91P55, K94P05, and K96P10)와 현재 국내에서 백신 제조주로 사용중인 Nakayama-NIH주를 사용하였다. 각 바이러스의 분리 장소 및 연도는 Cho 등 [9]의 논문에서 기재된 사항과 동일하다. Polyclonal antibody 역시 Cho 등 [9]의 논문에서 사용된 것과 동일하게 만들어진 항체를 사용하였다.

### 2. Envelope gene의 아미노산 서열

Cho 등 [9]와 Nam 등 [10]이 이미 발표한 아미노산 서열을 사용하여 각종 분석에 활용하였다.

### 3. Cross-neutralization test

Cross-neutralization test를 위하여 Nakayama-NIH와 국내분리주인 K94P05, K87P39를 guinea pig에 3회 면역하여 만들어진 polyclonal antibody를 사용하였다. 공격용 바이러스는 각각 100 PFU로 조절하여 사용하였으며 *in vitro*에서 37 °C에서 혈청과 90분 반응후 plaque test를 실시하였다. 상세한 실험 방법은 Cho 등 [13]의 논문에서 실시된 방법과 동일하게 사용하였다.

### 4. Computer 분석

TBE 바이러스의 3차 구조 및 아미노산 서열은 internet을 통하여 확보하였으며 일본뇌염 바이러스의 envelope gene의 염기서열과의 상동성을 DNASIS 및 PROSIS (Hitachi)를 사용하여 확인하였고, TBE 바이러스 envelope protein 3차 구조의 자료를 활용하여 일본뇌염 바이러스 envelope protein의 3차 구조를 추정하기 위하여 HyperChem 4.0 Chemplus 1.0 programe (Hypercube Inc.)을 사용하였다. 컴퓨터로 추정된 구조를 사용하여 자료를 정리 및 보완하기 위하여 RasWin Molecular Graphics Windows version 2.6 (Intel Pentium Machine)과 Swiss-Pdbviewer version 2.2를 활용하였다. 각 programe은 internet 상에서 download 받아 사용하였으며 internet web site는 다음과 같다.

RasMol: [www.umoss.edu/microbio/rasmol/](http://www.umoss.edu/microbio/rasmol/)

Swiss-Pdbviewer v.2.2: [expasy.hcuge.ch/spdbv/mainpage.html](http://expasy.hcuge.ch/spdbv/mainpage.html)

TBE: [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

## 결과 및 성적

### 1. Envelope gene의 아미노산 서열 분석

Cho 등 [9]와 Nam 등 [10]에 의해서 발표된 국내 분리주와 Nakayama-NIH주의 envelope protein 아미노산 서열 결과 K96P10/Nakayama는 10 부분이, K94P05/Nakayama는 7 부분이, K91P55/Nakayama는 7 부분이, K87P39/Nakayama는 10 부분이, K82P01/Nakayama 역시 10 부분이 차이가 있음을

**Table 1.** Comparison of amino acid differences in the E protein coding region between Nakayama strain and 5 Korean isolates

Amino acid position	N -> K96 <sup>a</sup>	N -> K94	N -> K91	N -> K87	N -> K82
E35	Ala -> Pro				
<i><b>E51<sup>b</sup></b></i>	Val -> Ser	Val -> Ser	Val -> Ser	Val -> Ser	Val -> Ser
E63	Ala -> Pro				
<i><b>E129</b></i>	Thr -> Met	Thr -> Met	Thr -> Met		Thr -> Ile
E209			Lys -> Asn <sup>c</sup>		
E219	His -> Asp				
<i><b>E222</b></i>	Ala -> Ser	Ala -> Ser	Ala -> Ser		
<i><b>E227</b></i>	Pro -> Ser	Pro -> Ser	Pro -> Ser	Pro -> Ser	Pro -> Ser
<i><b>E244</b></i>	Glu -> Gln	Glu -> Gln			
E262				Leu -> Phe	
E270				Ile -> Phe	
E273				Glu -> Gly	
E312				Lys -> Asn	
<i><b>E327</b></i>	Ser -> Thr	Ser -> Thr	Ser -> Thr		Ser -> Thr
<i><b>E366</b></i>	Ala -> Ser	Ala -> Ser	Ala -> Ser		Ala -> Ser
E368					Lys -> Arg
E397				His -> Tyr	
E401					Ser -> Arg
E406					Ala -> Pro
E410					Thr -> Ile
E414					Ala -> Val
E424				Ala -> Thr	
E435				Asn -> Tyr	
E473				Val -> Ile	

<sup>a</sup> N; Nakayama, K96; K96P10, K94; K94P05, K91; K91P55, K87; K87P39, K82; K82P01

<sup>b</sup> Amino acid position numbers with italic and bold style indicated that these amino acid sequence variations were characterized to Korean JEV isolates compared with Nakayama strain (E51, E129, E222, E227, E244, E327, and E366).

