

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 135**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

C07K 14/005 (2006.01)

C12N 15/86 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011 E 18212078 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2023 EP 3520813**

54 Título: **Plataformas de suministro de antígenos**

30 Prioridad:

11.10.2010 US 39196010 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.06.2023

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (100.0%)
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, BE**

72 Inventor/es:

**LILJA, ANDERS;
LOOMIS, REBECCA;
FRANTI, MICHAEL y
MASON, PETER**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 945 135 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

Plataformas de suministro de antígenos

ANTECEDENTES

El virus del herpes se ha difundido ampliamente y causa un amplio intervalo de enfermedades en seres humanos que en el peor de los casos puede conducir a morbilidad y mortalidad sustancial, principalmente en individuos inmunocomprometidos (por ejemplo, en receptores de trasplante e individuos infectados con VIH). Los humanos son susceptibles a la infección a través de al menos ocho virus del herpes. El virus del herpes simple 1 (VHS-1, VHH-1), virus de Herpes simple-2 (VHS-2, VHH-2) y virus de Varicela zoster (VVZ, VHH-3) son los virus de la subfamilia alfa, citomegalovirus (CMV, VHH-5) y Roseolovirus (VHH-6 y VHH-7) son virus de la subfamilia beta, virus de Epstein-Barr (VEB, VHH-4) y el virus del herpes asociado a sarcoma de Kaposi (VHSK, VHH-8) son virus de la subfamilia gama que infectan a humanos.

La infección por CMV conduce a una morbilidad y mortalidad sustancial en individuos inmunocomprometidos (por ejemplo, receptores de trasplantes e individuos infectados con VIH) e infección congénita que pueda resultar en defectos devastadores en el desarrollo neurológico en neonatos. Las glucoproteínas de envuelta gB, gH, gL, gM y gN del CMV representan candidatos de vacuna atractivos ya que se expresan en la superficie vírica y pueden provocar respuestas inmunes humorales neutralizantes del virus protectoras. Algunas estrategias de vacunas CMV se han dirigido a la glucoproteína de superficie principal B (gB), que puede inducir una respuesta de anticuerpo dominante. (Go y Pollard, JID 197:1631-1633 (2008)). La glucoproteína gB de CMV puede inducir una respuesta de anticuerpos neutralizantes, y una gran fracción de los anticuerpos que neutralizan la infección de los fibroblastos en suero de pacientes positivos CMV se dirige contra gB (Britt 1990). De forma similar, se ha informado que gH y gM/gN son dianas de la respuesta inmune a infección natural (Urban y col. (1996) J. Gen. Virol. 77 (Pt. 7):1537-47; Mach y col. (2000) J. Virol. 74(24):11881-92).

Los complejos de proteínas de CMV también son candidatos de vacuna atractivos porque parece que están implicados en procesos importantes en el ciclo de vida vírico. Por ejemplo, el complejo gH/gL/gO parece que tiene papeles importantes tanto en la entrada de fibroblastos como de células epiteliales/endoteliales. El modelo prevalente sugiere que el complejo gH/gL/gO media la infección de los fibroblastos. Los mutantes hCMV gO-nulos producen pequeñas placas de fibroblastos y virus a muy bajos títulos indicando el papel en la entrada (Dunn (2003), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:14223-28; Hobom (2000) J. Virol. 74:7720-29). Los recientes estudios sugieren que gO no se incorpora en los viriones con gH/gL, pero puede actuar como una chaperona molecular, aumentando la exportación de gH/gL del RE al aparato Golgi y la incorporación en los viriones (Ryckman (2009) J. Virol 82:60-70). A través de experimentos de búsqueda de pulso, se ha demostrado que pequeñas cantidades de gO permanecen unidas a gH/gL durante largos períodos de tiempo pero la mayor parte de los gO se disocian y/o se degradan del complejo gH/gL/gO, ya que no se encuentran en viriones extracelulares o se secretan de la célula. Cuando gO se elimina de una cepa clínica de CMV (TR) esas partículas víricas tienen cantidades significativamente reducidas de gH/gL incorporadas en el virión. Adicionalmente, gO eliminado del virus TR también inhibe la entrada en células epiteliales y endoteliales, sugiriendo que gH/gL también se requiere para la entrada de la célula epitelial/endotelial (Wille (2010) J. Virol. 84(5):2585-96).

gH/gL del CMV también puede asociarse a UL128, UL130, y UL131A (denominado en el presente documento UL131) y formar un complejo pentamérico que se requiere para la entrada en varios tipos celulares, incluyendo células epiteliales, células endoteliales, y células dendríticas (Hahn y col. (2004) J. Virol. 78(18):10023-33; Wang y Shenk (2005) Proc. Natl. Acad. Sci USA 102(50):18153-8; Gerna y col. (2005). J. Gen. Virol. 84(Pt 6):1431-6; Ryckman y col. (2008) J. Virol. 82:60-70). En contraste, este complejo no se requiere para infección de fibroblastos. Los aislados hCMV de Laboratorio llevan mutaciones en el locus LTL128-LTL131, y surgen mutaciones en aislados clínicos después de solamente unos cuantos pasajes en los fibroblastos cultivados (Akter y col. (2003) J. Gen. Virol. 84(Pt 5): 1117-22). Durante la infección natural, el complejo pentamérico provoca que los anticuerpos que neutralizan la infección de las células epiteliales, las células endoteliales (y probablemente cualquier otro tipo celular en el que el complejo pentamérico media la entrada vírica) con muy alta potencia (Macagno y col. (2010) J. Virol. 84(2): 1005-13). También parece que los anticuerpos de este complejo contribuyen significativamente a la capacidad del suero humano de neutralizar la infección de las células epiteliales (Genini y col. (2011) J. Clin. Virol. 52(2):113-8).

El documento US 5.767.250 desvela procedimientos para fabricar ciertos complejos proteicos CMV que contienen gH y gL. Los complejos se producen mediante la introducción de un complejo de ADN que codifica gH y un montaje de ADN que codifica gL en una célula de tal forma que gH y gL se co-expresan.

El documento WO 2004/076645 describe moléculas de ADN recombinantes que codifican proteínas de CMV. De acuerdo con este documento, las combinaciones de distintas moléculas de ADN que codifican diferentes proteínas de CMV, pueden introducirse en células para provocar la co-expresión de las proteínas de CMV codificadas. Cuando gM y gN se co-expresan en esta forma, formaron un complejo enlazado por disulfuro. Los conejos inmunizados con montajes de ADN que produjeron el complejo gM/gN o con el montaje de ADN que codificaba gB produjeron respuestas de anticuerpo neutralizante equivalentes.

Existe la necesidad de ácidos nucleicos que codifiquen dos o más proteínas del virus del herpes, de procedimientos de expresión de dos o más proteínas del virus del herpes en la misma célula y de procedimientos de inmunización que produzcan mejores respuestas inmunes.

Sumario de la invención

- 5 La invención es una composición que comprende una molécula de ARN autorreplicante y un sistema de administración de ARN como se define en la reivindicación 1.

Preferentemente, la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteína como se reivindica en la composición de la invención no son la misma proteína o fragmentos de la misma proteína, y no son fragmentos unas de otras.

- 10 En un ejemplo de un montaje pentacistrónico, la primera secuencia de nucleótidos está operativamente enlazada a un primer elemento de control, la segunda secuencia de nucleótidos está operativamente enlazada a un segundo elemento de control, la tercera secuencia de nucleótidos está operativamente enlazada a un tercer elemento de control, la cuarta secuencia de nucleótidos está operativamente enlazada a un cuarto elemento de control y la quinta secuencia de nucleótidos está operativamente enlazada a un quinto elemento de control. Los elementos de control presentes en el montaje (por ejemplo, primero, segundo, tercero, cuarto y quinto elementos de control) pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en un promotor subgenómico, un IRES y un sitio 2A (por ejemplo, FMDV) vírico.

El virus del herpes puede ser VHS-1, 1, VHS-2, VVZ, VEB de tipo 1, VEB de tipo 2, CMV, VHH-6 de tipo A, VHH-6 de tipo B, VHH-7 y VHH-8. En ciertas realizaciones, el virus del herpes es CMV o VVZ.

- 20 Cuando la molécula de ARN autorreplicante incluida en la composición de la invención codifica proteínas VVZ, las proteínas pueden seleccionarse del grupo que consiste en gB, gE, gH, gI, gL y un fragmento (por ejemplo, de al menos 10 aminoácidos) de las mismas.

- 25 En una realización, cuando la molécula de ARN autorreplicante codifica proteínas de CMV, la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas de CMV pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en gB, gH, gL; gO; gM, gN; UL128, UL130, LTL131 y un fragmento de una cualquiera de las anteriores. Preferentemente, la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas de CMV no son la misma proteína o fragmentos de la misma proteína, ni fragmentos unas de otras. Los elementos de control pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en un promotor subgenómico e IRES y un sitio 2A vírico.

- 30 En otra realización, la molécula de ARN autorreplicante incluida en la composición de la invención codifica la proteína gH del CMV o un fragmento de la misma, la proteína gL del CMV o un fragmento de la misma, el fragmento UL128 de la proteína UL128 del CMV, la proteína UL130 del CMV o un fragmento de la misma y la proteína UL131 del CMV o un fragmento de la misma.

En una realización, la molécula de ARN autorreplicante incluida en la composición de la invención es un replicón de alfavirus.

- 35 La composición de la invención contiene como sistema de suministro de ARN un liposoma, una nanopartícula polimérica, una nanoemulsión catiónica de aceite en agua o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la molécula de ARN de auto-replicación puede encapsularse en un liposoma.

La composición también puede comprender un adyuvante.

- 40 La invención también proporciona un procedimiento *in vitro* para formación de un complejo proteico, que comprende la administración de una composición de la invención a una célula, y el mantenimiento de la célula en condiciones adecuadas para la expresión del ARN autorreplicante, en el que se forma un complejo proteico.

La invención también proporciona una composición de la invención para uso en medicina, en particular, para inducir una respuesta inmunitaria en un individuo. Preferentemente, la respuesta inmune inducida comprende la producción de anticuerpos anti-CMV neutralizantes. Más preferentemente, los anticuerpos neutralizantes son independientes del complemento.

45 Breve descripción de los dibujos

- 50 La **FIG. 1** es un esquema de CMV que identifica complejos glucoproteicos conocidos implicados en la entrada de CMV en células diana. Las glucoproteínas de envuelta representan candidatos de vacuna atractivos ya que se expresan en la superficie vírica y pueden provocar las respuestas inmunes humores neutralizantes del virus protectoras y de larga duración. Las glucoproteínas estructurales que median estos procesos pueden dividirse en dos clases; aquellas que se conservan en toda la familia del virus del herpes y aquellas que no. Entre las que se conservan están gB, gH, gL, gM y gN. Muchas de estas glucoproteínas forman complejos entre sí (gH/gL/gO; gH/gL/UL128/UL130/UL131; gM/gN) para facilitar la localización de la superficie vírica y para llevar a cabo sus funciones en el acoplamiento vírico, la entrada y la fusión celular.

Las **FIGS. 2A-2F** son esquemas de montajes de CMV. La FIG. 2A, Esquema de los montajes gB ("gB FL", gB de longitud completa; gB solubles "gB sol 750" y "gB sol 692") descritos en el Ejemplo 1. Se construyeron dos versiones solubles diferentes de gB; gB sol 750 carece del dominio de extensión transmembrana y del dominio citoplasmático, gB sol 692 también carece de una región hidrófoba y es similar a gB sol según se describe en Reap et al. (2007) Clin. Vacc. Immunol. 14:748-55. La FIG. 2B, Esquema de los vectores de replicón gB usados para producir partículas de replicación vírica (VRP, por sus siglas en inglés). La FIG. 2C, Esquema de los montajes gH ("gH FL", gH de longitud completa; gH soluble "gH sol") descrito en el Ejemplo 1. Se construyó una versión soluble individual de gH que careció del dominio de extensión transmembrana. La FIG. 2D, Esquema de los vectores de replicón gH usados para producir VRP. La FIG. 2E, Esquema del montaje gL descrito en el Ejemplo 1. La FIG. 2F, Esquema del vector de replicón gL usado para producir VRP. En las Figuras 2B, 2D y 2F, "NSP1", "NSP2", "NSP3", y "NSP4", son proteínas no estructurales alfaviruses 1-4, respectivamente, requeridas para la replicación del virus.

Las **FIGS. 3A y 3B** muestran que ratones inmunizados con VRP gB (FL, sol 750, sol 692) o gH (FL, sol) indujeron respuestas de anticuerpo que fueron neutralizantes en presencia del complemento de cobayos. El ensayo de neutralización se realizó a través de la preincubación de las cepas del virus CMV TB40UL32E-GFP (que codifica la proteína fluorescente verde GFP mejorada, Sampaio et al. (2005) J. Virol. 79(5):2754-67), con suero de ratón y complemento de cobaya antes de la infección de las células epiteliales ARPE-19. Cinco días después de la infección, se determinó el número de células positivas GFP. La FIG. 3A, Curvas de dilución de suero de todos los sueros analizados en células ARPE-19 en presencia de complemento. La FIG. 3B, Títulos de neutralización del 50% para las muestras de suero. Los virus incubados con suero preinmunizado dieron una baja neutralización a bajas diluciones (1:40-1:80). Los sueros gB (FL, sol 750, sol 692) tuvieron una muy fuerte actividad neutralizante con títulos del 50 % de neutralización entre 1:1800-1:2100. Todos los ratones inmunizados con gB produjeron un perfil de neutralización similar. Los sueros gH (FL, sol) tuvieron una actividad neutralizante con títulos del 50 % de neutralización alrededor de 1:160. Véase el Ejemplo 1.

La **FIG. 4A** es una ilustración esquemática de replicones monocistrónicos que codifican la proteína fluorescente verde (GFP, por sus siglas en inglés) o la proteína fluorescente roja (mCherry) y un replicón bicistrónico que codifica GFP y mCherry. "NSP1", "NSP2", "NSP3", y "NSP4", son proteínas 1-4 no estructurales de alfavirus, respectivamente. El sistema de replicón de alfavirus policistrónico se diseñó haciendo modificaciones al sistema replicón de alfavirus existente para acomodar múltiples promotores subgenómicos que dirigen los genes de interés.

La **FIG. 4B** son gráficas de fluorescencia que muestran el análisis FACS de células BHKV infectadas con VRP que contienen ARN mono- y bicistrónicos. Las VRP de alfavirus policistrónicas produjeron más células que expresan ambos genes de interés en cantidades aproximadamente iguales (GFP y mCherry; 72,48 %) que la co-infección de VRP GFP + VRP mCherry (26,30 %). Véase el Ejemplo 2.

La **FIG. 5A** es una ilustración esquemática de la construcción de montajes de replicón de alfavirus policistrónico que codifica gH/gL y gH/gL/gO.

La **FIG. 5B** muestra que gH/gL forma un complejo *in vitro*. Las VRP que contienen replicones que codifican gH, gL, gO, gH/gL o gH/gL/gO se produjeron en células BHKV. Las VRP resultantes se usaron para infectar células ARPE-19 para demostrar la formación del complejo *in vitro*. Las células ARPE-19 infectadas con alfavirus se cosecharon y analizaron para la presencia de gH y gL. Las células ARPE-19 infectadas con VRP que codifican gH/gL produjeron complejos enlazados a disulfuro de gH/gL (véase en la ausencia de DTT, calor). gO no alteró detectablemente la asociación gH/gL. La gráfica del lado izquierdo muestra la expresión de la proteína gH. La gráfica de la derecha muestra la expresión de la proteína gL. Los marcadores de peso molecular se indican entre las transferencias. ● = gH monomérico, ●● = gL monomérico, < = heterodímero (gH + gL), * = dímero de heterodímeros.

La **FIG. 5C** muestra la inmunoprecipitación de complejos gH y gH/gL de células BHKV infectadas con VRP. La inmunoprecipitación se realizó usando anticuerpos IgG de ratón como un control (Carriles 2, 4, 7, y 10) o anticuerpos anti-gH de ratón (Genway) para inmunoprecipitar gH (Carriles 3, 5, 8, y 11). Las Transferencias Western se realizaron usando anticuerpos anti-gL de conejo y anticuerpos gH de conejo combinados. Los carriles 1, 6 y 9 muestran la proteína gH (banda superior ~75 kDa) y la proteína gL (banda inferior ~30 kDa) para referencia. Los carriles 2 y 3 son lisados infectados con gH-VRP. El carril 2 muestra que el anticuerpo de control no inmunoprecipitó gH. El carril 3 muestra que el anticuerpo anti-gH inmunoprecipitó gH. Los carriles 4 y 5 son de lisados infectados con gL-VRP solamente. No se inmunoprecipitó ninguna proteína gH. Los carriles 7 y 8 son de lisados infectados con gH/gL-VRP bicistrónica. El carril 8 muestra que gL se inmunoprecipitó usando el anticuerpo gH. (Véase el asterisco). Los carriles 10 y 11 son de lisados infectados con gH/gL/gO-VRP tricistrónicas. El carril 11 muestra que gL se inmunoprecipitó usando el anticuerpo gH. (Véase el asterisco). Los marcadores de peso molecular también se muestran (MW). Véase el Ejemplo 3.

La **FIG. 6** muestra que las VRP que afectan la formación del complejo gH/gL *in vitro* inducen potentes respuestas inmunes a CMV que son cualitativa y cuantitativamente superiores a las respuestas a VRP gB.

La FIG. 6A y FIG. 6B muestran curvas de dilución séricas para ratones inmunizados con VRP gH, gL, gO, gH + gL, gH + gL + gO, gH/gL y gH/gL/gO en la neutralización de la infección TB40-UL32-EGFP de células ARPE-19 en presencia (FIG. 6A) o ausencia (FIG. 6B) del complemento. Se pre-incubaron diversas diluciones de suero con TB40UL32E-GFP en presencia o ausencia de complemento de cobayas y después se añadieron a células epiteliales ARPE-19. Después 5 días de infección con el virus, se contaron las células positivas a GFP. La Figura 6C es una gráfica que muestra títulos del 50 % de neutralización obtenidos en presencia y ausencia del complemento. "3wp3", tres semanas después de la tercera inmunización. Las VRP que expresan proteínas de CMV individuales (VRP gH, gL, gO o VRP gH, gL y gO coadministrados) no potenciaron la actividad neutralizante más allá de gH solo. En contraste, los sueros de ratones inmunizados con VRP gH/gL bicistrónicas o gH/gL/gO tricistrónicas demostraron respuestas neutralizantes potentes. Además, las respuestas de neutralización potentes fueron similares en presencia y ausencia del complemento de cobaya, mostrando que las VRP policistrónicas exitosamente indujeron una respuesta inmune independiente del complemento. Véase el Ejemplo 4.

La FIG. 7 muestra que las VRP que afectan la formación del complejo gH/gL *in vitro* indujeron anticuerpos que neutralizaron potentemente la infección de células de fibroblasto MRC-5. La Figura 7A muestra las curvas de dilución séricas para ratones inmunizados con VRP gH, gL, gO, gH + gL, gH + gL + gO, gH/gL y gH/gL/gO en células MRC-5 en la ausencia del complemento. Se pre-incubaron diversas diluciones de sueros con TB40GFP en presencia o ausencia del complemento de cobaya y después se añadieron a las células de fibroblasto MRC-5. Después 5 días de infección con el virus, se contaron las células positivas a GFP. La Figura 7B es una gráfica que muestra títulos del 50 % de neutralización obtenidos en el modelo de células de fibroblasto MRC-5 en ausencia del complemento. "3wp3", tres semanas después de la tercera inmunización. Las VRP que expresan proteínas de CMV individuales (VRP gH, gL, gO o VRP gH, gL y gO coadministrados) no potenciaron la actividad neutralizante más allá de gH solo. En contraste el suero de ratones inmunizados con VRP gH/gL bicistrónica o gH/gL/gO tricistrónica demostró respuestas neutralizantes extremadamente potentes. Véase el Ejemplo 4.

Las FIGS. 8A y 8B son gráficos que muestran que los anticuerpos neutralizantes inducidos por el suministro de las VRP policistrónicas fueron anticuerpos de neutralización cruzada. Los sueros de ratones inmunizados con VRP gH/gL y gH/gL/gO fueron capaces de neutralizar las cepas clínicas TB40UL32E-GFP y VR1814 de CMV tanto en células epiteliales ARPE-19 (FIG. 8A) y de fibroblastos MRC-5 (FIG. 8B) en ausencia de complemento de cobayo en un ensayo de neutralización de IE-1.

La FIG. 9 es un gráfico que muestra que los anticuerpos neutralizantes producidos contra gH FL/gL son independientes del complemento y similares a la inmunidad natural en título. Los ratones fueron inmunizados con VRP gB FL o gH FL/gL a 1×10^6 IU, 3 veces, con una separación de 3 semanas antes del sangrado terminal. Los sueros se analizaron para su capacidad para neutralizar la infección de CMV TB40UL32E-EGFP de células ARPE-19 en presencia y ausencia de complemento de cobaya en un ensayo de neutralización. A diferencia de los anticuerpos producidos por gB, los anticuerpos producidos por gH FL/gL son independientes del complemento. Adicionalmente, los anticuerpos gH FL/gL en estos ratones vacunados fueron similares en concentración a aquellos encontrados en sujetos humanos naturalmente infectados.

La FIG. 10 muestra un mapa de plásmidos para gH-SGPgL-SGPgO modificado con pVCR.

La FIG. 11 muestra un mapa de plásmidos para gH-SGPgL modificado con pVCR.

La FIG. 12 muestra un mapa de plásmidos para gH sol-SGPgL modificado con pVCR.

La FIG. 13 muestra un mapa de plásmidos para gH sol-SGPgL-SGPgO modificado con pVCR.

La FIG. 14A-14G muestran la secuencia de nucleótidos del plásmido que codifica la molécula de ARN autorreplicante A160 que codifica la glucoproteína H (gH) de superficie de CMV y la glucoproteína L (gL) de superficie de CMV. Las secuencias de nucleótidos que codifican gH y gL están subrayadas.

Las FIGS. 15A-15H muestran la secuencia de nucleótidos del plásmido que codifica la molécula de ARN de auto-replicación A322 que codifica las formas solubles de la glucoproteína H (gHsol) de superficie de CMV y la glucoproteína L (gL) de superficie de CMV. Las secuencias de nucleótidos que codifican gHsol y gL están subrayadas.

Las FIGS. 16A-16H muestran la secuencia de nucleótidos del plásmido que codifica la molécula de ARN de auto-replicación A323 que codifica la glucoproteína B (gB) de superficie de CMV. La secuencia de nucleótidos que codifica gB está subrayada.

La FIG. 17A y 17B son histogramas que muestran títulos del 50 % de neutralización de sueros de ratones que se inmunizaron con VRP o ARN autorreplicante. La FIG. 17A muestra títulos neutralizantes del 50% contra la cepa humana de CMV TB40LTL32E-EGFP ("TB40") en células ARPE-19, y la FIG. 17B muestra títulos neutralizantes del 50% frente a la cepa 8819 de CMV humano en células ARPE-19.

La **FIG. 18** es un esquema de replicones de ARN pentacistrónicos, A526, A527, A554, A555 y A556, que codifican cinco proteínas de CMV. Los promotores subgenómicos se muestran con flechas, otros elementos de control están marcados.

La **FIG. 19** es un histograma de fluorescencia que muestra las células BHKV transfectadas con el replicón de ARN A527 que expresa el complejo pentamérico gH/gL/UL128/UL130/UL131. La tinción de la célula se realizó usando anticuerpos que se unen a un epítipo conformacional presente en el complejo pentamérico (Macagno (2010) J. Virol. 84(2):1005-13).

La **FIG. 20** es un esquema y un gráfico. El esquema muestra los replicones de ARN bicistrónicos, A160 y A531-A537, que codifican gH y gL de CMV. La gráfica muestra la actividad neutralizante del suero inmune de ratones inmunizados con VRP que contenían los replicones.

La **FIG. 21** es un gráfico que muestra la respuesta de anticuerpo de la proteína anti-VVZ en el suero inmune de ratones inmunizados con replicones de ARN monocistrónicos que codifican proteínas VVZ o replicones de ARN bicistrónicos que codifican gE y gI, o gH y gL VVZ. Los ratones se inmunizaron con 7 µg de ARN formulado con un CNE (véase el Ejemplo 7).

La **FIG. 22** es un gráfico que muestra la respuesta de anticuerpo de la proteína anti-VVZ en el suero inmune de ratones inmunizados con replicones de ARN monocistrónicos que codifican proteínas VVZ o replicones de ARN bicistrónicos que codifican gE y gI, o gH y gL VVZ. Los ratones se inmunizaron con 1 µg de ARN formulado con un CNE (véase el Ejemplo 7).

Descripción detallada

La invención es como se define en las reivindicaciones.

La divulgación proporciona plataformas para coadministrar proteínas de virus del herpes, tal como proteínas de citomegalovirus (CMV), a células, particularmente proteínas que forman complejos *in vivo*. Estas proteínas y los complejos que forman logran anticuerpos neutralizantes potentes. La respuesta inmune producida por la coadministración de virus del herpes (por ejemplo, CMV), particularmente aquellas que forman complejos *in vivo* (por ejemplo, gH/gL), puede ser superior a la respuesta inmune producida usando otros enfoques. Por ejemplo, una molécula de ARN (por ejemplo, un replicón) que codifica tanto gH como gL de CMV pueden inducir mejores concentraciones neutralizantes y/o inmunidad protectora en comparación con una molécula de ARN que codifica gB y una molécula de ARN que codifica gH, una molécula de ARN que codifica gL, o incluso una mezcla de moléculas de ARN que individualmente codifican gH o gL. Además, un replicón que codifica gH/gL/UL128/UL130/UL131 puede proporcionar respuestas superiores a las que codifican solamente gH/gL.

En un aspecto general, la divulgación se refiere a plataformas para administrar dos o más proteínas de virus del herpes (por ejemplo, CMV) a células. Las plataformas comprenden moléculas de ácidos nucleicos policistrónicas recombinantes que contienen una primera secuencia que codifica una primera proteína de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o un fragmento de la misma, y una segunda secuencia que codifica una segunda proteína virus del herpes (por ejemplo, CMV) o un fragmento de la misma. Si se desea, una o más secuencias adicionales que codifican proteínas adicionales, por ejemplo, una tercera proteína de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o un fragmento de la misma, una cuarta proteína de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o un fragmento de la misma, una quinta proteína de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o un fragmento de la misma, etc., pueden estar presentes en la molécula de ácido nucleico policistrónico recombinante. Las secuencias que codifican proteínas de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o fragmentos de las mismas están operativamente enlazadas a uno o más elementos de control adecuados de tal forma que las proteínas de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o fragmentos de las mismas se producen a través de una células que contiene el ácido nucleico policistrónico recombinante.

En los ácidos nucleicos policistrónicos descritos en la presente memoria, la primera y segunda proteínas de virus del herpes codificadas o fragmentos, y la tercera, cuarta, y quinta proteínas de virus del herpes codificadas o fragmentos, si están presentes, general y preferentemente son del mismo virus del herpes. En ciertos ejemplos, todas las proteínas de virus del herpes o fragmentos codificados por un vector policistrónico son proteínas de CMV o proteínas de VVZ.

Las moléculas de ácido nucleico policistrónicas recombinantes descritas en la presente memoria proporcionan la ventaja de suministrar secuencias que codifican dos o más proteínas de virus del herpes (por ejemplo, CMV) a una célula, y dirigen la expresión de las proteínas de virus del herpes (por ejemplo, CMV) a niveles suficientes para dar como resultado la formación de un complejo proteico que contiene las dos o más proteínas de virus del herpes (por ejemplo, CMV) *in vivo*. Usando este enfoque, las dos o más proteínas del virus del herpes (por ejemplo, CMV) codificadas pueden expresarse a suficientes niveles intracelulares para la formación de los complejos proteicos (por ejemplo, gH/gL) del virus del herpes (por ejemplo, CMV). Por ejemplo, las proteínas de virus del herpes codificadas (por ejemplo, CMV) o fragmentos de las mismas pueden expresarse sustancialmente al mismo nivel, o si se desea, a diferentes niveles mediante la selección de secuencias de control de expresión apropiadas (por ejemplo, promotores, IRES, sitio 2A, etc.). Esta es una forma significativamente más eficiente para producir complejos proteicos *in vivo* que a través del co-suministro de dos o más moléculas de ADN individuales que codifican diferentes virus del herpes (por

ejemplo, CMV) en la misma célula, que puede ser ineficiente y altamente variable. Véase, por ejemplo, el documento WO 2004/076645.

La molécula de ácido nucleico policistrónica recombinante está basada en ARN. Cualquier ADN o ARN adecuado puede usarse como el vector de ácido nucleico que lleva los marcos de lectura abiertos que codifican las proteínas de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o fragmentos de las mismas. Los vectores de ácido nucleico adecuados tienen la capacidad de llevar y dirigir la expresión de más de un gen de proteína. Tales vectores de ácido nucleico son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, ARN obtenido a partir de virus de ARN adecuados, tal como un alfavirus. Si se desea, la molécula de ácido nucleico policistrónica recombinante puede modificarse, por ejemplo, contener nucleobases modificadas y/o enlaces como se describe adicionalmente en el presente documento.

Se describe en la presente memoria una molécula de ácido nucleico policistrónica que contiene una secuencia que codifica una gH del virus del herpes o un fragmento de la misma y una gL de virus del herpes o un fragmento de la misma. Las proteínas gH y gL, o fragmentos de las mismas, pueden ser de cualquier virus del herpes deseado tales como VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB de tipo 1, VEB de tipo 2, CMV, VHH-6 de tipo A, VHH-6 de tipo B, VHH-7, VHSK, y similares. Preferentemente, el virus del herpes es VVZ, VHS-2, VHS-1, VEB (tipo 1 o tipo 2) o CMV. Más preferentemente, el virus del herpes es VVZ, VHS-2 o CMV. Incluso más preferentemente, el virus del herpes es CMV. Las secuencias de las proteínas gH y gL y de los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de virus del herpes son bien conocidas en la técnica. Las secuencias ejemplares se identifican en la Tabla 1. La molécula de ácido nucleico policistrónica puede contener una primera secuencia de codificación de una proteína gH desvelada en la Tabla 1, o un fragmento de la misma, o una secuencia que es al menos aproximadamente un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, o un 99 % idéntica a la misma. La molécula de ácido nucleico policistrónica también puede contener una segunda secuencia que codifica una proteína gL desvelada en la Tabla 1, o un fragmento de la misma, o una secuencia que es al menos aproximadamente un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, o un 99 % idénticas a la misma.

Tabla 1		
Virus	número de acceso gH	número de acceso gL
VHS-1 (VHH-1)	NP 044623.1	NP 044 6 02.1
VHS-2 (VHH-2)	NP 0444 91.1	NP 044470.1
VVZ (VHH-3)	NP 040160.1	NP 04 0182.1
VEB tipo 1 (VHH-4)	YP 401700.1	YP 4016 78.1
VEB tipo 2 (VHH-4)	YP 001129496.1	YP 001129472.1
CMV (VHH-5)	YP 081523.1	YP 081555.1
VHH-6 tipo A	NP 042 941.1	NP 042 975.1
VHH-6 tipo B	NP 050229.1	NP 050261.1
VHH-7	YP 073788.1	YP 073820.1
VHSK (VHH-8)	YP 001129375.1	YP 001129399.1

En esta descripción de la divulgación, para facilitar una clara descripción de los ácidos nucleicos, los componentes de secuencias particulares se denominan una "primera secuencia", una "segunda secuencia", etc. Ha de comprenderse que la primera y la segunda secuencias pueden aparecer en cualquier orden y orientación deseados, y no se pretende establecer ningún orden u orientación particular por las palabras "primero", "segundo", etc. De forma similar, los complejos proteicos se denominan a través del listado de las proteínas que están presentes en los complejos, por ejemplo, gH/gL. Esto pretende describir el complejo a través de las proteínas que están presentes en el complejo y no indican cantidades relativas de las proteínas y el orden u orientación de las secuencias que codifican las proteínas en un ácido nucleico recombinante.

Ciertas realizaciones preferentes, tal como una molécula de ARN autorreplicante incluida en la composición de la invención que contiene secuencias que codifican proteínas CMV, se describen con más detalle en la presente

memoria. Se pretende que las secuencias que codifican proteínas de CMV en tales realizaciones preferentes, puedan reemplazarse con secuencias que codifican proteínas, tal como gH y gL de otros virus del herpes.

Plataformas de VRP de Alfavirus

Las proteínas de CMV pueden administrarse a una célula usando partículas de replicón de alfavirus (VRP) que emplean replicones policistrónicos (o vectores) como se describe más adelante. El término "policistrónico" puede incluir vectores bicistrónicos así como vectores que comprenden tres o más cistrones. Los cistrones en un vector policistrónico pueden codificar proteínas de CMV de las mismas cepas de CMV o diferentes cepas de CMV. Los cistrones pueden orientarse en cualquier orden 5' - 3'. Cualquier secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de CMV puede usarse para producir la proteína. Las secuencias ejemplares útiles para preparar los ácidos nucleicos policistrónicos que codifican dos o más proteínas de CMV o fragmentos de las mismas se describen en el presente documento.

Como se usa en la presente memoria, el término "alfavirus" tiene su significado convencional en la técnica e incluye diversas especies tal como el virus de encefalitis equina venezolana (VEEV; por ejemplo, burro Trinidad, TC83CR, etc.), el Virus del bosque Semliki (SFV), el virus Sindbis, el virus del Río Ross, el virus de encefalitis equina del Oeste, el virus de encefalitis equina del Este, el virus Chikungunya, el virus S.A. AR86, el virus Everglades, el virus Mucambo, el virus del bosque Barmah, el virus Middelburg, el virus Pixuna, el virus O'nyong-nyong, el virus Getah, el virus Sagiyama, el virus Bebaru, el virus Mayaro, el virus Una, el virus Aura, el virus Whataroa, el virus Banbanki, el virus Kyzylagach, el virus Highlands J, el virus Fort Morgan, el virus Ndumu y el virus Buggy Creek. El término alfavirus también puede incluir alfavirus quiméricos (por ejemplo, como se describe por Perri y col., (2003) J. Virol. 77(19): 10394-403) que contienen secuencias genómicas de más de un alfavirus.

Una "partícula de replicón de alfavirus" (VRP) o "partícula de replicón" es un replicón de alfavirus empaquetado con proteínas estructurales de alfavirus.

Un "replicón de alfavirus" (o "replicón") es una molécula de ARN que puede dirigir su propia amplificación *in vivo* en una célula diana. El replicón codifica la polimerasa o polimerasas que catalizan la amplificación de ARN (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) y contiene secuencias de ARN cis requeridas para la replicación cuando se reconocen y se utilizan por la polimerasa o polimerasas codificadas. Un replicón de alfavirus normalmente contiene los siguientes elementos ordenados: secuencias víricas 5' requeridas en cis para la replicación, secuencias que codifican proteínas no estructurales de alfavirus biológicamente activas (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4), secuencias víricas 3' requeridas en cis para la replicación, y un tracto de poliadenilato. Un replicón de alfavirus también puede contener uno o más promotores de "región de unión" subgenómicos víricos que dirigen la expresión de las secuencias de nucleótidos heterólogas, que pueden modificarse con el fin de aumentar o reducir la transfección vírica del fragmento subgenómico y de la secuencia o secuencias heterólogas a expresar. Pueden usarse otros elementos de control, como se describe más adelante.

Los replicones de alfavirus que codifican proteínas de CMV se usan para producir VRP. Tales replicones de alfavirus comprenden secuencias que codifican al menos dos proteínas de CMV o fragmentos de las mismas. Estas secuencias están operativamente enlazadas a uno o más elementos de control, tal como un promotor subgenómico, un IRES (por ejemplo, EMCV, EV71), y un sitio 2A vírico, que pueden ser iguales o diferentes. La administración de componentes de estos complejos usando los vectores policistrónicos descritos en la presente memoria es una forma eficiente de proporcionar secuencias de ácido nucleico que codifican dos o más proteínas de CMV en cantidades relativas deseadas; mientras que si se usan múltiples montajes alfavirus para suministrar proteínas de CMV individuales para la formación del complejo, se requeriría la coadministración eficiente de VRP.

Cualquier combinación de elementos de control adecuados puede usarse en cualquier orden. En un ejemplo, un promotor subgenómico individual está operativamente enlazado a dos secuencias que codifican dos proteínas de CMV diferentes, y un IRES se coloca entre las dos secuencias codificantes. En otro ejemplo, dos secuencias que codifican dos proteínas diferentes de CMV están operativamente enlazadas a promotores separados. En aún otro ejemplo, las dos secuencias que codifican dos proteínas diferentes de CMV están operativamente enlazadas a un solo promotor. Las dos secuencias que codifican dos diferentes proteínas de CMV se enlazan entre sí a través de una secuencia de nucleótidos que codifica un sitio 2A vírico, y de esta forman codifican una sola cadena de aminoácidos que contiene las secuencias de aminoácido de ambas proteínas de CMV. El sitio 2A vírico en este contexto se usa para generar dos proteínas de CMV a partir de la poliproteína codificada.

Promotores subgenómicos

Los promotores subgenómicos, también conocidos como promotores de región de unión, pueden usarse para regular la expresión proteica. Los promotores genómicos alfavíricos regulan la expresión de las proteínas estructurales alfavíricas. Véase Strauss y Strauss, "The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution", Microbiol Rev. Sep de 1994; 58(3):491-562. Un polinucleótido policistrónico puede comprender un promotor subgenómico de cualquier alfavirus. Cuando están presentes dos o más promotores subgenómicos en un polinucleótido policistrónico, los promotores pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, el promotor subgenómico puede tener la secuencia CTCTCTACGGCTAACCTGAATGGA. Los promotores subgenómicos pueden modificarse con el fin de aumentar o reducir la transcripción vírica de las proteínas. Véase la Patente de EE.UU. N.º 6.592.874.

Sitio de entrada ribosómica interna (IRES)

Uno o más elementos de control puede ser un sitio de entrada ribosómica interna (IRES). Un IRES permite que se produzcan múltiples proteínas en un solo transcrito de ARNm como ribosomas que se unen a cada IRES e inician la traducción en la ausencia de una caperuza 5', que normalmente se requiere para iniciar la traducción de la proteína en células eucariotas. Por ejemplo, el IRES puede ser EV71 o EMCV.