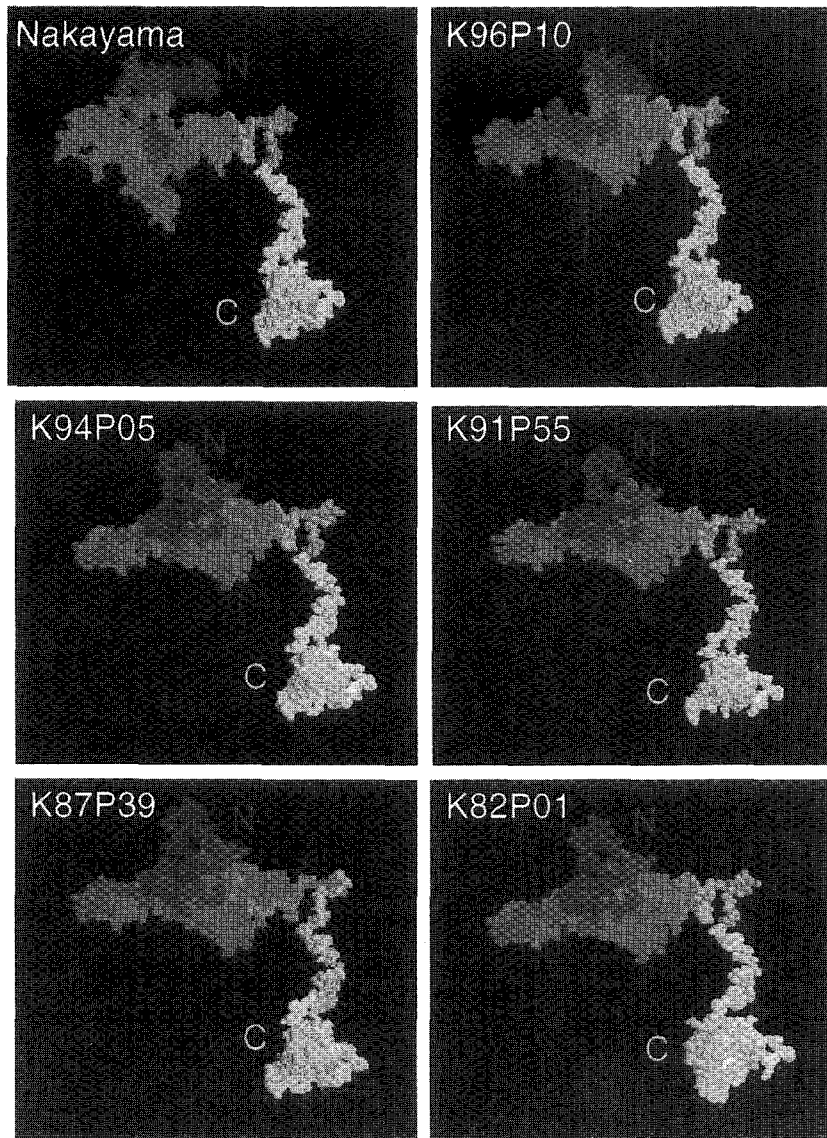
<sup>c</sup> Shaded boxes indicate that amino acids with charged polar groups changed into amino acids with nonpolar or uncharged R group and vice versa.

확인하였다 (Table 1). 특히 이 차이가 있는 아미노산 중 R-group의 polarity가 변화된 것들은 envelope protein 구조의 변화에 중요한 영향을 끼칠 것으로 추정되어진다. 국내 분리주와 Nakayama-NIH주의 envelope protein의 아미노산의 변이는 표 1에서 정리하였다.

## 2. 일본뇌염 바이러스 envelope protein의 3차 구조

TBE 바이러스와 일본뇌염 바이러스 (JaOArS 982)의 envelope protein의 아미노산 서열은 38.9%

의 상동성을 보여주고 있으며, 12개의 cysteine residue가 동일하게 위치하여 6개의 disulfide bridge를 형성하고 있다. 따라서 일본뇌염 바이러스의 3차 구조를 TBE 바이러스의 data를 활용하여 HyperChem 4.0 Chemplus 1.0 program을 사용하여 컴퓨터로 추정하여 그렸다 (Fig. 1). 한국 분리주들 사이의 envelope protein의 아미노산 서열의 평균 차이가 1.98%이고 한국 분리주들과 Nakayama-NIH주와의 평균 차이가 1.80% 임에도 불구하고 [9] 한국 분리주들의 3차 구조는 동일하게 그려졌으나 Nakayama-NIH주와는 N-ter-



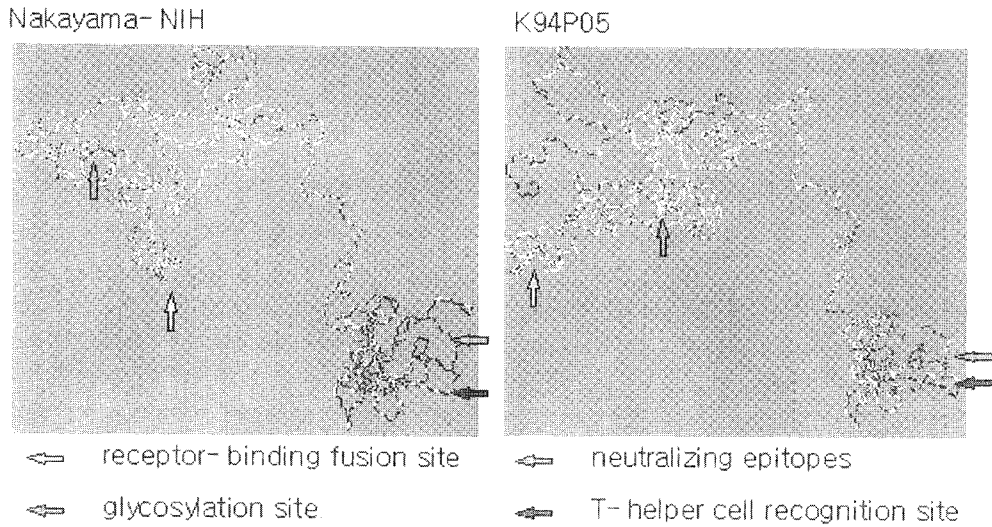
**Fig. 1.** Three dimensional structures of envelope protein of Nakayama-NIH and Korean JE isolates. These structures were deduced by HyperChem 4.0 Chemplus 1.0 programe and modified by RasWin Molecular Graphics Windows version 2.6 (spacefill in Graphics and structure in Colours). N and C mean N-terminal (blue) and C-terminal (red) parts respectively.

minal 부분에서 구조상의 차이가 있음을 확인하였다 (Fig. 1).

### 3. Envelope protein의 3차 구조와 생물학적 기능을 가지는 부분의 비교

Fig. 2는 Nakayama-NIH주와 국내 분리주인 K94P05의 추정된 envelope protein 3차 구조상에 지금까지 envelope protein이 가지고 있는 것으로 밝

혀진 각종 생물학적 기능을 나타내는 부분을 표시하였다. Neutralizing epitope (E373-E399 amino acid, 14)과 T-helper cell recognition site (E426-E457 amino acid, 15)로 알려진 부분은 Nakayama-NIH주와 K94P05 사이에 차이가 없었다. 그러나 receptor-binding fusion site (E98-E111 amino acid, 16)와 glycosylation site (E154-E156 amino acid, 15)는 두 바이러스주에서 위치상의 차이를 나타내



**Fig. 2.** Biological function sites in three dimensional structures of envelope protein were compared with Nakayama-NIH and K94P05. These structure was modified by Swiss-Pdbviewer version 2.2.