Sitio 2A vírico

La proteína FMDV 2A es un péptido corto que sirve para separar las proteínas estructurales de FMDV de una proteína no estructural (FMDV 2B). El trabajo anterior sobre este péptido sugirió que actúa como una proteasa catalítica pero otros trabajos (por ejemplo, Donnelly y col., (2001), J.Gen.Virol. 82, 1013-1025) sugiere que esta corta secuencia y el siguiente aminoácido individual de FMDV 2B (Gly) actúan como la detención-inicio de la traducción. Independientemente del modo de acción preciso, la secuencia puede insertarse entre dos polipéptidos, y efectúa la producción de múltiples polipéptidos individuales de un solo marco de lectura abierto. En el contexto de esta divulgación, las secuencias FMDV 2A puede insertarse entre las secuencias que codifican al menos dos proteínas de CMV, permitiendo su síntesis como parte de un solo marco de lectura abierto. Por ejemplo, el marco de lectura abierto puede codificar una proteína gH y una proteína gL separadas por una secuencia que codifica un sitio 2A vírico. Un solo ARNm se transcribe entonces, durante la etapa de traducción, los péptidos gH y gL se producen de manera separada debido a la actividad del sitio 2A vírico. Cualquier secuencia vírica 2A adecuada puede usarse. Por lo general, un sitio 2A vírico comprende la secuencia consenso Asp-Val/Ile-Glu-X-Asn-Pro-Gly-Pro, en la cual X es cualquier aminoácido. Por ejemplo, la secuencia del péptido de la Enfermedad de Boca-Manos-Pies del Virus 2A es DVESNPGP. Véase Trichas y col., "Use of the viral 2A peptide for bicistronic expression in transgenic mice", BMC Biol. 2008 Sep 15;6:40, y Halpin et al., "Self-processing 2A-polyproteins--a system for co-ordinate expression of multiple proteins in transgenic plants," Plant J. 1999 Feb; 17(4):453-9.

El replicón de alfavirus puede ser un replicón quimérico, tal como el replicón quimérico VEE-Sindbis (VCR) o un replicón TC83 de la cepa VEE (TC83R) o un replicón quimérico TC83-Sindbis (TC83CR). Un VCR puede contener la señal de empaquetado y UTR 3' de un replicón Sindbis en lugar de las secuencias en nsP3 y en el extremo 3' del replicón VEE; véase Perri et al., J. Virol. 77, 10394-403, 2003. Un TC83CR contiene la señal de empaquetado UTR 3' de un replicón Sindbis en lugar de las secuencias del nsP3 y el extremo 3' de un replicón TC83 de una cepa VEE.

Producción de VRP

Los procedimientos para preparar VRP son bien conocidos en la técnica. Un alfavirus puede ensamblarse en una VRP usando una célula de empaquetado. Una "célula de empaquetado de alfavirus" (o "célula de empaquetado") es una célula que contiene uno o más casetes de expresión proteicos estructurales de alfavirus y que produce partículas de alfavirus recombinantes después de la introducción de un replicón de alfavirus, el sistema de iniciación de vector estratificado eucariota (por ejemplo, Patente de los EE.UU. 5.814.482), o la partícula de alfavirus recombinante. El uno o más casetes proteicos estructurales de alfavirus diferentes sirven como "auxiliares" proporcionando las proteínas estructurales de alfavirus. Un "casete proteico estructural de alfavirus" es un casete de expresión que codifica una o más proteínas estructurales de alfavirus y comprende al menos una y hasta cinco copias (es decir, 1, 2, 3, 4, o 5) de una secuencia de reconocimiento de replicasa de alfavirus. Los casetes de expresión de proteínas estructurales típicamente comprenden, de 5' a 3', una secuencia 5' que inicia la transcripción del ARN del alfavirus, un promotor de la región subgenómica de alfavirus opcional, una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína estructural de alfavirus, una región sin traducir 3' (que también dirige la transcripción de ARN), y un tracto poliA. Véase, por ejemplo, el documento WO 2010/019437.

Pueden usarse dos casetes proteicos estructurales de alfavirus diferentes (auxiliares defectuosos "de corte y empalme") en una célula de empaquetado para minimizar los eventos de recombinación que podrían producir un virus competente de replicación. Un casete proteico estructural de alfavirus codifica la proteína cápside (C) pero ninguna de las glucoproteínas (E2 y E1). Alternativamente, un casete de proteína estructural de alfavirus puede codificar la proteína de la cápside y las glicoproteínas E1 o E2 (pero no ambas), o un casete de proteína estructural de alfavirus puede codificar las glicoproteínas E2 y/o E1 pero no la proteína de la cápside.

Las VRP se producen a través de la introducción simultánea de replicones y ARN auxiliares en células de varias fuentes. Bajo estas condiciones, por ejemplo, las células BHKV (1×10^7) se someten a electroporación a, por ejemplo, 220 voltios, 1000 μ F, 2 pulsos manualmente con 10 μ g de ARN de replicón: 6 μ g de ARN Cap auxiliar defectuoso: 10 μ g de ARN Gly auxiliar defectuoso, el sobrenadante que contiene el alfavirus se recolecta ~24 horas después. Los replicones y/o auxiliares también pueden introducirse en formas ADN que producen ARN adecuados dentro de las células transfectadas.

Una célula de empaquetado puede ser una célula de mamífero o una célula no de mamífero, tal como un insecto (por ejemplo, SF9) o una célula aviar (por ejemplo, fibroblasto o línea celular primaria de fibroblasto de pollo o pato). Véase la Patente de EE.UU. 7.445.924. Las fuentes aviares de células pueden incluir, pero sin limitación, células madre embrionarias aviares tal como EB66® (VIVALIS); células de pollo, incluyendo células madre embrionarias de pollo tal como células EBx®, fibroblastos embrionarios de pollo, y células germinales embrionarias de pollo; células de pato tal

como AGE1.CR y líneas celulares AGE1.CRplX (ProBioGen) que se describen, por ejemplo, en Vaccine 27:4975-4982 (2009) y documento WO2005/042728; y células de ganso. Una célula de empaquetado puede ser un fibroblasto primario de pato o una línea celular retinal de pato, tal como AGE.CR (PROBIOGEN).

Las fuentes de mamífero de las células para la introducción de ácido nucleico simultáneo y/o células de empaquetado incluyen, pero sin limitación, células de primate humano o no humano, incluyendo células PerC6 (PER.C6) (CRUCCELL N.V.), que se describen, por ejemplo, en el documento WO 01/38362 y WO 02/40665, así como depositadas bajo el número de depósito ECACC 96022940; MRC-5 (ATCC CCL-171); WI-38 (ATCC CCL-75); células de pulmón de rhesus fetal (ATCC CL-160); células de riñón embrionario humano (por ejemplo, células 293, típicamente transformadas por ADN de tipo 5 de adenovirus cortado; células VERO de riñones de mono); células de caballo, vacas (por ejemplo, células MDBK), oveja, perro (por ejemplo, células MDCK de riñones de perro, ATCC CCL34 MDCK (NBL2) o MDCK 33016, número de depósito DSM ACC 2219 como se describe en WO 97/37001); gato, y roedor (por ejemplo, células de hámster tal como células BHK21-F, HKCC, o células de ovario de hámster Chino (CHO)), y pueden obtenerse una amplia diversidad de fases de desarrollo, incluyendo por ejemplo, adulto, neonatal, fetal y embrionario.

Una célula de empaquetado se transforma establemente con uno o más casetes de expresión proteicos estructurales. Los casetes de expresión proteicos estructurales pueden introducirse en las células usando técnicas de ADN recombinante convencionales, incluyendo transferencias de ADN medidas por polimerización de transferrina, la transfección con ácidos nucleicos desnudos o encapsulados, fusión celular mediada por liposoma, transportación intracelular de perlas de látex recubiertas con ADN, fusión de protoplasto, infección vírica, electroporación, procedimientos de "pistola génica" y DEAE o transfección mediada por fosfato de calcio. Típicamente, los casetes de expresión de proteína estructural se introducen en una célula hospedadora como moléculas de ADN, pero también pueden introducirse como ADN transcrito *in vitro*. Cada casete de expresión puede introducirse de manera separada o sustancialmente de forma simultánea.

Las líneas celulares estables de empaquetado de alfavirus pueden usarse para producir partículas de alfavirus recombinantes. Existen células permisibles alfavirus que comprenden casetes de ADN que expresan un ARN auxiliar defectuoso establemente integrado en sus genomas. Véase, Polo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4598-603, 1999. Los ARN auxiliares se expresan constitutivamente pero las proteínas estructuradas de alfavirus no, debido a que los genes están bajo el control de un promotor subgenómico de alfavirus (Polo et al., 1999). Después de la introducción de un replicón de alfavirus en el genoma de unas células de empaquetado por transfección o infección VRP, se producen las enzimas replicasa y se activa la expresión de la cápside y los genes de glucoproteínas en los ARN auxiliares, y se producen las VRP de salida. La introducción del replicón puede obtenerse a través de una variedad de procedimientos, incluyendo tanto transfección como infección con reservas definidas de partículas de replicón de alfavirus. Esta célula empaquetado después se incuba bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para producir partículas de replicón de alfavirus empaquetadas en el sobrenadante del cultivo.

De esta forma, las células de empaquetado permiten que las VRP actúen como virus de autopropagación. Esta tecnología permite que las VRP sean producidas en su mayor parte en la misma forma, y usando el mismo equipo, como se usa para vacunas atenuadas vivas y otros vectores víricos que tienen líneas celulares productoras disponibles, tales como vectores de adenovirus incompetentes de replicación cultivados en células que expresan los genes E1A y E1B de adenovirus.

Puede utilizarse un procedimiento de dos etapas: la primera etapa comprende producir una reserva de semillas de partículas de replicón de alfavirus mediante la transfección de una célula de empaquetado con un ARN de replicón o un replicón con base en ADN de plásmido. Una reserva mucho mayor de partículas de replicón después se produce en una segunda etapa, mediante la infección de un cultivo fresco de células de empaquetado con la reserva de semillas. Esta infección puede llevarse a cabo usando varias multiplicidades de la infección (MOI, por sus siglas en inglés), incluyendo MOI=0,00001, 0,00005, 0,0001, 0,0005, 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 3, 5, 10 o 20. La infección puede llevarse a cabo a una MOI baja (por ejemplo, menor que 1). Con el tiempo, las partículas de replicón pueden cosecharse de las células de empaquetado infectadas con la reserva de semillas. Las partículas de replicón después pueden hacerse pasar en cultivos aún más grandes de células de empaquetado naive mediante la infección de baja multiplicidad repetida, dando como resultado preparaciones a escala comercial con el mismo título alto.

Plataformas de ARN de Auto-Replicación

Se producen proteínas de CMV a través de la expresión de ácidos nucleicos recombinantes que codifican las proteínas en las células de un individuo. Las moléculas de ácido nucleico recombinante pueden codificar dos o más proteínas de CMV, por ejemplo, son policistrónicas. Como se define anteriormente, "policistrónico" incluye bicistrónico. Los ácidos nucleicos que pueden administrarse a un individuo para causar la producción de proteínas de CMV son moléculas de ARN autorreplicante. Las moléculas de ARN autorreplicante de la composición de la invención se basan en ARN genómico del virus de ARN, pero carecen de los genes que codifican una o más proteínas estructurales. Las moléculas de ARN de auto-replicación son capaces de ser traducidas para producir proteínas no estructurales del virus de ARN y proteínas de CMV codificadas por el ARN de auto-replicación.

El ARN autorreplicante generalmente contiene al menos uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en replicasa vírica, proteasas víricas, helicasas víricas y otras proteínas víricas no estructurales, y también comprende

secuencias de replicación activas *cis* de extremo 5' y 3', y una secuencia heteróloga que codifica dos o más proteínas de CMV deseadas. Un promotor subgenómico que dirige la expresión de la secuencia o secuencias heterólogas puede incluirse en el ARN de auto-replicación. Si se desea, una secuencia heteróloga puede fusionarse en la estructura en otras regiones de codificación en el ARN de auto-replicación y/o puede estar bajo el control de un sitio de entrada de ribosoma interno (IRES, por sus siglas en inglés).

Las moléculas de ARN autorreplicante como se describen en la presente memoria pueden diseñarse de tal forma que la molécula de ARN autorreplicante no puede inducir la producción de partículas víricas infecciosas. Esto puede lograrse, por ejemplo, omitiendo uno o más genes víricos que codifican proteínas estructurales que son necesarias para la producción de partículas víricas en el ARN de auto-replicación. Por ejemplo, cuando la molécula de ARN de auto-replicación se basa en un virus alfa, tal como un virus Sindbis (SIN, por sus siglas en inglés), un virus del bosque Semliki y un virus de encefalitis equina Venezolano (VEE, por sus siglas en inglés), uno o más genes que codifican proteínas estructurales víricas, tales como cápside y/o glucoproteínas de envuelta, pueden omitirse. Si se desea, las moléculas de ARN autorreplicante como se describen en la presente memoria pueden diseñarse para inducir la producción de partículas víricas infecciosas que están atenuadas o virulentas o para producir partículas víricas que son capaces de una sola ronda de la infección posterior.

Una molécula de ARN autorreplicante, cuando se suministra a una célula de vertebrado aún sin ninguna proteína, puede conducir a la producción de múltiples ARN hijos a través de la transcripción de sí mismo (o de una copia antisentido de sí mismo). El ARN de auto-replicación puede traducirse directamente después del suministro en la célula, y esta traducción proporciona una polimerasa de ARN dependiente de ARN, que después produce transcritos del ARN suministrado. De esta forma, el ARN suministrado conduce a la producción de múltiples ARN hijos. Estos transcritos son antisentido con relación al ARN suministrado y pueden traducirse a sí mismos para proporcionar la expresión *in situ* de la proteína de CMV, o pueden transcribirse para proporcionar transcritos adicionales con el mismo sentido como el ARN suministrado que se traduce para proporcionar la expresión *in situ* de la proteína o proteínas de CMV codificadas.

Un sistema adecuado para lograr la autorreplicante es usar un replicón de ARN a base de alfavirus, tal como un replicón de alfavirus como se describe en la presente memoria. Estos replicones de estructura de cadena + se traducen después del suministro en la células para producir una replicasa (o replicasa-transcriptasa). La replicasa se traduce como una poliproteína que se auto-escinde para proporcionar un complejo de replicación que crea copias de estructura de cadena - genómica de ARN suministrado de estructura de cadena +. Estos transcritos de estructura de cadena - por sí mismos pueden transcribirse para dar copias adicionales del ARN progenitor de estructura de cadena + y también para dar a uno o más transcritos sub-genómicos que codifican dos o más proteínas de CMV. La traducción del transcrito subgenómico de esta forma conduce a la expresión *in situ* de la proteína o proteínas de CMV a través de la célula infectada. Los replicones alfavirus adecuados pueden usar una replicasa de un virus Sindbis, un virus del bosque Semliki, un virus de encefalitis equina del este, un virus de encefalitis equina de Venezuela, etc.

Una molécula de ARN autorreplicante preferente de esta forma codifica (i) una polimerasa de ARN dependiente de ARN que puede transcribir ARN de la molécula de ARN autorreplicante y (ii) dos o más proteínas de CMV o fragmentos de las mismas. La polimerasa puede ser una replicasa de alfavirus, por ejemplo, que comprende la proteína nsP4 de alfavirus. La proteína nsP4 es el componente catalítico clave de la replicasa.

Mientras los genomas de alfavirus naturales codifican proteínas de virión estructurales además de la poliproteína de replicasa no estructural, es preferente que una molécula de ARN autorreplicante a base de alfavirus como se describe en la presente memoria no codifique todas las proteínas estructurales de alfavirus. De esta forma el ARN de auto-replicación puede dar lugar a la producción de copias de ADN genómicas de sí misma en una célula, pero no la producción de viriones de alfavirus que contienen ARN. La incapacidad de producir estos viriones significa que, a diferencia del alfavirus de tipo silvestre, la molécula de ARN de auto-replicación no puede perpetuarse a sí misma en la forma infecciosa. Las proteínas estructurales de alfavirus que son necesarias para la perpetuación en virus de tipo silvestre están ausentes de los ARN autorreplicante de la divulgación y su lugar se toma por el gen o genes que codifican en el producto génico deseado (proteína de CMV o un fragmento de la misma), de tal manera que el transcrito subgenómico codifica el producto génico deseado en lugar de las proteínas de virión alfavirus estructurales.

De esta forma una molécula de ARN autorreplicante útil con la divulgación tiene dos secuencias que codifican diferentes proteínas de CMV o fragmentos de las mismas. Las secuencias que codifican las proteínas de CMV o fragmentos pueden estar en cualquier orientación deseada, y pueden estar operativamente enlazadas al mismo o separados promotores. Si se desea, las secuencias que codifican las proteínas de CMV o fragmentos pueden ser parte de un solo marco de lectura abierto. El ARN puede tener una o más secuencias adicionales (corriente abajo) o marcos de lectura abiertos, por ejemplo que codifican otras proteínas de CMV adicionales o fragmentos de las mismas. La molécula de ARN de auto-replicación puede tener una secuencia 5' que es compatible con la replicasa codificada.

En un aspecto, la molécula de ARN autorreplicante deriva de o se basa en un alfavirus, tales como un replicón de alfavirus como se define en la presente memoria. En otros aspectos, la molécula de ARN de auto-replicación deriva de o se basa en un virus diferente de un alfavirus, preferentemente, un virus de ARN de estructura de cadena positiva, y más preferentemente un picornavirus, flavivirus, rubivirus, pestivirus, hepacivirus, calicivirus, o coronavirus. Las secuencias de alfavirus de tipo silvestre adecuadas son bien conocidas y están disponibles de los depósitos de

secuencias, tal como la Colección de Cultivo de Tipo Americano, Rockville, Md. Los ejemplos representativos de
 alfavirus adecuados incluyen Aura (ATCC VR-368), el virus de Bebaru (ATCC VR-600, ATCC VR-1240), Cabassou
 (ATCC VR-922), el virus Chikungunya (ATCC VR-64, ATCC VR-1241), el virus de encefalomiелitis equina del Este
 (ATCC VR-65, ATCC VR-1242), Fort Morgan (ATCC VR-924), el virus Getah (ATCC VR-369, ATCC VR-1243),
 5 Kyzylagach (ATCC VR-927), el virus Mayaro (ATCC VR-66; ATCC VR-1277), Middleburg (ATCC VR-370), el virus
 Mucambo (ATCC VR-580, ATCC VR-1244), Ndumu (ATCC VR-371), el virus Pixuna (ATCC VR-372, ATCC VR-1245),
 el virus Ross River (ATCC VR-373, ATCC VR-1246), del bosque Semliki (ATCC VR-67, ATCC VR-1247), el virus
 Sindbis (ATCC VR-68, ATCC VR-1248), Tonate (ATCC VR-925), Trinititi (ATCC VR-469), Una (ATCC VR-374),
 10 encefalitis equina de Venezuela (ATCC VR-69, ATCC VR-923, ATCC VR-1250 ATCC VR-1249, ATCC VR-532),
 encefalomiелitis de equino del Oeste (ATCC VR-70, ATCC VR-1251, ATCC VR-622, ATCC VR-1252), Whataroa (ATCC
 VR-926), e Y-62-33 (ATCC VR-375).

Las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación pueden contener uno o más nucleótidos modificados y por
 consiguiente tener estabilidad mejorada y ser resistentes a la degradación y la depuración *in vivo*, y otras ventajas.
 Sin desear quedar ligado a teoría alguna particular, se cree que las moléculas de ARN de auto-replicación que
 15 contienen nucleótidos modificados evitan o reducen la estimulación de los receptores inmunes endosómicos y
 citoplasmáticos cuando el ARN de auto-replicación se suministra en una célula. Esto permite que ocurra la auto-
 replicación, amplificación y expresión de la proteína. Esto también reduce las preocupaciones en cuanto a seguridad
 con relación al ADN autorreplicante que no contiene nucleótidos modificados, porque el ARN autorreplicante que
 20 contiene nucleótidos modificados reduce la activación del sistema inmune innato y las posteriores consecuencias
 indeseadas (por ejemplo, la inflamación en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, dolor y similares).
 También se cree que las moléculas de ARN producidas como un resultado de auto-replicación se reconocen como
 ácidos nucleicos foráneos a través de los receptores inmunes citoplasmáticos. De esta forma, las moléculas de ARN
 de auto-replicación que contienen nucleótidos modificados proporcionan la eficiente amplificación de ARN en una
 célula hospedadora y la expresión de las proteínas de CMV, así como efectos adyuvantes.

La secuencia de ARN puede modificarse con respecto a su uso de codón, por ejemplo, para aumentar la efectividad
 de la traducción y la vida media del ARN. Una cola poli A (por ejemplo, de aproximadamente 30 restos de adenosina
 o más) puede acoplarse al extremo 3' del ARN para aumentar su vida media. El extremo 5' del ARN puede taparse
 con una caperuza con un ribonucleósido modificado por la estructura m7G (5') ppp (5') N (estructura de caperuza 0) o
 un derivado del mismo, que puede incorporarse durante la síntesis del ADN o puede enzimáticamente modificarse
 30 después de la transcripción del ARN (mediante el uso de la enzima de Recubrimiento del Virus de Vacuna (VCE, por
 sus siglas en inglés) que consiste en trifosfatasa de ARNm, guanilil-transferasa y guanina-7-metiltransferasa, que
 cataliza la construcción de estructuras de caperuza 0 N7-monometiladas). La estructura de caperuza 0 puede
 proporcionar estabilidad y efectividad en la traducción de la molécula de ARN. La caperuza 5' de la molécula de ARN
 además puede modificarse por una 2'-O-metiltransferasa que da como resultado la generación de una estructura de
 35 caperuza 1 (m7Gppp [m2 '-O] N), que puede además aumentar la eficacia de la traducción. Una estructura de sello 1
 también puede aumentar la potencia *in vivo*.

Como se usa en la presente memoria, "nucleótido modificado" se refiere a un nucleótido que contiene una o más
 modificaciones químicas (por ejemplo, sustituciones) en o sobre la base nitrogenosa del nucleósido (por ejemplo,
 citosina (C), timina (T) o uracilo (U), adenina (A) o guanina (G)). Si se desea, una molécula de ARN autorreplicante
 40 puede contener modificaciones químicas en o sobre la fracción de azúcar del nucleósido (por ejemplo, ribosa,
 desoxirribosa, ribosa modificada, desoxirribosa modificada, análogo de azúcar de seis miembros, o análogo de azúcar
 de cadena abierta), o el fosfato.

Las moléculas de ARN autorreplicante pueden contener al menos un nucleótido modificado, que preferentemente no
 es parte de la caperuza 5' (por ejemplo, además de la modificación que es parte de la caperuza 5"). Por consiguiente,
 45 la molécula de ARN autorreplicante puede contener un nucleótido modificado en una sola posición, puede contener
 un nucleótido modificado particular (por ejemplo, pseudouridina, N6-metiladenosina, 5-metilcitidina, 5-metiluridina), en
 dos o más posiciones, o puede contener dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más nucleótidos
 modificados (por ejemplo, cada uno en una o más posiciones). Preferentemente, las moléculas de ARN de auto-
 replicación comprenden nucleótidos modificados que contienen una modificación en o sobre la base nitrogenosa, pero
 50 no contiene fracciones de azúcar o fosfato modificadas.

En algunos ejemplos, entre 0,001 % y 99 % o 100 % de los nucleótidos en una molécula de ARN autorreplicante son
 nucleótidos modificados. Por ejemplo, 0,001 % - 25 %, 0,01 %-25 %, 0,1 %-25 %, o 1 %-25 % de los nucleótidos en
 una molécula de ARN de auto-replicación son nucleótidos modificados.

En otros ejemplos, entre 0,001 % y 99 % o 100 % de un nucleótido no modificado particular en una molécula de ARN
 autorreplicante está reemplazado con un nucleótido modificado. Por ejemplo, aproximadamente el 1 % de los
 55 nucleótidos en la molécula de ARN de auto-replicación que contienen uridina puede modificarse, tal como a través del
 reemplazo de uridina con pseudouridina. En otros ejemplos, la cantidad deseada (porcentaje) de dos, tres, o cuatro
 nucleótidos particulares (nucleótidos que contienen uridina citidina, guanosina, o adenina) en una molécula de ARN
 de auto-replicación son nucleótidos modificados. Por ejemplo, 0,001 % - 25 %, 0,01 %-25 %, 0,1 %-25 %, o 1 %-25 %
 60 de un nucleótido particular en una molécula de ARN de auto-replicación son nucleótidos modificados. En otros
 ejemplos, 0,001 % - 20 %, 0,001 % - 15 %, 0,001 % - 10 %, 0,01 %-20 %, 0,01 %-15 %, 0,1 %-25 %, 0,01 %-10 %, 1 %-

20 %, 1 %-15 %, 1 %-10 %, o aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 % del nucleótido particular en una molécula de ARN de auto-replicación son nucleótidos modificados.

- 5 Es preferente que menos del 100 % de los nucleótidos en una molécula de ARN autorreplicante sean nucleótidos modificados. También se prefiere que menos del 10 % de un nucleótido particular en una molécula de ARN de auto-replicación sean nucleótidos modificados. De esta forma, las moléculas de ARN de auto-replicación preferidas comprenden al menos algunos nucleótidos no modificados.

- 10 Existen más de 96 modificaciones de nucleótido de existencia natural encontradas en el ARN de mamíferos. Véase, por ejemplo, Imbach et al., *Nucleic Acids Research*, 22(12):2183-2196 (1994). La preparación de nucleótidos y nucleósidos modificados es bien conocida en la técnica, por ejemplo, de las Patentes de la EE.UU. Números 4373071, 4458066, 4500707, 4668777, 4973679, 5047524, 5132418, 5153319, 5262530, 5700642, y muchos nucleósidos modificados y nucleótidos modificados están disponibles en el mercado.

- 15 Las nucleobases modificadas pueden incorporarse en nucleósidos y nucleótidos modificados y pueden estar presentes en las moléculas de ARN que incluyen: m5C (5-metilcitidina), m5U (5-metiluridina), m6A (N6-metiladenosina), s2U (2-tiouridina), Um (2'-O-metiluridina), m1A (1-metiladenosina), m2A (2-metiladenosina), Am (2-1-0-metiladenosina), ms2m6A (2-metiltio-N6-metiladenosina), i6A (N6-isopenteniladenosina), ms2i6A (2-metiltio-N6-isopenteniladenosina), io6A (N6-(cishidroxiisopentenil) adenosina), ms2io6A (2-metiltio-N6-(cishidroxiisopentenil) adenosina), g6A (N6-glicinilcarbamoiladenosina), t6A (N6-treonil carbamoiladenosina), ms2t6A (2-metiltio-N6-treonil carbamoiladenosina), m6t6A (N6-metil-N6-treonilcarbamoiladenosina), hn6A (N6-hidroxinorvalilcarbamoil adenosina), ms2hn6A (2-metiltio-N6-hidroxinorvalil carbamoiladenosina), Ar(p) (2'-O-ribosiladenosina (fosfato)); I (inosina); m1I (1-metilinosina); m'Im (1,2'-Odimetilinosina); m3C (3-metilcitidina); Cm (2T-Ometilcitidina); s2C (2-tiocitidina); ac4C (N4-acetilcitidina); f5C (5-fonnilcitidina); m5Cm (5,2-O5 10 15 20 25 54 dimetilcitidina); ac4Cm (N4acetil2Tometilcitidina); k2C (lisidina); m1G (1-metilguanosina); m2G (N2-metilguanosina); m7G (7-metilguanosina); Gm (2'-O-metilguanosina); m22G (N2,N2-dimetilguanosina); m2Gm (N2,2'-O-dimetilguanosina); m22Gm (N2,N2,2'-O-trimetilguanosina); Gr(p) (2'-Oribosilguanosina (fosfato)); iW (wibutosina); o2yW (peroxiwibutosina); OHyW (hidroxiwibutosina); OHyW* (hidroxiwibutosina con escasa modificación); imG (wiosina); mimG (metilguanosina); Q (queuosina); oQ (epoxiqueuosina); galQ (galtactosil-queuosina); manQ (mannosil-queuosina); preQo (7-ciano-7-deazaguanosina); preQi (7-aminometil-7-deazaguanosina); G* (arcaeosina); D (dihidrouridina); m5Um (5,2'-O-dimetiluridina); s4U (4-tiouridina); m5s2U (5-metil-2-tiouridina); s2Um (2-tio-2'-O-metiluridina); acp3U (3-(3-amino-3-carboxipropil)uridina); ho5U (5-hidroxiuridina); mo5U (5-metoxiuridina); cmo5U (ácido uridin 5-oxiacético); mcmo5U (éster metílico de ácido uridin 5-oxiacético); chm5U (5-(carboxihidroxiometil)uridina); mchm5U (5-(carboxihidroxiometil)uridina metil éster); mcm5U (5-metoxycarbonil metiluridina); mcm5Um (5-metoxycarbonilmetil-2-O-metiluridina); mcm5s2U (5-metoxycarbonilmetil-2-tiouridina); nm5s2U (5-aminometil-2-tiouridina); mnm5U (5-metilaminometiluridina); mnm5s2U (5-metilaminometil-2-tiouridina); mnm5se2U (5-metilaminometil-2-selenouridina); ncm5U (5-carbamoilmetil uridina); ncm5Um (5-carbamoilmetil5 10 15 20 25 55 2'-O-metiluridina); cmnm5U (5-carboximetilaminometiluridina); cnmm5Um (5-carboximetilaminometil-2-L-Ometiluridina); cmnm5s2U (5-carboximetilaminometil-2-tiouridina); m62A (N6,N6-dimetiladenosina); Tm (2'-O-metilinosina); m4C (N4-metilcitidina); m4Cm (N4,2-O-dimetilcitidina); hm5C (5-hidroxiacetilcitidina); m3U (3-metiluridina); cm5U (5-carboximetiluridina); m6Am (N6,T-O-dimetiladenosina); rm62Am (N6,N6,O-2-trimetiladenosina); m2'7G (N2,7-dimetilguanosina); m2'2'7G (N2,N2,7-trimetilguanosina); m3Um (3,2T-Odimetiluridina); m5D (5-metildihidrouridina); f5Cm (5-formil-2'-O-metilcitidina); m1Gm (1,2'-O-dimetilguanosina); m'Am (1,2-O-dimetil adenosina) irinometiluridina); tm5s2U (Staurinometil-2-tiouridina)); imG-14 (4-demetil guanosina); imG2 (isoguanosina); ac6A (N6-acetiladenosina), hipoxantina, inosina, 8-oxo-adenina, sus derivados 7-sustituidos, dihidrouracilo, pseudouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-aminouracilo, 5-(C1-C6)-alquiluracilo, 5-metiluracilo, 5-(C2-C6)-alquenciluracilo, 5-(C2-C6)-alquenciluracilo, 5-(hidroximetil)uracilo, 5-clorouracilo, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5-hidroxicitosina, 5-(C1-C6)-alquencilitosina, 5-metilcitosina, 5-(C2-C6)-alquencilitosina, 5-(C2-C6)-alquencilitosina, 5-clorocitosina, 5-fluorocitosina, 5-bromocitosina, N2-dimetilguanina, 7-deazaguanina, 8-azaguanina, 7-deaza-7-guanina sustituida, 7-deaza-7-(C2-C6)alquencilguanina, 7-deaza-8-guanina sustituida, 8-hidroxiguanina, 6-tioguanina, 8-oxoguanina, 2-aminopurina, 2-amino-6-cloropurina, 2,4-diaminopurina, 2,6-diaminopurina, 8-azapurina, 7-deazapurina sustituida, 7-deaza-7-purina sustituida, 7-deaza-8-purina sustituida, hidrógeno (resto abásico), m5C, m5U, m6A, s2U, W, o 2'-O-metil-U. Una cualquiera o cualquier combinación de estas nucleobases modificadas puede incluirse en el ARN autorreplicante de la invención. Muchas de estas nucleobases modificadas y sus ribonucleósidos correspondientes están disponibles de proveedores comerciales.

Si se desea, la molécula de ARN autorreplicante puede contener enlaces de fosforoamidato, fosforotioato, y/o metilfosfonato.

- 55 Las moléculas de ARN autorreplicante que comprenden al menos un nucleótido modificado pueden prepararse usando cualquier procedimiento adecuado. Varios procedimientos adecuados son conocidos en la técnica para producir moléculas de ARN que contienen nucleótidos modificados. Por ejemplo, una molécula de ARN autorreplicante que contiene nucleótidos modificados puede prepararse transcribiendo (por ejemplo, transcripción *in vitro*) un ADN que codifica la molécula de ARN autorreplicante usando una polimerasa de ARN dependiente de ADN adecuada, tal como
- 60 ARN polimerasa del fago T7, ARN polimerasa del fago SP6, ARN polimerasa del fago T3 y similares, o mutantes de estas polimerasas que permiten la incorporación eficiente de los nucleótidos modificados en las moléculas de ARN.

La reacción de transcripción contendrá nucleótidos y nucleótidos modificados, y otros componentes que soportan la actividad de la polimerasa seleccionada, tal como tampón adecuado y sales adecuadas. La incorporación de los análogos de nucleótidos en un ARN de auto-replicación puede modificarse, por ejemplo, para alterar la estabilidad de tales moléculas de ARN, para aumentar la resistencia frente a RNasas, para establecer la replicación después de la introducción en células hospedadoras apropiadas ("inefectividad" del ARN), y/o para inducir o reducir las respuestas inmunes innatas o adaptativas.

Los procedimientos sintéticos adecuados pueden usarse solos, o en combinación con uno o más otros procedimientos distintos (por ejemplo, tecnología de ADN o ARN recombinantes) para producir la molécula de ARN autorreplicante que contiene uno o más nucleótidos modificados. Los procedimientos adecuados para la síntesis de novo son bien conocidos en la técnica y pueden adaptarse para aplicaciones particulares. Los procedimientos ejemplares incluyen, por ejemplo, síntesis química usando grupos protectores adecuados tal como CEM (Masuda et al., (2007) *Nucleic Acids Symposium Series* 51:3-4), el procedimiento de β -cianoetil fosforoamidita (Beaucage S L et al. (1981) *Tetrahedron Lett* 22:1859); el procedimiento de nucleósido H-fosfonato (Garegg P et al. (1986) *Tetrahedron Lett* 27:4051-4; Froehler B C et al. (1986) *Nucl Acid Res* 14:5399-407; Garegg P et al. (1986) *Tetrahedron Lett* 27:4055-8; Gaffney B L et al. (1988) *Tetrahedron Lett* 29:2619-22). Estas químicas pueden llevarse a cabo o adaptarse para usarse con sintetizadores de ácido nucleico automatizados que están disponibles en el mercado. Los procedimientos sintéticos adecuados adicionales se describen en Uhlmann y col. (1990) *Chem Rev* 90:544-84, and Goodchild J (1990) *Bioconjugate Chem* 1: 165. La síntesis de ácido nucleico también puede llevarse a cabo usando procedimientos recombinantes adecuados que son bien conocidos y convencionales en la técnica incluyendo clonación, procesamiento y/o la expresión de polinucleótidos y productos génicos codificados por tales polinucleótidos. La transposición de ADN a través de fragmentación aleatoria y re-ensamblaje por PCR de fragmentos génicos y polinucleótidos sintéticos son ejemplos de técnicas conocidas que pueden usarse para diseñar y modificar secuencias de polinucleótido. La mutagénesis dirigida al sitio puede usarse para alterar los ácidos nucleicos y proteínas codificadas, por ejemplo, para insertar nuevos sitios de restricción, alterar los patrones de glucosilación, cambiar la preferencia del codón, producir variantes de división, introducir mutaciones y similares. Los procedimientos adecuados para transcripción, traducción y expresión de secuencias de ácido nucleico son conocidos y convencionales en la técnica. (Véase generalmente, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 2, Ed. Ausubel, et al., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, Ch. 13, 1988; Glover, *DNA Cloning*, Vol. II, IRL Press, Wash., D.C., Ch. 3, 1986; Bitter, et al., in *Methods in Enzymology* 153:516-544 (1987); *The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces*, Eds. Strathern et al., Cold Spring Harbor Press, Vols. I and II, 1982; and Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, 1989).

La presencia y/o cantidad de uno o más nucleótidos modificados en una molécula de ARN autorreplicante puede determinarse usando cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, un ARN autorreplicante puede digerirse en monofosfatos (por ejemplo, usando nucleasa P1) y desfosforilarse (por ejemplo, usando una fosfatasa adecuada tal como CIAP), y los nucleósidos resultantes analizados a través de HPLC de fase inversa (por ejemplo, usando una columna YMC Pack ODS-AQ (5 micrómetros, 4,6 X 250 mm) y eluyendo usando un gradiente, 30 % de B (0-5 min) a 100 % de B (5 - 13 min) y a 100 % de B (13-40) min, caudal (0,7 ml/min), detección UV (longitud de onda: 260 nm), temperatura de columna (30 °C). Tampón A (20 mM de ácido acético - acetato de amonio pH 3,5), tampón B (20 mM de ácido acético - acetato de amonio pH 3,5 / metanol [90/10])).

El ARN autorreplicante está asociado a un sistema de distribución. El ARN de auto-replicación puede administrarse con o sin un adyuvante.

Sistemas de Suministro de ARN

Los ARN autorreplicante descritos en la presente memoria son adecuados para la administración en una diversidad de realizaciones, tal como la administración de ARN desnudo o en combinación con lípidos, polímeros u otros compuestos que facilitan la entrada en las células. Las moléculas de ARN autorreplicante pueden introducirse en células o individuos diana usando cualquier técnica adecuada, por ejemplo, a través de inyección directa, microinyección, electroporación, lipofección, biolísticos, y similares. La molécula de ARN de auto-replicación también puede introducirse en las células mediante endocitosis mediada por el receptor. Véase, por ejemplo la Patente de los EE. UU. Núm. 6.090.619; Wu and Wu, *J. Biol. Chem.*, 263:14621 (1988); y Curiel et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:8850 (1991). Por ejemplo, la Patente de los EE. UU. Por ejemplo, la Patente de los EE. UU. Núm. 6.083.741 describe la introducción de un ácido nucleico exógeno en células de mamífero mediante la asociación del ácido nucleico a un resto del polícatión (por ejemplo, poli-L-lisina que tiene 3-100 residuos de lisina), que por sí misma se acopla a un resto de unión del receptor de integrina (por ejemplo un péptido cíclico que tiene la secuencia Arg-Gly-Asp).

Las moléculas de ARN autorreplicante pueden suministrarse en células a través de anfífilos. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE. UU. Num. 6.071.890. Típicamente, una molécula de ácido nucleico puede formar un complejo con el anfífilo catiónico. Las células de mamífero en contacto con el complejo pueden tomarlo fácilmente.