**Table 2.** PRNT-titer in cross-neutralizing reaction using anti-K94P05 and anti Nakayama-NIH polyclonal antibodies

Virus Antibody	Nakayama -NIH	JaGAR01	Beijing-1	K82P01	K87P39	K91P55	K94P05	K96P10
Nakayama-NIH	320 <sup>a</sup>	160	160	160	640	160	320	320
K94P05	160	640	320	1280	1280	640	2560	2560
K87P39	160	320	160	1280	1280	320	1280	1280

<sup>a</sup>: Serum dilution yielding 80 % reduction in plaque number.

었다 (Fig. 2).

#### 4. Cross-neutralization test

국내에서 분리된 일본뇌염 바이러스 K94P05와 K87P39 주와 Nakayama-NIH주를 이용하여 guinea pig로부터 만들어진 polyclonal antibody를 이용하여 cross-neutralization test를 실시하였다. 국내분리주로 만들어진 polyclonal antibody가 국내 분리주에 대하여 Nakayama-NIH로 만들어진 항체 보다 좀 더 높은 중화능을 보여주고 있었으며 Nakayama-NIH주로 만들어진 polyclonal antibody도 국내 분리주에 대하여 충분한 중화능은 보여주고 있었다 (Table 2).

## 고 찰

Flavivirus의 envelope 구조는 3 부분의 domain I, II, III로 나뉘어져 있으며 이들은 각각의 특이

한 기능을 가지고 있다. 또한 envelope protein은 monomer 두 개가 결합한 dimer 구조를 가지며 prM protein과 결합하여 생물학적 기능을 수행하고 있다 [8,12,17]. 또 TBE virus의 envelope protein의 3차 구조는 X-ray crystallographic analysis를 통하여 1995년에 완성되었다 [8].

본 논문은 TBE virus와 일본뇌염 바이러스의 envelope protein의 아미노산 서열의 상동성이 38.9%이며 구조에 중요한 영향을 끼치는 disulfide bond가 일치하는 점을 이용하여 컴퓨터를 이용하여 일본뇌염 바이러스의 envelope protein의 구조를 추정하였다. 이를 바탕으로 국내에서 분리된 일본뇌염 바이러스와 현재 백신 제조주로 사용되고 있는 Nakayama-NIH주와의 구조적 차이를 확인하였고 cross-neutralization test를 통하여 이와 같은 구조적 차이와 혈청학적인 상관관계를 확인하였다. 본 연구에서 추정된 일본뇌염 바이러스의 3차 구조가 컴퓨터로 추정된 구조이

기 때문에 정확히 *in vivo* 상태의 구조를 반영하지는 못하지만 국내 분리주와 Nakayama-NIH주 사이의 구조상의 차이를 확인할 수는 있었다.

국내 분리주들의 envelope protein 아미노산 염기서열의 평균 차이는 1.98%이나 국내분리주들과 Nakayama-NIH주와의 평균 차이는 1.80%이다. 그러나 국내 분리주들의 3차 구조는 기본적으로 동일한데 비하여 Nakayama-NIH주의 3차 구조와는 N-terminal 부분이 차이를 보이고 있다 (Fig. 1). 이는 이 부분의 차이가 혈청학적 차이를 나타낼 수 있음을 시사하고 있다. 그러나 이 부분이 나타내는 생물학적 기능인 host cell과의 receptor-binding fusion site의 위치 변화가 실제적인 차이를 보이는지는 아직 확인되지 않았다. 단지 Nakayama-NIH주와 K94P05 모두에서 이 부분이 밖으로 나와 있으며, 두 주 모두 BHK-21이나 primary chicken embryo fibroblast cell에 잘 infection 되기 때문에 큰 차이는 없을 것으로 추정되고 있다 (data not shown). Glycosylation site의 생물학적 기능에 대해서는 아직까지 특별한 기능이 밝혀져 있지 않고 있기 때문에 두 주 사이의 차이를 확인할 수 없었다 (Fig. 2).

C-terminal 부분은 두 주 모두에서 3차원 구조가 큰 차이를 보이고 있지는 않다 (Fig. 1 과 Fig. 2). 이 부분은 neutralizing epitope과 T-helper cell recognition site를 가지고 있는데 3차 구조상 국내 분리주와 Nakayama-NIH주가 큰 차이를 보이지 않고 있기 때문에 혈청학적인 차이 역시 크지 않을 것으로 추정할 수 있었다. 국내분리주 K94P05, K87P39와 Nakayama-NIH주에 대한 polyclonal antibody를 이용하여 cross-neutralization test 결과 국내분리주와 Nakayama-NIH주와의 중화능은 큰 차이를 보이고 있지는 않았다. 그러나 국내분리주에 대하여 국내분리주로 만든 polyclonal antibody가 더 좋은 중화능을 보이고 있음을 확인할 수 있었다 (Table 2). 이와 같은 결과는 3차원 구조상의 epitope 부분이 두 바이러스주 모두에서 같은 구조를 보여주고 있기 때문에 중화능이 기본적으로 같을 것으로 생각되어진다. 그러나 neutralizing epitope을 나타내는 부분이 이 부분만은 아니며, 전체 구조상의 차이 때문에 동일한 바이러스주로 만든 중화항체가 그 바이러스주에 대하여는 당연히 더 높은 중화능을 보이는 것으로 생각할 수 있다.

국내분리주와 Nakayama-NIH주의 envelope pro-

tein은 7개나 혹은 10개의 아미노산 차이가 있음을 확인하였고 (Table 1), 이들 차이 중 R-group의 polarity나 charge가 변하는 아미노산 변이가 전체 구조의 모양에 특이한 구조 변이를 유도 했을 것으로 추정되어지나 정확한 그들의 변이 정도나 구조에서의 역할을 확인하기 위하여는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되어진다.

본 연구를 통하여 국내에서 분리되고 있는 일본뇌염 바이러스는 연도별로 envelope protein에서 전체적인 염기서열의 차이가 있음에도 불구하고 기본적으로는 같은 모양의 구조를 유지하고 있음을 알 수 있으며 이는 진화적으로 염기서열의 변이가 중요한 구조적 변이를 유도한 부분에서 발생한 바이러스주는 자연적으로 도태된 것으로 볼수 있다. 따라서 그림 1에서 보여주고 있는 국내 일본뇌염 바이러스 envelope protein의 구조가 국내에서 가장 널리 퍼져있는 바이러스주의 형태로 생각할수 있다. Nakayama-NIH주가 아직까지는 국내 분리 바이러스주에 대하여 충분한 중화능을 보여주고 있으나 이미 3차 구조상의 차이가 국내분리주와 있으며 envelope protein의 아미노산 변이가 계속 관찰되고 있고 일본뇌염 바이러스가 RNA 바이러스여서 생기는 높은 돌연변이를 때문에 앞으로 이 Nakayama-NIH주의 중화능을 피할 수 있는 돌연변이주가 국내에 등장할 수 있는 가능성이 있음을 시사하고 있다.

## 결 론

국내에서 분리된 일본뇌염 바이러스주와 현재 백신 제조에 사용되고 있는 Nakayama-NIH주의 envelope protein의 3차 구조를 이미 발표된 Tick-borne encephalitis virus의 3차 구조에 관한 data를 사용하여 컴퓨터로 추정하고 국내 분리주와 Nakayama-NIH주 사이의 cross-neutralization test를 실시하여 중화능을 비교하여 보았다. 컴퓨터로 추정된 국내 분리주와 Nakayama-NIH주 사이의 envelope protein의 3차 구조는 C-terminal 부분은 변화가 없으나 N-terminal 부분은 구조상의 차이가 있었다. 이와 같은 차이는 polarity나 charge가 다른 특정 아미노산의 결과로 추정되어진다. C-terminal 부분에 존재하는 neutralizing epitope과 T-helper cell recognition site는 큰 차이가 없었기 때문에 cross-neutralization test 결과 Nakayama-NIH

주가 국내분리주에 대하여도 중화능을 보이고 있는 사실을 구조적으로 설명 할 수 있었다. 그러나 국내분리주로 만들어진 polyclonal antibody 가 국내분리주에 대하여 Nakayama-NIH주로 만들어진 항체보다 더 좋은 중화능을 보이고 있으며, 국내분리주와 Nakayama-NIH주의 envelope protein이 구조적 차이를 보여주고 있고, 일본뇌염 바이러스의 돌연변이율이 높기 때문에 국내 분리주중 현재 백신제조주로 사용되고있는 Nakayama-NIH주의 중화능을 피할 수 있는 돌연변이주가 나타날 가능성이 있을것으로 사료된다.