El ARN autorreplicante de la composición de la invención se administra en combinación con un sistema de administración, tal como un sistema de administración de partículas o emulsiones. Un gran número de sistemas de distribución son bien conocidos por el experto en la materia. Tales sistemas de distribución incluyen, por ejemplo,

administración a base de liposoma (Debs and Zhu (1993) documento WO 93/24640; Mannino and Gould-Fogerite (1988) *BioTechniques* 6(7): 682-691; Rose Patente de los EE. UU. Núm. 5.279.833; Brigham (1991) documento WO 91/06309; y Felgner et al. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 7413-7414), así como el uso de vectores víricos (por ejemplo, adenovírico (véase, por ejemplo, Berns et al. (1995) *Ann. NY Acad. Sci.* 772: 95-104; Ali et al. (1994) *Gene Ther.* 1: 367-384; y Haddada y col. (1995) *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 199 (Pt 3): 297-306 para revisión), papilomavírico, retrovírico (véase, por ejemplo, Buchscher et al. (1992) *J. Virol.* 66(5) 2731-2739; Johann y col. (1992) *J. Virol.* 66 (5): 1635-1640 (1992); Sommerfelt et al., (1990) *Virol.* 176:58-59; Wilson y col. (1989) *J. Virol.* 63:2374-2378; Miller et al., *J. Virol.* 65:2220-2224 (1991); Wong-Staal et al., PCT/US94/05700, y Rosenberg and Fauci (1993) in *Fundamental Immunology*, Third Edition Paul (ed) Raven Press, Ltd., New York y sus referencias, y Yu et al., *Gene Therapy* (1994) supra.), y vectores víricos adeno-asociados (véase, West et al. (1987) *Virology* 160:38-47; Carter y col. (1989) Patente de los EE. UU. Núm. 4.797.368; Carter et al. WO 93/24641 (1993); Kotin (1994) *Human Gene Therapy* 5:793-801; Muzyczka (1994) *J. Clin. Invest.* 94:1351 y Samulski (supra) para una revisión de los vectores AAV; véase también, Lebkowski, Patente de los EE. UU. Núm. 5.173.414; Tratschin et al. (1985) *Mol. Cell. Biol.* 5(11):3251-3260; Tratschin, y col. (1984) *Mol. Cell. Biol.*, 4:2072-2081; Hermonat and Muzyczka (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6466-6470; McLaughlin y col. (1988) y Samulski y col. (1989) *J. Virol.*, 63:03822-3828), y similares.

Tres sistemas de administración particularmente útiles son (i) liposomas, (ii) micropartículas de polímero no tóxicas y biodegradables, y (iii) emulsiones de aceite en agua submicrométricas catiónicas.

Liposomas

En una realización, el sistema de administración de ARN incluido en la composición de la invención es un liposoma.

Diversos lípidos anfífilos pueden formar bicapas en un entorno acuoso para encapsular un centro acuoso que contiene ARN como un liposoma. Estos lípidos pueden tener un grupo principal hidrófilo aniónico, catiónico o zwitteriónico. La formación de liposomas de fosfolípidos aniónicos data de los 60 y los lípidos formadores de liposomas catiónicos han sido estudiados desde los 90. Algunos fosfolípidos son aniónicos mientras otros son zwitteriónicos. Las clases de fosfolípidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, y fosfatidilglicerol, y algunos fosfolípidos útiles se listan en la Tabla 2. Los lípidos catiónicos útiles incluyen, pero no se limitan a, dioleoil trimetilamonio propano (DOTAP), 1,2-disteariloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DSDMA), 1,2-dioleiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DODMA), 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DLenDMA). Los lípidos zwitteriónicos incluyen, pero no se limitan a lípidos acil zwitteriónicos y lípidos éter zwitteriónicos. Los ejemplos de lípidos zwitteriónicos son DPPC, DOPC y dodecilsulfocolina. Los lípidos pueden estar saturados o insaturados.

Los liposomas pueden formarse a partir de un solo lípido o de una mezcla de lípidos. Una mezcla puede comprender (i) una mezcla de lípidos aniónicos (ii) una mezcla de lípidos catiónicos (iii) una mezcla de lípidos zwitteriónicos (iv) una mezcla de lípidos aniónicos y lípidos catiónicos (v) una mezcla de lípidos aniónicos y lípidos zwitteriónicos (vi) una mezcla de lípidos zwitteriónicos y lípidos catiónicos o (vii) una mezcla de lípidos aniónicos, lípidos catiónicos y lípidos zwitteriónicos. De forma similar, una mezcla puede comprender tanto lípidos saturados como insaturados. Por ejemplo, una mezcla una mezcla puede comprender DSPC (zwitteriónico, saturado) DLinDMA (catiónico, insaturado), y/o DMPG (aniónico, saturado). Cuando se usa una mezcla de lípidos, no todos los lípidos componentes en la mezcla deben ser anfífilos, por ejemplo, uno o más lípidos anfífilos pueden mezclarse con colesterol.

La porción hidrófila de un lípido puede estar PEGilada (es decir, modificada por un acoplamiento covalente de un polietilenglicol). Esta modificación puede aumentar la estabilidad y prevenir la absorción no específica de los liposomas. Por ejemplo, los lípidos pueden conjugarse con PEG usando técnicas como las desveladas en Heyes et al. (2005) *J Controlled Release* 107:276-87.

Una mezcla de DSPC, DLinDMA, PEG-DMPG y colesterol puede usarse para formar liposomas. Un aspecto separado de la divulgación es un liposoma que comprende DSPC, DLinDMA, PEG-DMG y colesterol. Este liposoma preferentemente encapsula ARN, tal como un ARN autorreplicante, por ejemplo, que codifica un inmunógeno.

Los liposomas habitualmente se dividen en tres grupos: vesículas multilaminares (MLV, por sus siglas en inglés); vesículas unilaminares pequeñas (SUV, por sus siglas en inglés); y vesículas unilaminares grandes (LUV, por sus siglas en inglés). Las MLV tienen múltiples bicapas en cada vesícula, formando varios compartimentos acuosos separados. SUV y LUV tienen una sola bicapa que encapsula un núcleo acuoso; las SUV típicamente tienen un diámetro de ≤ 50 nm, y las LUV tienen un diámetro de >50 nm. Los liposomas útiles con la composición de la invención son idealmente LUV con un diámetro de intervalo de 50-220 nm. Para una composición que comprende una población de LUV con diferentes diámetros: (i) al menos un 80 % en número deberá tener diámetros en el intervalo de 20-220 nm, (ii) el diámetro promedio (Z_{av} , por intensidad) de la población está idealmente en el intervalo de 40-200 nm, y/o (iii) el diámetro deberá tener un índice de polidispersidad de $<0,2$.

Las técnicas para preparar liposomas adecuados son bien conocidas en la técnica, por ejemplo véase *Liposomes: Methods and Protocols*, Volumen 1: *Pharmaceutical Nanocarriers: Methods and Protocols*, (ed. Weissig). Humana Press, 2009. ISBN 160327359X; *Liposome Technology*, volúmenes I, II y III. (ed. Gregoriadis). Informa Healthcare, 2006; y *Functional Polymer Colloids and Microparticles* volume 4 (Microspheres, microcapsules & liposomes). (eds.

Arshady & Guyot). Citus Books, 2002. Un procedimiento útil implica el mezclado (i) de una solución etanólica de los lípidos, (ii) una solución acuosa de ácido de nucleico y (iii) tampón, seguido por el mezclado, equilibrio, dilución y purificación (Heyes y col. (2005) J Controlled Release 107:276-87.).

- 5 El ARN preferentemente se encapsula dentro de unos liposomas, y así el liposoma forma una capa exterior alrededor de un núcleo que contiene el ARN acuoso. Esta encapsulación se ha encontrado que protege el ARN de la digestión por RNasa. Los liposomas pueden incluir algún ARN externo (por ejemplo, en la superficie de los liposomas) pero preferentemente, se encapsula al menos la mitad del ARN (e idealmente sustancialmente todo este).

Micropartículas poliméricas

- 10 Diversos polímeros pueden formar micropartículas para encapsular o adsorber ARN. El uso de un polímero sustancialmente no tóxico significa que un receptor puede de manera segura recibir las partículas, y el uso de un polímero biodegradable significa que las partículas pueden metabolizarse después del suministro para evitar la persistencia a largo plazo. Los polímeros útiles también son esterilizables para ayudar en la preparación de las formulaciones de clase farmacéutica.

- 15 Los polímeros no tóxicos y biodegradables adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos poli(α -hidroxi), ácidos polihidroxi butíricos, polilactonas (incluyendo policaprolactonas), polidioxanonas, polivalerolactona, poliortoésteres, polianhídridos, policianoacrilatos, policarbonatos derivados de tirosina, polivinil-pirrolidinonas o poliéster amidas, y combinaciones de los mismos.

- 20 Las micropartículas pueden estar formadas por ácidos poli(α -hidroxi), tal como poli(lactidas) ("PLA"), copolímeros de lactida y glicolida tal como poli (D,L-lactida-co-glicolida) ("PLG"), y copolímeros de D,L-lactida y caprolactona. Los polímeros PLG útiles incluyen aquellos que tienen una proporción molar de lactida/glicolida en el intervalo de, por ejemplo 20:80 a 80:20 por ejemplo 25:75, 40:60, 45:55, 55:45, 60:40, 75:25. Los polímeros PLG útiles incluyen aquellos que tienen un peso molecular entre, por ejemplo, 5.000-200.000 Da por ejemplo entre 10.000-100.000, 20.000-70.000, 40.000-50.000 Da.

- 25 Las micropartículas idealmente tienen un diámetro en el intervalo de 0,02 μ m a 8 μ m. Para una composición que comprende una población de micropartículas con diferentes diámetros al menos 80 % en número deberán tener diámetros en el intervalo de 0,03-7 μ m.

- 30 Las técnicas para preparar micropartículas adecuadas son bien conocidas en la técnica, véase por ejemplo Functional Polymer Colloids and Microparticles volume 4 (Microspheres, microcapsules & liposomes). (eds. Arshady & Guyot). Citus Books, 2002; Polymers in Drug Delivery. (eds. Uchegbu & Schatzlein). CRC Press, 2006. (en particular capítulo 7) y Microparticulate Systems for the Delivery of Proteins and Vaccines. (eds. Cohen & Bernstein). CRC Press, 1996. Para facilitar la absorción del ARN, una micropartícula puede incluir un agente tensioactivo catiónico y/o lipídico, por ejemplo, como se describe en O'Hagan y col. (2001) J Virology 75:9037-9043; y Singh et al. (2003) Pharmaceutical Research 20: 247-251. Una forma alternativa de fabricar micropartículas poliméricas es por moldeo y curación, por ejemplo, como se describe en el documento WO2009/132206.

- 35 Las micropartículas pueden tener un potencial zeta de entre 40-100 mV. El ARN puede adsorberse en las micropartículas, y la adsorción se facilita mediante la inclusión de materiales catiónicos (por ejemplo, lípidos catiónicos) en la micropartícula.

Emulsiones catiónicas de aceite en agua

- 40 Las emulsiones de aceite en agua son conocidas por adyuvantar las vacunas de la gripe, por ejemplo, el adyuvante MF59™ en el producto FLUAD™ y el adyuvante AS03 en el producto PREPANDRIX™. El suministro de la ARN puede obtenerse con el uso de una emulsión de aceite en agua, siempre que la emulsión incluya una o más moléculas catiónicas. Por ejemplo, un lípido catiónico puede incluirse en la emulsión para proporcionar una superficie de gotículas positivamente cargadas a la cual se puede acoplar el ARN negativamente cargado.

- 45 En una realización, el sistema de administración de ARN incluido en la composición de la invención es una nanoemulsión catiónica de aceite en agua.

- 50 La emulsión comprende uno o más aceites. El aceite o aceites adecuados incluyen aquellos de, por ejemplo, un animal (tal como un pez) o una fuente vegetal. El aceite idealmente es biodegradable (metabolizable) y biocompatible. Las fuentes para aceites vegetales incluyen nueces, semillas y granos. El aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite de coco y el aceite de oliva, los más comúnmente disponibles, ejemplifican los aceites de nueces. El aceite de jojoba puede usarse, por ejemplo, obtenido de la judía de jojoba. Los aceites de semillas incluyen aceites del cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de sésamo y similares. En el grupo de los granos, el aceite de maíz es el más fácilmente disponible, pero también pueden usarse el aceite de otros granos de cereal tal como de trigo, avena, centeno, arroz, teff, triticale y similares. Los ésteres de ácidos grasos de 6-10 carbonos de glicerol y 1,2-propandiol, a pesar de que no existen de forma natural en los aceites de semilla, pueden prepararse a través de hidrólisis, separación y esterificación de los materiales apropiados partiendo de los aceites de nuez y semilla.
- 55 Las grasas y los aceites de leche de mamífero son metabolizables y por lo tanto pueden usarse. Los procedimientos

para la separación, purificación, saponificación y otros medios necesarios para obtener aceites puros de fuentes animales son bien conocidos en la técnica.

La mayor parte de los peces contienen aceites metabolizables que pueden recuperarse fácilmente. Por ejemplo, el aceite de hígado de bacalao, aceite de hígado de tiburón, y aceite de ballena tal como esperma de ballena ejemplifican varios de los aceites de pescado que pueden usarse en la presente memoria. Un número de aceites de cadena ramificada se sintetizan bioquímicamente en unidades de isopreno de 5 carbonos y generalmente se denominan terpenoides. El escualano, el análogo saturado del escualeno, también puede usarse. Los aceites de pescado, que incluyen escualeno y escualano están fácilmente disponibles de fuentes comerciales o pueden obtenerse a través de procedimientos conocidos en la técnica.

Otros aceites útiles son los tocoferoles, particularmente en combinación con escualeno. Donde la fase oleosa de una emulsión incluye tocoferol, cualquiera de los tocoferoles α , β , γ , δ , ϵ o ξ puede usarse, pero se prefieren los α -tocóferoles. D- α -tocóferol y DL- α -tocóferol ambos pueden usarse. Un α -tocóferol preferido es DL- α -tocóferol. Puede usarse una combinación de aceites que comprende escualeno y tocoferol (por ejemplo, DL- α -tocóferol).

Las emulsiones preferentes comprenden escualeno, un aceite de hígado de tiburón que es un terpenoide insaturado ramificado ($C_{30}H_{50}$; $[(CH_3)_2C(=CHCH_2CH_2C(CH_3))_2=CHCH_2]_2$; 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno; CAS RN 7683-64-9).

El aceite en la emulsión puede comprender una combinación de aceites, por ejemplo, escualeno y al menos un aceite adicional.

El componente acuoso de la emulsión puede ser agua simple (por ejemplo, w.f.i.) o puede incluir componentes adicionales, por ejemplo, solutos. Por ejemplo, puede incluir sales para formar un tampón, por ejemplo, sales de citrato o fosfato, tales como sales de sodio. Los tampones típicos incluyen: un tampón de fosfato; un tampón Tris, un tampón borato; un tampón succinato, un tampón histidina, o un tampón citrato. Una fase acuosa regulada en su pH es preferida, y tampones típicamente se incluirán en el intervalo de 5-20 mM.

La emulsión también incluye un lípido catiónico. Preferentemente este lípido es un agente tensioactivo de tal forma puede facilitar la formación y estabilización de la emulsión. Los lípidos catiónicos útiles generalmente contienen un átomo de nitrógeno que está positivamente cargado bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo, una amina terciaria o cuaternaria. Este nitrógeno puede estar el grupo principal hidrófilo de un agente tensioactivo anfífilo. Los lípidos catiónicos útiles incluyen, pero sin limitación: 1,2-dioleoil-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), 3'-[N-(N',N'-Dimetilaminoetano)-carbamoil]colesterol (Colesterol DC), dimetildioctadecil-amonio (DDA por ejemplo el bromuro), 1,2-Dimiristoil-3-Trimetil-AmonioPropano (DMTAP), dipalmitoil(C16:0)trimetil amonio propano (DPTAP), distearoiltrimetilamonio propano (DSTAP). Otros lípidos catiónicos útiles son: cloruro de benzalconio (BAK), cloruro de bencetonio, cetramida (que contiene bromuro tetradeciltrimetilamonio y posiblemente pequeñas cantidades de bromuro de dedeciltrimetilamonio y bromuro de hexadeciltrimetil amonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de cetil trimetilamonio (CTAC), N,N',N'-polioxietileno (10)-N-sebo-1,3-diaminopropano, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetil-amonio bromuro, bromuro de alquil-trimetil-amonio mixto, cloruro de bencildimetildodecilamonio, cloruro de bencildimetilhexadecil-amonio, benciltrimetilamonio metóxido, bromuro de cetildimetiletilamonio, bromuro de dimetildioctadecil amonio (DDAB), cloruro metilbenzetonio, cloruro de decametonio, cloruro de trialquil amonio metílico mixto, cloruro metil de trioctilamonio), cloruro de N,N-dimetil-N-[2 (2-metil-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenoil]-etoxi-etil]-benzenemeta-naminp (DEBDA), sales de dialquildimetilamonio, cloruro de [1-(2,3-dioleiloil)-propil]-N,N,N-trimetilamonio, 1,2-diacil-3-(trimetilamonio) propano (grupo acilo=dimiristoilo, dipalmitoilo, distearoilo, dioleilo), 1,2-diacil-3 (dimetilamonio)propano (grupo acilo=dimiristoilo, dipalmitoilo, distearoilo, dioleilo), 1,2-dioleil-3-(4'-trimetil-amonio)butanoil-sn-glicerol, éster colina 3-succinil-sn-glicerol de 1,2-dioleilo, colesteril (4'-trimetilamonio) butanoato), sales de N-alkil piridinio (por ejemplo, bromuro de cetilpiridinio y cloruro de cetilpiridinio), sales de N-alkilpiperidinio, electrolitos bolaform dicatiónicos (C12Me6; C12BU6), dialquiliglicetilfosforilcolina, lisolecitina, L- α dioleoilfosfatidiletanolamina, colesterol hemisuccinato colin éster, lipopoliaminas, incluyendo pero no limitándose a dioctadecilamidoglicilesperminea (DOGS), dipalmitoil fosfatidiletanol-amidoespermina (DPPES), lipopoli-L (o D)-lisina (LPLL, LPDL), poli (L (o D)-lisina conjugada con N-glutarilfosfatidiletanolamina, didodecil glutamato éster con un grupo amino pendiente ($C^{\wedge}GluPhCnN$), ditetradecil glutamato éster con un grupo amino pendiente ($Cl4GluCnN^+$), derivados catiónicos de colesterol, incluyendo, pero sin limitación, sal de colesteril-3 β -oxisuccinamidoetiltrimetilamonio, colesteril-3 β -oxisuccinamidoetilen-dimetilamina, sal de colesteril-3 β -carboxiamidoetiltrimetilamonio, y colesteril-3 β -carboxiamidoetilendimetilamina. Otros lípidos catiónicos útiles se describen en los documentos US 2008/0085870 y US 2008/0057080. El lípido catiónico preferentemente es biodegradable (metabolizable) y biocompatible.