#### 감사의 글

본 연구는 보건의료기술사업의 지원에 의해서 수행되었습니다. 3차 구조를 추정하기 위한 컴퓨터 작업은 동화약품 중앙 연구소의 이경재 선생님이 도와주셨습니다.

### REFERENCES

1. Sumiyoshi H, Mori C, Fuke I, Morita K, Kuhara S, Kondou J, Kilkuchi Y, Nagamatu H, Igarashi A: Complete nucleotide sequence of the Japanese encephalitis virus genome RNA. *Virology* 161: 497-510, 1987.
2. Igarashi A: Epidemiology and control of Japanese encephalitis. *World Health Stat Q* 45: 299-305, 1992.
3. Mcada PC, Mason PW, Schmaljohn CS, Dalrymple JM, Mason TL, Fournier MJ: Partial nucleotide sequence of the Japanese encephalitis virus genome. *Virology* 158: 348-360, 1987.
4. Rice CM, Strauss EG, Struss JH: Structure of the flavivirus genome. *In: Schlesinger MJ (ed.), The Togaviridae and Flaviviridae*. New York: Plenum; 279-326, 1986.
5. Rice CM: Flaviviridae: The viruses and their replication. p.931-956. *In: Fields BN, Howley PM (ed.), Fields Virology 3rd edit*, Philadelphia: Lippincott - Raven, 1996.
6. Heinz EX: Epitope mapping of flavivirus glycoproteins. *Advances in Virus Research*. 31: 103-168, 1986.
7. Anderson R, King AD, Innis BL: Correlation of E protein binding with cell susceptibility to dengue 4 virus infection. *J Gen Virol* 73: 2155-2159, 1992.
8. Rey FA, Heinz FX, Mandl C, Kunz C, Harrison SC: The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. *Nature* 375: 291-298, 1995.
9. Cho HW, Nam JH, Lee YJ, Kim EJ, Lee HD, Koh HC: Antigenic and genetic differences between the prototype Nakayama-NIH strain and Korean strains of Japanese encephalitis virus. *J Kor Soc Virol* 26: 191-204, 1996.
10. Nam JH, Chung YJ, Ban SJ, Kim EJ, Park YK, Cho HW: Envelope gene sequence variation among Japanese encephalitis viruses isolated in Korea. *Acta Virologica* 40: 303-309, 1996.
11. Chung YJ, Nam JH, Ban SJ, Cho HW: Antigenic and genetic analysis of Japanese encephalitis viruses isolated from Korea. *Am J Trop Med Hyg* 55: 91-97, 1996.
12. Stiasny Karin, Allison SL, Marchler-Bauer A, Kunz C, heinz FX: Structural requirements for low-pH-induced rearrangements in the envelope glycoprotein of tick-borne encephalitis virus. *J Virol* 70: 8142-8147, 1996.
13. Cho HW, Nam JH, Lee HD, Koh HC, Kim JJ, Kim EJ, Chae SL, Lee YS, Lu JJ: Studies on the duration of immunity and production of antibody following immunization with inactivated killed Japanese encephalitis vaccine. *J Kor Ped Inf Dis* 4: 116-125, 1997.
14. Sief SA, Morita K, Matsuo S, Hasebe F, Igarashi A: Finger mapping of neutralizing epitope (s) on the C-terminal of Japanese encephalitis virus E-protein expressed in recombinant *Escherichia coli* system. *Vaccine* 13: 1515-1521, 1995.
15. Gritsun TS, Holmes EC, Gould EA: Analysis of flavivirus envelope proteins reveals variable domains that reflect their antigenicity and may determine their pathogenesis. *Virus Research* 35: 307-321, 1995.
16. Mandl CW, Guirakhoo F, Holzmann H, Heinz FX, Kunz C: Antigenic structure of the flavivirus envelope preprotein E at the molecular level, using Tick-borne encephalitis virus as a model. *J Virol* 63: 564-571, 1989.
17. Allison SL, Schalich J, Stiasny K, Mandl CW,

Kunz C, Heinz FX: Oligomer rearrangement of tick-borne encephalitis virus envelope proteins

induced by an acidic pH. J Virol 69: 695-700.