Además del aceite y el lípido catiónico, una emulsión puede incluir un agente tensioactivo no iónico y/o un agente tensioactivo zwitteriónico. Tales agentes tensioactivos incluyen, pero sin limitación: los agentes tensioactivos de ésteres de polioxietileno sorbitán (comúnmente referidos como los Tweens), especialmente polisorbato 20 y polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (EO), óxido de propileno (PO), y/u óxido de butileno (BO), comercializado bajo la marca comercial DOWFAX™, tal como los copolímeros de bloque EO/PO lineales; octoxinóles, que pueden variar en el número de grupos epoxi de repetición (oxi-1,2-etandiilo), con octoxinol-9 (Triton X-100, o t-octilfenoxipoli-etoxietanol) siendo de particular interés; (octilfenoxi)polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tal como fosfatidilcolina

(lecitina); ésteres grasos de polioxietileno derivados de alcohol laurílico, cetílico, estearílico y oleílico (conocidos como agentes tensioactivos Brij) tal como el éster monolaurílico de trietilenglicol (Brij 30); polioxietilen-9-lauril éter; y ésteres de sorbitán (comúnmente conocidos como Spans), tal como trioleato de sorbitán (Span 85) y monolaureato de sorbitán. Los agentes tensioactivos preferidos para incluirse en la emulsión son polisorbato 80 (Tween 80; polioxietilen sorbitán monooleato), Span 85 (trioleato de sorbitán), lecitina y Triton X-100.

Pueden incluirse mezclas de estos agentes tensioactivos en la emulsión, por ejemplo, mezclas de Tween 80/Span 85, o mezclas de Tween 80/Triton-X100. Una combinación del éster de polioxietilen sorbitán tal como monooleato de polioxietilen sorbitán (Tween 80) y un octoxinol tal como t-octilfenoxi-polietoxietanol (Triton X-100) también es adecuada. Otras combinaciones útiles comprenden lauret 9 más un éster de polioxietilen sorbitán y/o un octoxinol. Las mezclas útiles pueden comprender un agente tensioactivo con un valor HLB en el intervalo de 10-20 (por ejemplo, polisorbato 80, con un HLB de 15,0) y un agente tensioactivo con un valor HLB en el intervalo 1-10 (por ejemplo, trioleato de sorbitán, con un HLB de 1,8).

Las cantidades preferentes de aceite (% en volumen) en la emulsión final están entre 2-20 % por ejemplo 5-15 %, 6-14 %, 7-13 %, 8-12 %. Un contenido de escualeno de aproximadamente 4-6 % o de aproximadamente 9-11 % es particularmente útil.

Las cantidades preferentes de agentes tensioactivos (% en peso) en la emulsión final están entre 0,001 % y 8 %. Por ejemplo: ésteres de polioxietilen sorbitán (tal como polisorbato 80) del 0,2 al 4 %, en particular entre el 0,4-0,6 %, entre el 0,45-0,55 %, aproximadamente el 0,5 % o entre el 1,5-2 %, entre el 1,8-2,2 %, entre el 1,9-2,1 %, aproximadamente el 2 %, o el 0,85-0,95 %, o aproximadamente el 1 %; ésteres de sorbitán (tal como trioleato de sorbitán) del 0,02 al 2 %, en particular de aproximadamente el 0,5 % o de aproximadamente el 1 %; octil- o nonilfenoxi polioxietanoles (tal como Triton X-100) del 0,001 al 0,1 %, en particular del 0,005 al 0,02 %; ésteres de polioxietileno (tal como lauret 9) del 0,1 al 8 %, preferentemente del 0,1 al 10 % y en particular del 0,1 al 1 % o de aproximadamente el 0,5 %.

Las cantidades absolutas de aceite y agente tensioactivo, y su proporción, puede variarse dentro de amplios límites mientras aún forman una emulsión. Un experto en la técnica puede fácilmente variar las proporciones relativas de los componentes para obtener una emulsión deseada pero una proporción en peso de entre 4:1 y 5:1 para el aceite y el agente tensioactivo es típica (aceite en exceso).

Un parámetro importante para asegurar la actividad inmunoestimulante de una emulsión, particularmente en animales grandes, es el tamaño de gotícula de aceite (diámetro). Las emulsiones más efectivas tienen un tamaño de gotícula en el intervalo de submicrómetros. Adecuadamente los tamaños de gotícula estarán en el intervalo de 50-750 nm. Más habitualmente el tamaño de gotícula promedio es menor de 250 nm por ejemplo menor de 200 nm, menor de 150 nm. El tamaño de gotícula promedio útilmente está en el intervalo de 80-180 nm. Idealmente al menos el 80 % (en número) de las gotículas de aceite en la emulsión son menores de 250 nm en diámetro y preferentemente al menos el 90 %. Los aparatos para determinar el tamaño de gotícula promedio en una emulsión, y la distribución de tamaño, están disponibles en el mercado. Estos típicamente usan las técnicas de difusión de luz dinámica y/o percepción óptica de partícula individual, por ejemplo, Accusizer™ y Nicomp™ de la serie de instrumentos disponibles de Particle Sizing Systems (Santa Barbara, EE. UU.), o los instrumentos Zetasizer™ de Malvern (RU), o los instrumentos Particle Size Distribution Analyzer de Horiba (Kyoto, Japón).

Idealmente, la distribución de los tamaños de gotícula (en número) tienen solamente un máximo, es decir, existe una única población de gotículas distribuida alrededor de un promedio (modo), en lugar de tener dos máximos. Las emulsiones preferidas tienen una polidispersidad de <0,4 por ejemplo, 0,3, 0,2, o menor.

Las emulsiones adecuadas con gotículas submicrométricas y estrecha distribución de tamaño pueden obtenerse a través del uso de microfluidización. Esta técnica reduce el tamaño de gotícula de aceite promedio a través de corrientes de propulsión de componentes de entrada a través de canales geométricamente fijados a alta presión y a alta velocidad. Estas corrientes se ponen en contacto con las paredes del canal, las paredes de la cámara y entre sí. Los resultados cortantes, de impacto y de cavitación causan una reducción en el tamaño de las gotículas. Los casos repetidos de la microfluidización pueden llevarse a cabo hasta que se obtiene una emulsión con un promedio de tamaño de gotícula deseado y una distribución.

Como una alternativa a la microfluidización, los procedimientos térmicos pueden usarse para causar la inversión de fase. Estos procedimientos también proporcionar una emulsión submicrométrica con una distribución de tamaño de partícula precisa.

Las emulsiones preferentes pueden esterilizarse por filtración, es decir, sus gotículas pueden pasar a través de un filtro de 220 nm. Así como la provisión de una esterilización, este procedimiento también elimina cualquier gotícula grande en la emulsión.

El lípido catiónico de la emulsión puede ser DOTAP. La emulsión de aceite en agua catiónica puede comprender de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml de DOTAP. Por ejemplo, la emulsión de aceite en agua catiónica puede comprender DOTAP a de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,6 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,7 mg/ml a aproximadamente 25

Los catéteres o dispositivos similares pueden usarse para suministrar moléculas de ARN autorreplicante de la invención, como ARN desnudo en combinación con un sistema de suministro, en un órgano o tejido diana. Los catéteres adecuados se desvelan en, *por ejemplo*, las Patentes de los EE. UU. Núm. 4.186.745; 5.397.307; 5.547.472; 5.674.192 y 6.129.705.

- 5 La presente divulgación incluye el uso de sistemas de administración adecuados, tal como liposomas, micropartículas de polímero o micropartículas de emulsión submicrométrica con ARN autorreplicante encapsulado o adsorbido, para suministrar una molécula de ARN autorreplicante que codifica dos o más proteínas de CMV, por ejemplo, para provocar una respuesta inmune sola, o en combinación con otra macromolécula. La invención incluye liposomas, micropartículas de emulsiones submicrométricas con moléculas de ARN de auto-replicación adsorbidas y/o
- 10 encapsuladas y combinaciones de los mismos.

Las moléculas de ARN autorreplicante asociadas a liposomas y micropartículas de emulsión submicrométrica pueden administrarse de forma eficaz a una célula huésped y pueden inducir una respuesta inmune a la proteína codificada por el ARN autorreplicante.

- 15 Las moléculas de ARN autorreplicante policistrónicas que codifican proteínas de CMV, y las VRP producidas usando replicones de alfavirus policistrónicos, pueden usarse para formar los complejos proteicos de CMV en una célula. Los complejos incluyen, pero sin limitación, gB/gH/gL; gH/gL; gH/gL/gO; gM/gN; gH/gL/UL128/UL130/UL131; y UL128/UL130/UL131.

Proteínas de CMV

- 20 Las proteínas de CMV adecuadas incluyen gB, gH, gL, gO, y pueden ser de cualquier cepa de CMV. Otras proteínas de CMV adecuadas incluyen LTL128, LTL130 y UL131, y pueden ser de cualquier cepa de CMV. Por ejemplo, las proteínas de CMV pueden ser de las cepas Merlin, AD169, VR1814, Towne, Toledo, TR, PH, TB40, o Fix de CMV. Las proteínas de CMV ejemplares y fragmentos se describen en el presente documento. Estas proteínas y fragmentos pueden codificarse a través de cualquier secuencia de nucleótidos adecuada, incluyendo secuencias que están optimizadas o desoptimizadas en codón para la expresión en un hospedador deseado, tal como una célula de humano.
- 25 Las secuencias ejemplares de proteínas de CMV y ácidos nucleicos que codifican las proteínas se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2.

polinucleótido gH de longitud completa	(CMV gH FL)
polipéptido gH de longitud completa	(CMV gH FL)
polinucleótido gL de longitud completa	(CMV gL FL)
polipéptido gL de longitud completa	(CMV gL FL)
polinucleótido gO de longitud completa	(CMV gO FL)
polipéptido gO de longitud completa	(CMV gO FL)
polinucleótido sol gH	(CMV gH sol)
polipéptido sol gH	(CMV gH sol)
polinucleótido UL128 de longitud completa	(CMV UL128 FL)
polipéptido UL128 de longitud completa	(CMV UL128 FL)
polinucleótido UL130 de longitud completa	(CMV UL130 FL)
polipéptido UL130 de longitud completa	(CMV UL130 FL)
polinucleótido UL131 de longitud completa	(CMV UL131 FL)
polipéptido UL131 de longitud completa	(CMV UL131 FL)

polinucleótido gB de longitud completa	(gB CMV FL)
polipéptido gB de longitud completa	(gB CMV FL)
polinucleótido sol 750 gB	(gB CMV 750)
polipéptido sol 750 gB	(gB CMV 750)
polinucleótido sol 692 gB	(gB CMV 692)
polipéptido sol 692 gB	(gB CMV 692)
polinucleótido gM de longitud completa	(CMV gM FL)
polinucleótido gM de longitud completa	(CMV gM FL)
polinucleótido gN de longitud completa	(CMV gN FL)
polinucleótido gN de longitud completa	(CMV gN FL)

Proteínas gB CMV

Una proteína gB puede ser de longitud completa o puede omitir o más regiones de la proteína. Alternativamente, los fragmentos de una proteína gB pueden usarse. Los aminoácidos gB se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido fB de longitud completa (gB CMV FL), que tiene 907 aminoácidos de longitud. Las regiones adecuadas de una proteína gB, que pueden excluirse de la proteína de longitud completa o incluirse como fragmentos incluyen: la secuencia de señal (aminoácidos 1-24), un dominio de tipo desintegrina gB-DLD (aminoácidos 57-146), un sitio de escisión de furina (aminoácidos 459-460), una región de repetición heptad (679-693), un dominio de diseminación de membrana (aminoácidos 751-771), y un dominio citoplasmático de los aminoácidos 771-906. Una proteína gB puede incluir los aminoácidos 67-86 (Epitopo Neutralizante AD2) y/o los aminoácidos 532-635 (Epitopo Inmunodominante AD1). Los ejemplos específicos de fragmentos gB, incluyen "gB sol 692", que incluye los primeros 692 aminoácidos de gB, aminoácidos de gB, ay "gB sol 750", que incluye los primeros 750 aminoácidos de gB. La secuencia de señal, los aminoácidos 1-24, pueden estar presentes o ausentes de sol 692 gB y sol 750 gB según se desee. Opcionalmente, la proteína gB puede ser un fragmento gB de 10 aminoácidos o más largo. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento pueden comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, o 875 aminoácidos. Un fragmento gB puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589,

- 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896 u 897.
- 15 Opcionalmente, un fragmento gB puede extenderse además en el extremo N terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos del residuo de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento gB puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Proteínas gH CMV

- Una proteína gH puede ser una proteína gH de longitud completa (CMV gH FL, por ejemplo, que es una proteína 743 aminoácidos). gH tiene un dominio de diseminación de membrana y un dominio citoplasmático que parte en la posición 716 a la posición 743. La retirada de los aminoácidos de 717 a 743 proporciona un gH soluble (por ejemplo, CMV gH sol.). La proteína gH puede ser un fragmento gH de 10 aminoácidos o mayor. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, o 725 aminoácidos. Opcionalmente, la proteína gH puede ser un fragmento gH de 10 aminoácidos o más largo. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, o 725 aminoácidos. Un fragmento gH puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731 o 732. Los residuos gH se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácidos gH de longitud completa (CMV gH FL). Opcionalmente un fragmento gH puede extenderse además en N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento gH puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Proteínas gL CMV

Una proteína gL es una proteína gL de longitud completa (CMV gL FL, por ejemplo, que es una proteína de 278 aminoácidos). Alternativamente, puede usarse un fragmento gL. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, o 250 aminoácidos.

Un fragmento gL puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268. Los residuos gL se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácidos gL de longitud completa (CMV gL FL). Opcionalmente, un fragmento gL puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento gL puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Proteínas gO CMV

Una proteína gO puede ser una proteína gO de longitud completa (CMV gO FL, por ejemplo, que es una proteína de 472 aminoácidos). Alternativamente, la proteína gO puede ser un fragmento gO de 10 aminoácidos o mayor. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, o 450 aminoácidos. Un fragmento gO puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461 o 462. Los residuos gO se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácidos gO de longitud completa (CMV gO FL). Opcionalmente, un fragmento gO puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento gO puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Proteínas gM CMV

Una proteína gM puede ser una proteína gM de longitud completa (CMV gM FL, por ejemplo, que es una proteína de 371 aminoácidos). Alternativamente, la proteína gM puede ser un fragmento gM de 10 aminoácidos o mayor. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, o 350 aminoácidos. Un fragmento gM puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234,

235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360 o 361. Los residuos gM se numeran de acuerdo con la secuencia completa de aminoácidos gM (CMV gM FL). Opcionalmente, un fragmento gM puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento gM puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

10 **Proteínas gN CMV**

Una proteína gN puede ser una proteína gN de longitud completa (CMV gN FL, por ejemplo, que es una proteína 135 aminoácidos). Alternativamente, la proteína gN puede ser un fragmento gN de 10 aminoácidos o mayor. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, o 125 aminoácidos. Un fragmento gN puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 o 125. Los residuos gN se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácidos gN de longitud completa (CMV gN FL). Opcionalmente, un fragmento gN puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento gN puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Proteínas UL128 CMV

Una proteína UL128 es una proteína UL128 de longitud completa (CMV UL128 FL, por ejemplo, que es una proteína de 171 aminoácidos). Alternativamente, la proteína UL128 puede ser un fragmento UL128 de 10 aminoácidos o mayor. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, o 150 aminoácidos. Un fragmento UL128 puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, o 161.

Los residuos LTL128 se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido LTL128 de longitud completa (CMV LTL128 FL). Opcionalmente, un fragmento LTL128 puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento UL128 puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Proteínas UL130 CMV

Una proteína UL130 es una proteína UL130 de longitud completa (CMV UL130 FL, por ejemplo, que es una proteína 214 aminoácidos). Alternativamente, la proteína UL130 puede ser un fragmento UL130 de 10 aminoácidos o mayor. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, o 200 aminoácidos. Un fragmento UL130 puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, o 204.

Los residuos LTL130 se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido LTL130 de longitud completa (CMV LTL130 FL). Opcionalmente, un fragmento LTL130 puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un UL130 fragmento UL130 puede extenderse además en el extremo C terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último residuo del fragmento.

Proteínas UL131 CMV

Una proteína UL131 es una proteína UL131 de longitud completa (CMV UL131, por ejemplo, que es una proteína de 129 aminoácidos). Alternativamente, la proteína UL131 puede ser un fragmento UL131 de 10 aminoácidos o mayor. Por ejemplo, el número de aminoácidos en el fragmento puede comprender 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, o 200 aminoácidos. Un fragmento UL131 puede iniciar en cualquier número de resto: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119.

Los residuos LTL131 se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido LTL131 de longitud completa (CMV UL131 FL). Opcionalmente, un fragmento LTL131 puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, a UL131 fragmento puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Como se indicó anteriormente, la divulgación se refiere a moléculas de ácido nucleico policistrónicas recombinantes que contienen una primera secuencia que codifica una primera proteína de virus del herpes o un fragmento de la misma, y una secuencia que codifica una segunda proteína de virus del herpes o un fragmento de la misma. En consecuencia, la descripción anterior de ciertos aspectos preferentes de la divulgación, tal como VRP de alfavirus, y ARN autorreplicantes que contienen secuencias que codifican dos o más proteínas de CMV o fragmentos de las mismas, son ilustrativos de la presente divulgación pero no limitan el alcance de la misma. Se apreciará que las secuencias que codifican proteínas de CMV en tales realizaciones preferentes, pueden ser reemplazadas con secuencias que codifican proteínas, tal como gH y gL o fragmentos de las mismas que son de 10 aminoácidos de longitud o mayor, desde otros virus del herpes, tal como VHH-1, VHH-2, VHH-3, VHH-4, VHH-6, VHH-7 y VHH-8. Por ejemplo, por ejemplo, las proteínas VVZ (VHH-3) adecuadas incluyen gB, gE, gH, gI, y gL, y sus fragmentos que son de 10 de aminoácidos de largo o más largas y pueden de cualquier cepa VVZ. Por ejemplo, las proteínas VVZ o fragmentos de las mismas pueden ser de las cepas pOka, Dumas, HJO, CA123, o DR de VVZ. Estas proteínas VVZ ejemplares y sus fragmentos pueden codificarse a través de cualquier secuencia de nucleótidos adecuada, incluyendo secuencias que están optimizadas en codón o desoptimizadas en codón para la expresión en un hospedero deseado, tal como una célula de humano. Las secuencias ejemplares de proteínas VVZ se proporcionan en el presente documento.

Por ejemplo, en un aspecto de la divulgación, la molécula de ácido nucleico policistrónica contiene una primera secuencia que codifica una proteína gH VVZ o un fragmento de la misma, y una segunda secuencia que codifica una proteína gL VVZ o un fragmento de la misma.

En algunos aspectos de la divulgación, cada una de las secuencias que codifica una proteína de virus del herpes o fragmento que están presentes en la molécula de ácido nucleico policistrónica está operativamente enlazada a sus propios elementos de control. Por ejemplo, cada secuencia que codifica una proteína de virus del herpes o fragmento está operativamente enlazada a su propio promotor subgenómico. De esta forma la molécula de ácido nucleico policistrónica, tal como alfavirus, puede contener dos, tres, cuatro o cinco promotores subgenómicos, cada uno de los cuales controla la expresión de una proteína virus del herpes o fragmento. Cuando este tipo de molécula de ácido nucleico policistrónica es un ARN de auto-replicación, tal replicón de alfavirus, puede empaquetarse como una VRP, o asociarse o formularse con un sistema de suministro de ARN.

PROCEDIMIENTOS Y USOS

En algunos aspectos de la divulgación, las moléculas de ARN autorreplicante o VRP se administran a un individuo para estimular una respuesta inmune. En tales aspectos, las moléculas de ARN autorreplicante o VRP típicamente están presentes en una composición que puede comprender un vehículo aceptable para uso farmacéutico y, opcionalmente, un adyuvante. Véanse, por ejemplo, los documentos U.S. 6.299.884; U.S. 7.641.911; U.S. 7.306.805; y US 2007/0207090.

La respuesta inmune puede comprender una respuesta inmune humoral, una respuesta inmune mediada por células, o ambas. Se puede inducir una respuesta inmunitaria contra cada proteína de CMV administrada. Una respuesta inmune mediada por células puede comprender una respuesta de célula T auxiliar (Th), una respuesta de célula T citotóxica CD8+ (CTL), o ambas. Cuando la respuesta inmune comprende una respuesta inmune humoral, los anticuerpos pueden ser anticuerpos neutralizantes. Los anticuerpos neutralizantes bloquean la infección vírica de las células. CMV infecta las células epiteliales y también las células de fibroblasto. La respuesta inmune puede reducir, o previene, la infección de ambos tipos celulares. Las respuestas de los anticuerpos neutralizantes pueden ser dependientes del complemento o independientes del complemento. La respuesta del anticuerpo neutralizante es de neutralizante cruzado; es decir, un anticuerpo generado contra una composición administrada que neutraliza un virus CMV de una cepa diferente de la cepa usada en la composición.

Una medición útil de la potencia del anticuerpo en la técnica es "título del 50 % de neutralización". Para determinar el título del 50 % de neutralización, el suero de los animales inmunizados se diluye para evaluar cómo el suero diluido aún puede retener la capacidad de bloquear la entrada de 50 % de los virus en las células. Por ejemplo, una concentración de 700 significa que el suero retuvo la capacidad de neutralizar 50 % del virus después de diluirse 700

veces. De esta forma, los títulos más altos indican respuestas de anticuerpo neutralizantes más potentes. En algunos aspecto de la divulgación, este título está en un intervalo que tiene un límite inferior de aproximadamente 200, aproximadamente 400, aproximadamente 600, aproximadamente 800, aproximadamente 1000, aproximadamente 1500, aproximadamente 2000, aproximadamente 2500, aproximadamente 3000, aproximadamente 3500, aproximadamente 4000, aproximadamente 4500, aproximadamente 5000, aproximadamente 5500, aproximadamente 6000, aproximadamente 6500, o aproximadamente 7000. El intervalo de 50 % del título de neutralización puede tener un límite superior de aproximadamente 400, aproximadamente 600, aproximadamente 800, aproximadamente 1000, aproximadamente 1500, aproximadamente 200, aproximadamente 2500, aproximadamente 3000, aproximadamente 3500, aproximadamente 4000, aproximadamente 4500, aproximadamente 5000, aproximadamente 5500, aproximadamente 6000, aproximadamente 6500, aproximadamente 7000, aproximadamente 8000, aproximadamente 9000, aproximadamente 10000, aproximadamente 11000, aproximadamente 12000, aproximadamente 13000, aproximadamente 14000, aproximadamente 15000, aproximadamente 16000, aproximadamente 17000, aproximadamente 18000, aproximadamente 19000, aproximadamente 20000, aproximadamente 21000, aproximadamente 22000, aproximadamente 23000, aproximadamente 24000, aproximadamente 25000, aproximadamente 26000, aproximadamente 27000, aproximadamente 28000, aproximadamente 29000, o aproximadamente 30000. Por ejemplo, el título del 50 % de neutralización puede ser de aproximadamente 3000 a aproximadamente 6500. "Aproximadamente" significa más o menos 10 % del valor mencionado. El título de neutralización puede medirse como se describe en los ejemplos específicos, a continuación.

Una respuesta inmune puede estimularse a través de la administración de VRP o ARN autorreplicante a un individuo, típicamente un mamífero, incluyendo un ser humano. La respuesta inmune inducida puede ser una respuesta inmune protectora, es decir, la respuesta reduce el riesgo y la severidad de la infección CMV. La estimulación de una respuesta inmune protectora es particularmente deseable en algunas formaciones particularmente en riesgo de infección o enfermedad CMV. Por ejemplo, las poblaciones en riesgo incluyen pacientes con trasplante de órganos sólidos (SOP, por sus siglas en inglés), pacientes con trasplante de médula espinal, y pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés). Las VRP pueden administrarse en un pre-trasplante de donador de trasplante, o un pre- y/o post-trasplante de receptor de trasplante. Debido a la transmisión de madre a hijo es una fuente común de infantes infectados, administrando VRP o ARN de auto-replicación a la mujer que ha quedado embarazada es particularmente útil.

Puede usarse cualquier vía de administración adecuada. Por ejemplo, una composición puede administrarse por vía intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o transdérmica o, alternativamente, por vía intramucosa, tal como intraoral, intranasal, intravaginal, e intrarectal. Las composiciones pueden administrarse de conformidad con cualquier programa adecuado.

La divulgación anterior es una descripción general. Un entendimiento más completo puede obtenerse por referencia a los siguientes específicos.

EJEMPLO 1 (Ejemplo de antecedentes)

Administración de antígenos CMV individuales usando una plataforma VRP

Cada una de las glucoproteínas de CMV gB y gH induce las respuestas neutralizantes, y gB es el antígeno dominante entre los anticuerpos en suero humano que neutraliza la infección de fibroblastos (Britt et al. (1990) J. Virol. 64(3): 1079-85). Los siguientes experimentos demuestran en ratones una respuesta neutralizante contra estos antígenos suministrados usando una plataforma VRP.

Cada antígeno CMV se clonó en un vector pcDNA-6His (Invitrogen) y ensayó para expresión de proteína antes de la clonación en un vector replicón de alfavirus, pVCR 2.1 Sall/XbaI derivado del plásmido descrito por Perri et al. (J. Virol 77(19)10394-10403 (2003)) produciendo los montajes mostrados en la Figura 2. pVCR 2.1 Sall/XbaI es un vector de ARN de auto-replicación que, cuando se electropora con cápside auxiliar defectuosa y ARN de glucoproteína, forma una partícula de alfavirus infecciosa.

Se usaron los vectores pVCR para producir el ARN que se sometió a electroporación en células de riñón de hámster bebé (BHKV, por sus siglas en inglés) en presencia de cápside auxiliar defectuosa y ARN de glucoproteína derivada del virus de encefalitis equina de Venezuela (VEE). Después de la electroporación, el sobrenadante que contiene las partículas de vector alfavirus (VRP, por sus siglas en inglés) secretadas se recolectó, purificó, ajustó, y utilizó para estudios de inmunización de ratón. Los ratones se inmunizaron con 1×10^6 unidades infecciosas (IU)/ratón en una serie de dos inmunizaciones, con tres semanas de separación entre sí. El sangrado terminal fue tres semanas después de la segunda inmunización.

VRP gB, gH y gL monocistrónicos

Se construyeron dos diferentes versiones de gB soluble: "gB sol 750" carece del dominio de extensión de transmembrana y de dominio citoplasmático; y "gB sol 692" también carece de región hidrófoba (FIG. 2A) y es similar a Reap y otros montajes. También se construyó un gH soluble que carece de dominio de extensión de transmembrana y de dominio citoplasmático ("gH sol 716") (FIG. 2C). El suero de los ratones inmunizados se clasificó en varios

ensayos. Los ensayos de inmunotransferencia (datos no mostrados) y de inmunofluorescencia se usaron para confirmar las respuestas de anticuerpo específicas a los antígenos. Los ensayos de neutralización se usaron para demostrar que las respuestas de anticuerpo producidas fueron capaces de neutralizar la infección por CMV.

El suero de los ratones inmunizados se examinó por inmunofluorescencia para reconocimiento de gB en células 293TR transfectadas con montajes que expresan gB-6His. Las células se sondearon con ya sea anticuerpos anti-His ("anti-6His"), un anticuerpo gB monoclonal ("anti-gB 27-156"), o se recolectaron de suero de ratón agrupado. El suero pre-inmune fue negativo en todos los casos. En las células transfectadas con montajes que expresan gB FL-6His, fijadas y permeabilizadas, la tinción anti-6His reveló un patrón de expresión de superficie con un patrón citoplasmático punteado más probablemente correspondiente a la trayectoria de tráfico endocítica/exocítica. Ambos, anti-gB 27-156 y el suero de ratón agrupado mostraron un patrón de expresión similar. El suero de los ratones inmunizados con cada uno de los VRP gB FL, VRP gB sol 750, y VRP gB sol 692 mostraron el mismo patrón de expresión.

Los ratones inmunizados con VRP gH FL y VRP gH sol 716 produjeron anticuerpos específicos para gH. El análisis de inmunofluorescencia de células 293TR transfectadas con montajes que expresan gH FL-6His detectó un fuerte reconocimiento de gH mediante anti-6His, anti-gH, y suero de ratón combinado. El suero recolectado de ratones inmunizados con VRP gL produjo una respuesta de anticuerpo específico como se determina por el análisis de inmunotransferencia e inmunofluorescencia. Los VRP gL fallaron en la producción de respuestas neutralizantes.

El suero de los ratones inmunizados con VRP gB o VRP gH se analizó para la presencia de anticuerpos neutralizantes usando un ensayo de neutralización CMV. El suero a varias diluciones se pre-incubó con el virus CMV TB40UL32EGFP ("TB40-GFP," un aislado clínico modificado para expresar GFP y después se añadió a células epiteliales ARPE-19 e incubó por 5 días. Cinco días después de la infección, las células GFP positivas se contaron. En este ensayo, las células se incubaron con suero conteniendo anticuerpos neutralizantes que tienen menos células GFP-positivas comparadas con células incubadas con el virus solo o con virus incubado con suero pre-inmune. El suero de ratones inmunizados con VRP gB, VRP gB FL, VRP gB sol 750, o VRP gB sol 692 tuvo una fuerte actividad neutralizante en presencia de complemento de cobaya (50 % de concentración de neutralización a una dilución sérica de 1:1280-1:2560; FIG. 3). El suero de ratones inmunizados con VRP gH FL o VRP gH sol tuvo algo de actividad neutralizante que fue independiente del complemento de cobaya (FIG. 3).

Ejemplo 2

Construcción de Vectores Alfavirus Policistronicos

CMV produce diversos complejos multiproteicos durante la infección. Para determinar si un solo replicón que expresa todos los componentes de un complejo deseado puede usarse para producir el complejo CMV en un sujeto, o si los componentes del complejo podrían ser co-suministrados de múltiples vectores replicón, se diseñó una plataforma que permite la expresión controlada de múltiples proteínas de CMV.

Se modificó un vector alfavirus (pVCR 2.1 Sall/XbaI) para permitir el ensamble de múltiples promotores subgenómicos (SGP, por sus siglas en inglés) y genes de interés (GOI, por sus siglas en inglés). El sitio pVCR 2.1Sall/XbaI Apal en 11026-31 pb se cambió de GGGCCC a GGCGCC. Los sitios de restricción ClaI y PmlI se añadieron en la región inmediatamente en corriente abajo del primer promotor subgenómico y los sitios de inserto Sall-XbaI. La secuencia en 7727-7754 pb se cambió de ctgatgtacttcgaggaactgatgtg a **ATCGATGTACTTCCGAGGAACCTCACGTG**.

Se diseñó un sistema de vector de transporte para permitir la inserción de un GOI directamente corriente abajo de un SGP usando los sitios Sall-XbaI. Se modificó pcDNA 3.1 (-)C de la siguiente manera. Se eliminaron tres sitios Sall: posiciones 1046-1051bp, 3332-3337bp y 5519-21, 1-3 pb de GTCGAC a GTCTAC. El pcDNA 3.1 (-)C se modificó para mutar un sitio XbaI en la posición 916-921 pb de TCTAGA a TCAAGA. El pcDNA 3.1 (-)C se modificó para añadir un sitio ClaI y un sitio SacII en las posiciones 942-947 (ClaI) y 950-955 (SacII) pb de ctggatatctgcag a **ATCGATATCCGCGG**.

Una vez que se añadieron los sitios de restricción y se verificó la secuencia resultante, la región de pb 7611-7689 (ctataactctctacggctaactgaatggactacgacatagctagtcgaccaagcctct agacggc gcgccaccaca) se amplificó del vector alfavirus pVCR 2.1 modificado usando los siguientes cebadores.

SGP S-X Not F Directo:

5'ATAAGAAT**GCGGCCGC**CTATAACTCTCTACGGCTAACC3'

SGP S-X Cla R Inverso: 5'CC**ATCGATT**GGGTGGGCGCGCCGTCTAG3' o

SGP S-X Cla F Directo: 5'CC**ATCGAT**CTATAACTCTCTACGGCTAACC3' y

SGP S-X Sac R Inverso: 5'TCC**CCGCGG**TGGGTGGGCGCGCCGTCTAG 3'.

Las regiones amplificadas se añadieron en el vector pcDNA 3.1(-)C modificado para formar los vectores de transporte (pcDNA SV) entre los sitios apropiados (NotI-Clal o Clal-SacII). La inserción de NotI-SGP Sal-Xba-Clal forma el casete 2 de pcDNA SV, la inserción de Clal-SGP Sal-Xba-SacII forma el casete 3 de pcDNA SV. Estos casetes SV se secuenciaron. El casete 2 de pcDNA SV contiene 12 pb adicionales entre el sitio XbaI y el sitio Clal (CCACTGTGATCG) porque el sitio Clal no se cortó en el vector del casete 2 de pcDNA SV. Por lo tanto se añadió un sitio PmlI. Para el casete 2 de pcDNA SV, se insertó el sitio PmlI a pb 1012 (**CACGTG**). Para el casete 3, se añadió el sitio PmlI a pb 935-940 (**ACTGTG** que se cambió a **CACGTG**).

Para cada vector policistrónico, el primer gen se insertó directamente en el vector modificado pVCR 2.1 usando los sitios Sall-XbaI. El segundo gen se ligó en el casete 2 de pcDNA SV usando Sall-XbaI y se extirpó usando NotI-PmlI, NotI-SacII o PCRed usando los iniciadores para NotI-Clal y digirió usando NotI y Clal. El inserto resultante SGP—Sall—GOI—Xba se ligó en el vector pVCR 2.1 modificado usando el sitio NotI-PmlI, NotI-SacII, o NotI-Clal. El inserto NotI-Clal se utilizó solamente un gen deseado en el montaje contuvo un sitio PmlI.

En algunos casos se ligó un tercer gen en el casete 3 de pcDNA SV usando Sall-XbaI y se extirpó usando PmlI-SacII o PCRed usando los cebadores para Clal-SacII y se digirió usando Clal y SacII. El inserto resultante SGP—Sall—GOI—XbaI se ligó en el pVCR 2.1 modificado usando PmlI-SacII o Clal-SacII.

Se utilizó digestión de Sall-XbaI para validar la construcción de ADN del vector policistrónico. Después de la digestión con Sall-XbaI, se realizó la electroforesis en gel de agarosa para confirmar la presencia de los GOI. El ADN del vector policistrónico después se linearizó con PmeI durante la noche, purificó usando el kit de purificación PCR de Qiagen, y utilizó como plantilla para fabricar ARN usando el kit Ambion mMessage mMachine. La calidad del ARN se verificó corriendo una alícuota de muestra en el gel de agarosa de ARN.

Expresión de un Vector Policistrónico

Las proteínas fluorescentes GFP (proteína fluorescente verde) y mCherry (proteína fluorescente roja) se usaron como GOI para evaluar la capacidad del vector policistrónico para expresar dos proteínas. Se preparó un vector bicistrónico en donde GFP se expresaría usando un primer promotor y mCherry se expresaría de un segundo promotor subgenómico (FIG. 4A). Los polinucleótidos que contienen secuencias de codificación para estas proteínas se insertaron usando los sitios Sall-XbaI. El primer polinucleótido (GFP) se insertó directamente en un vector replicón de alfavirus modificado. El segundo polinucleótido (mCherry) se insertó primero en un vector de transporte que contiene un promotor subgenómico directamente en corriente abajo de la secuencia de codificación. Se aisló un fragmento que contiene ambos, el segundo promotor subgenómico y el segundo polinucleótido y se ligó en el vector replicón de alfavirus modificado conteniendo el primer polinucleótido, proporcionando un replicón de alfavirus con múltiples promotores subgenómicos.

Las VRP se produjeron en células BHKV por electroporación de ARN replicón con ARN auxiliares defectuosos para Cap y Gly. Las VRP se cosecharon 24 horas después de la electroporación y se usaron para infectar células BHKV a una multiplicidad de infección (MOI) de 20 unidades infecciosas (IU, por sus siglas en inglés) por célula.

En el experimento se probaron cuatro grupos de VRP: una VRP que expresa solamente GFP; una VRP que expresa mCherry; una VRP que expresa solamente GFP y una VRP que expresa solamente mCherry, ambos a una MOI de 20 IU/célula; y una VRP que contiene el vector bicistrónico GFP(1)—SGPmCherry(2). Las células BHKV infectadas con VRP se examinaron 24 horas después de la infección para determinar el porcentaje de colocación. Casi todas las células fueron positivas para GFP o mCherry cuando se infectaron individualmente. Las células infectadas con dos VRP separadas aparecieron ya sea verdes o rojas. Muy pocas células fueron amarillas, indicando que pocas células expresaron GFP y mCherry a niveles iguales y que un hubo un bajo nivel de co-infección. Estos datos se confirmaron usando el análisis FACS (FIG. 4B).

En contraste, todas las células infectadas con alfavirus que contienen el vector bicistrónico GFP(1)—SGPmCherry(2) resultaron amarillas, lo que indica una expresión aproximadamente igual de GFP y mCherry. Este estudio demuestra que múltiples proteínas pueden expresarse exitosamente de un solo vector replicón de alfavirus policistrónico.

Ejemplo 3

Producción de Complejos CMV

Este ejemplo demuestra que los complejos proteicos CMV pueden formarse en una célula después de la administración de los componentes del complejo de un vector replicón de alfavirus policistrónico.

Complejos gH/gL y gH/gL/gO

Los replicones alfavirus gH/gL y gH/gL/gO policistrónicos se construyeron como se describe anteriormente (mostrado esquemáticamente en la FIG. 5A). Las VRP conteniendo replicones de codificación gH, gL, gO, gH/gL y gH/gL/gO se produjeron en células BHKV como se describe anteriormente y se usaron para infectar células BHKV para demostrar la formación del complejo *in vitro*. Las células ARPE-19 infectadas con VRP produjeron complejos enlazados a disulfuro de gH/gL. gO no alteró detectablemente la asociación de gH/gL (FIG. 5B).

Se condujeron estudios de inmunofluorescencia para evaluar la localización de gH y gL administrados solos y cuando se suministraron usando un alfavirus policistrónico para buscar la relocalización de las proteínas cuando se coexpresaron. En apariencia, la localización de gH no cambia en presencia o ausencia de gL, o gL/gO. La localización de gL cambia en presencia de gH y gH/gO.

- 5 Finalmente, la asociación gH/gL se examinó a través de inmunoprecipitación. Se utilizó un anticuerpo gH comercial (Genway) para investigar la asociación de gH y gL. En todos los casos, el anticuerpo gH eficientemente inmunoprecipitó gH (FIG. 5C). Cuando gH no estuvo presente, gL no se inmunoprecipitó. Cuando gL se expresó en presencia de gH o gH/gO, hubo una asociación de gL con gH (FIG. 5C).

- 10 La relocalización de gL en presencia de gH y la asociación de gH/gL (con o sin gO) indica que todos los componentes de los replicones alfavirus policistrónicos se expresaron y asociaron para formar un complejo.

EJEMPLO 4 (Ejemplo de antecedentes)

Las VTP que efectúan la formación del complejo gH/gL in vitro inducen una potente respuesta inmune para CMV que es cualitativa y cuantitativamente superior a la respuesta inmune lograda para VRP gB.

- 15 Este ejemplo demuestra la inducción de respuestas inmunes sólidas a complejos formados mediante el suministro de VRP gH/gL policistrónicos o VRP gH/gL/gO en comparación con las respuestas inmunes obtenidas usando el suministro de componentes individuales VRP o VRP de componente individual administrados en combinación o a respuestas logradas por VRP gB.

- 20 Los ratones se infectaron tres veces con VRP administrados con 3 semanas de separación (10^6 IU por ratón; 5 ratones BalbC/grupo). El suero recolectado de las inmunizaciones con VRP individuales y policistrónicos se clasificó para anticuerpos neutralizantes usando un ensayo neutralizante CMV como se describe anteriormente. El título de neutralización se midió como sigue. Se pre-incubaron varias diluciones de suero con TB40-UL32-EGFP en presencia o ausencia de complemento de cobaya y después se agregaron a células epiteliales ARPE-19 o células de fibroblasto MRC-5 e incubaron por 5 días. Después de 5 días de la infección con el virus, se contaron las células GFP-positivas. Los resultados para las células ARPE-19 se muestran en la FIG. 6A, FIG. 6B, y FIG. 6C. Los resultados para las células MRC-5 se muestran en la FIG. 7A y FIG. 7B.

- 30 El suero de ratones inmunizados con VRP gH FL tuvo una actividad neutralizante independiente del complemento baja (FIG. 6A y FIG. 6B). No se observó ninguna actividad neutralizante usando suero de ratones inmunizados con solamente gL o gO en presencia o ausencia de complemento de cobaya. (FIG. 6C). El suero combinado de la inmunización con varias proteínas gB CMV (gB FL, gB sol 750, y gB sol 692) demostró una fuerte actividad neutralizante en presencia de complemento de cobaya, con una concentración de neutralización de 50 % a una dilución sérica de 1:1280. Sin embargo, no hubo una actividad neutralizante en la ausencia del complemento de cobaya en células ARPE-19 para el suero gB combinado. Las VRP que expresan proteínas de CMV individuales (VRP gH- o gL- o coadministración de VRP gH-, gL-, y gO- a 10^6 IU/ratón/VRP) no mejoran la actividad neutralizante más allá de gH solo.

- 35 En contraste, el suero de ratones inmunizados con VRP gH/gL bicistrónico o VRP gH/gL/gO tricistrónico (1×10^6 IU/ratón) demostró respuestas neutralizantes sólidas. Además, las respuestas fueron similares en presencia y ausencia del complemento de cobaya, mostrando que las VRP policistrónicas indujeron exitosamente una respuesta inmune independiente del complemento. (FIG. 6C.) El título de neutralización de 50 % fue 1:3500-6400+ de dilución sérica en células ARPE-19 con el virus CMV TB40-GFP. El título es aproximadamente 3-4 veces una concentración mayor que el título de 50 % de neutralización dependiente del complemento para suero combinado gB.

- 40 Los resultados en las células de fibroblasto MRC-5 fueron similares a los de las células ARPE-19 (FIGS. 7A y 7B). El suero de ratones inmunizados con VRP gH/gL bicistrónico o gH/gL/gO tricistrónico demostraron una fuerte actividad neutralizante comparados con suero de ratones inmunizados con VRP que codifican gH solo, gL solo, o gO solo y el suero de ratones inmunizados mediante la coadministración de los VRP gH y VRP gL, o la co-administración de los VRP gH, VRP gL y VRP gO. Estos resultados demuestran que la administración de las VRP policistrónicas indujo una respuesta inmune que proporciona una buena neutralización independiente del complemento de infección CMV de células de fibroblasto. Para evaluar el alcance y la potencia del suero inmune gH/gL frente a diferentes cepas de CMV, se hizo una comparación de la capacidad del suero para bloquear infección de fibroblastos y células epiteliales con seis diferentes cepas de CMV. La Figura 8 muestra que el suero gH/gL potencialmente neutraliza la infección de ambos tipos de célula con un amplio intervalo de cepas.

- 50 Estos datos también demuestran una fuerte actividad neutralizante para suero de ratones inmunizados con las VRP policistrónicas pero no con combinaciones mixtas de VRP que expresan solamente una proteína. Esto muestra los replicones policistrónicos que codifican los componentes de un complejo proteico en un solo replicón dan como resultado una eficiente producción del complejo *in situ*. Además, debido a que se usaron proteínas de CMV de la cepa Merlin para estimular estas respuestas, los datos *in vitro* obtenidos usando la el virus CMV de la cepa TB40 demuestran que los anticuerpos neutralizantes inducidos por el suministro de VRP policistrónicas con anticuerpos neutralizantes cruzados.

EJEMPLO 5**Síntesis de ARN**

El ADN de plásmido que codifica replicones de alfavirus (véanse las Figs. 14 - 16) sirvió como una plantilla para la síntesis de ARN *in vitro*. Los replicones alfavirus contienen los elementos genéticos requeridos para la replicación de ARN pero carecen de aquellos productos génicos de codificación necesarios para el ensamble de la partícula; los genes estructurales del genoma alfavirus se reemplazan por secuencias que codifican una proteína heteróloga. Después del suministro de los replicones a células eucariotas, el ARN de estructura de cadena positiva se traduce para producir cuatro proteínas no estructurales, que juntas replican el ARN genómico y transcriben abundantes ARNm subgenómicos que codifican el producto génico heterólogo o el gen de interés (GOI). Debido a la falta de expresión de las proteínas estructurales alfavirus, los replicones son incapaces de inducir la generación de partículas infecciosas. Un promotor bacteriófago (T7 o SP6) en corriente arriba del ADNc alfavirus facilita la síntesis del replicón de ARN *in vitro*, y la ribozima del virus delta de hepatitis (HDV) inmediatamente en corriente abajo de la cola poli(A) genera el extremo 3' correcto a través de su actividad de autoescisión.

Con el fin de permitir la formación de un complejo proteico antigénico, la expresión de los componentes individuales en tal complejo en la misma célula es de gran importancia. En teoría, esto puede lograrse mediante la co-transfección de las células con los genes que codifican los componentes individuales. Sin embargo, en el caso de ARN no víricos o de replicón de alfavirus suministrados con VRP, esta estrategia se obstaculiza por el ineficiente co-suministro de múltiples ARN a la misma célula o, alternativamente, por el ineficiente lanzamiento de múltiples ARN de auto-replicación en una célula individual. Una forma potencialmente más eficiente para facilitar la co-expresión de los componentes de un complejo proteico es suministrar los genes respectivos como parte de la misma molécula de ARN de auto-replicación. En este punto, se modificaron los montajes de replicón de alfavirus que codifican múltiples genes de interés. Cada GOI fue precedido por su propio promotor subgenómico que se reconoce por la maquinaria de transcripción de alfavirus. Por lo tanto, se sintetizan múltiples especies de ARN mensajero subgenómico en una célula individual permitiendo el ensamble de complejos proteicos multi-componente.

Tras la linearización del ADN de plásmido en corriente abajo de la ribozima HDV con una endonucleasa de restricción adecuada, los transcritos ejecutados se sintetizaron *in vitro* usando polimerasa de ARN dependiente de ADN derivada del bacteriófago T7. Las transcripciones se realizaron por 2 horas a 37 °C en presencia de 7.5 mM de cada uno de los trifosfatos de nucleósido (ATP, CTP, GTP y UTP) siguiendo las instrucciones provistas por el fabricante (Ambion, Austin, TX). Después de la transcripción, el ADN de plantilla se digirió con TURBO DNase (Ambion, Austin, TX). El ARN de replicón se precipitó con LiCl y reconstituyó en agua sin nucleasa. El ARN sin cubrir se selló después de la transcripción con Enzima de Cubierta de Vacuna (VCE, por sus siglas en inglés) usando el Sistema de Sellado ScriptCap m7G (Epicentre Biotechnologies, Madison, WI) como se describe en el manual del usuario. El ARN sellado después de la transcripción se precipitó con LiCl y reconstituyó en agua sin nucleasa. La concentración de las muestras de ADN se determinó mediante la medición de la densidad óptica a 260 nm. La integridad de los transcritos *in vitro* se confirmó mediante electroforesis en gel de agarosa desnaturalizado.

Formulación de Nanopartículas Lipídicas (LNP)

1,2-dilinoileiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DlinDMA) se sintetizó usando un procedimiento previamente publicado [Heyes, J., Palmer, L., Bremner, K., MacLachlan, I. Cationic lipid saturation influences intracellular delivery of encapsulated nucleic acids. *Journal of Controlled Release*, 107: 276-287 (2005)]. La 1,2-Diastearoil-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC) se compró de Genzyme. El colesterol se obtuvo de Sigma-Aldrich (St. Lois, MO). El 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(poli(etilenglicol))-2000] (sal de amonio) (PEG DMG 2000), se obtuvo de Avanti Polar Lipids.

Los LNP (RV01(14)) se formularon usando el siguiente procedimiento. Lote de 150 µg, (fibras huecas PES y sin mustang): Se prepararon soluciones de reserva de lípido fresco en etanol. Se pesaron 37 mg de DlinDMA, 11,8 mg de DSPC, 27,8 mg de Colesterol y 8,07 mg de PEG DMG 2000 y disolvieron en 7,55 ml de etanol. La solución de reserva frescamente preparada se balanceó ligeramente a 37 °C durante aproximadamente 15 min para formar una mezcla homogénea. Después, se agregaron 453 µl de la reserva a 1,547 ml de etanol para hacer una solución de reserva de lípido operativa de 2 ml. Esta cantidad de lípidos se utilizó para formar las LNP con 150 µg de ARN a una proporción de 8:1 de N:P (Nitrógeno a Fosfato). El nitrógeno protonable en DlinDMA (el lípido catiónico) y los fosfatos en el ARN se usaron para este cálculo. Cada µg de la molécula de ARN de auto-replicación se asume que contiene 3 nmoles de fosfato aniónico, cada µg de DlinDMA se asume que contiene 1,6 nmoles de nitrógeno catiónico. También se preparó una solución de trabajo de 2 ml de ARN de una solución madre de ~ 1 µg/µl en 100 mM de tampón de citrato (pH 6) (Teknova). Se enjuagaron tres frascos de 20 ml (con barras de agitación) con Solución RNase Away (Molecular BioProducts) y lavaron con mucha agua MilliQ antes de uso para descontaminar los frascos de RNases. Uno de los frascos se utilizó para la solución de trabajo de ARN y las otras para recolectar las mezclas de lípido y ARN (como se describe más adelante). Las soluciones de trabajo de lípido y ARN se calentaron a 37 °C por 10 min antes de cargarse en jeringas luer-lok de 3cc (BD Medical). Se cargaron 2 ml de tampón de citrato (pH 6) en otra jeringa de 3 cc. Las jeringas que contienen el ARN y los lípidos se conectaron a un mezclador T (empalme ID PEEK™ 500 µm) usando tubería FEP [etileno-propileno fluorinado] 2mm ID x 3mm OD, IDEX Health Science, Oak Harbor, WA). La conexión de salida del mezclador T también fue una tubería FEP (2mm ID x 3mm). La tercera jeringa que contiene el tampón de

citrato se conectó a una pieza de tubería separada (2mm ID x 3mm DO). Todas las jeringas después se condujeron a una caudal de 7 ml/min usando una bomba de jeringa (de kdScientific, modelo N.º KDS-220). Las conexiones de salida del tubo se colocaron para recolectar las mezclas en un frasco de vidrio de 20 ml (con agitación). La barra de agitación se removió y etanol/solución acuosa se dejó equilibrar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se cargó en una jeringa de 5 cc (BD Medical), que se adaptó a una pieza de la tubería FEP (2mm ID x 3mm OD) y en otra jeringa de 5 cc con igual longitud a la tubería FEP, se cargó un volumen igual de 100 mM de tampón de citrato (pH 6). Las dos jeringas se condujeron a una caudal de 7 ml/min usando una bomba de jeringa y se recolectó la mezcla final en un frasco de vidrio de 20 ml (con agitación). Después, las LNP se concentraron a 2 ml y se dializaron contra 10-15 volúmenes de 1X de PBS (de Teknova) usando el sistema de Filtración de Flujo Tangencial (TFF, por sus siglas en inglés) antes de recuperar el producto final. El sistema TFF y las membranas de filtración de fibra hueca se compraron de Spectrum Labs y se usaron de acuerdo con las instrucciones de fabricante. Se usaron membranas de filtración de fibra hueca de polietersulfona (PES) (número de parte P-C1-100E-100-01N) con un corte de tamaño de poro de 100 kD y un área de 20 cm². Para los experimentos *in vitro* e *in vivo*, las formulaciones se diluyeron a la concentración de ARN requerida con 1X de PBS (de Teknova).

15 **Tamaño de Partícula**

El tamaño de partícula se midió usando un Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Worcestershire, RU) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los tamaños de partícula se reportaron como el promedio Z con el índice de polidispersidad (pdi). Los liposomas se diluyeron en 1X de PBS antes de la medición.

Eficiencia de la Encapsulación y Concentración de ARN

El porcentaje de ARN encapsulado y la concentración de ARN se determinaron mediante el kit del reactivo de ARN Quant-iT RiboGreen (Invitrogen). Se siguieron las instrucciones del fabricante en el ensayo. El estándar de ARN ribosómico provisto en el kit se utilizó para generar una curva estándar. Los LNP ya sea obtenidos del procedimiento 1 o de los procedimientos 2-5 se diluyeron diez veces o cien veces respectivamente en 1X de tampón TE (del kit), antes de la adición del colorante. De forma separada, las LNP se diluyeron diez o cien veces en 1X de tampón con 0,5 % de Triton X (Sigma-Aldrich), antes de la adición del colorante. A continuación, se añadió una cantidad equitativa de colorante a cada solución y después se cargaron ~180 µL de cada solución después de la adición del colorante por duplicado en una placa de cultivo tisular de 96 cavidades (obtenida de VWR, catálogo # 353072). La fluorescencia (Ex 485 nm, Em 528 nm) se leyó en un lector de microplacas (de BioTek Instruments, Inc.).

Se utilizó Triton X para alterar las LNP, proporcionando una lectura de fluorescencia correspondiente a la cantidad de ARN total y la muestra sin Triton X proporcionó la fluorescencia correspondiente a ARN no encapsulado. El % de encapsulación de ARN se determinó como sigue: Encapsulación de ARN LNP (%) = $[(F_t - F_i)/F_t] \times 100$, en la que F_t es la intensidad fluorescente de las LNP con la adición de triton X y F_i es la intensidad fluorescente de la solución LNP sin la adición del detergente. Estos valores (F_t y F_i) se obtuvieron después de la sustracción de la intensidad fluorescente en blanco (1X de tampón TE). La concentración del ARN encapsulado se obtuvo comparando $F_t - F_i$ con la curva estándar generada. Todas las formulaciones LNP se dosificaron *in vivo* con base en la dosis encapsulada.

Partículas de Replicón vírico (VRP)

Para comparar las vacunas de ARN con procedimientos con vectores de ARN tradicionales para obtener la expresión *in vivo* de los genes o antígenos reporteros, se usaron partículas de replicón vírico (VRP), producidas en células BHK a través de los procedimientos descritos por Perri et al. (J. Virol 77(19): 10394-10403 (2003)), codificando para la expresión de los mismos antígenos como los montajes de ARN correspondientes. En este sistema, el antígeno consistió en replicones quiméricos alfavirus (VCR) derivados del genoma del virus de encefalitis equina de Venezuela (VEEV) modificado para contener las secuencias 3' terminal (3' UTR) del virus Sindbis y una señal de empaque del virus Sindbis (PS) (véase la Fig. 2 de Perri et al.). Los replicones se empaclaron en VRP electroporándolos en células de riñón de hámster bebe (BHK) junto con ARN auxiliares defectuosos que codifican la cápside del virus Sindbis y genes de glucoproteína (ver Fig. 2 de Perri y col.). Las VRP después se cosecharon y purificaron parcialmente por ultracentrifugación en un cojín de sacarosa y se concentraron en un concentrador Amicon. La reserva VRP resultante se tituló mediante procedimientos estándar e inoculó en animales en fluido de cultivo u otros tampones isotónicos. Una quimera de partícula de replicón de alfavirus derivada de encefalitis equina venezolana y virus sindbis es un vector de suministro de vacunas a base de gen muy potente. J. Virol. 77, 10394-10403.

50 **Estudios de inmunogenicidad en murinos**

Se inmunizaron grupos de 10 ratones hembra BALB/c de 8-10 semanas de edad y pesando aproximadamente 20 g con 1×10^6 IU (VRP) o 1,0 µg (ARN) en el día 0, 21 y 42 con sangrados tomados 3 semanas después de la 2ª y 3ª semanas después de la 3ª vacunación. Todos los animales se inyectaron en el cuádriceps en las dos patas traseras, cada una obteniendo un volumen equivalente (50 µl por sitio).

55 **Ensayo de Micro-Neutralización**

Se probaron muestras séricas para la presencia de anticuerpos neutralizantes mediante una prueba de neutralización por reducción. Las diluciones seriales dobles de suero HI (en DMEM con 10 % HI de FBS) se agregaron a un volumen

igual de CMV (cepa TB40 o aislado clínico 8819) previamente titulados para dar aproximadamente 200 IU/50 ml. Las cepas VR1814, Towne, AD169 y los aislados clínicos 8822 también se usaron. Las mezclas de suero/virus se incubaron por 2 horas a 37 °C y 5 % de CO₂, para dejar que ocurriera la neutralización del virus, y después se inocularon 50 ml de esta mezcla (con aproximadamente 200 IU) en cavidades por duplicado de células ARPE-19 en placas de 96 medias cavidades. Las placas se incubaron por 40-44 horas. A menos que se indique lo contrario, el número de sitios infectados positivos se determinó por inmunotinción con un anticuerpo monoclonal IE1 CMV conjugado con AlexaFluor 488 seguido por el conteo automático. El título de neutralización se define como el recíproco de la dilución sérica produciendo un 50 % de reducción en el número de sitios de virus positivos por cavidad, con relación a los controles (sin suero).

10 Inmunogenicidad de VRP gH/gL y ARN formulado con LNP

Para este experimento se usaron el replicón A323 que expresa la glucoproteína B de superficie (gB) de CMV, el replicón A160 que expresa el complejo de membrana de las glucoproteínas H y L de longitud completa (gH/gL), y el replicón A322 que expresa el complejo de membrana de la forma soluble de las glucoproteínas H y L (gHsol/gL). A ratones BALB/c, 10 animales por grupo, se les administraron vacunas intramusculares bilaterales (50 µL por pata) en los días 0, 21 y 42 con VRP que expresan gB (1x10⁶ IU), VRP que expresan gH/gL (1x10⁶ IU), VRP que expresan gHsol/gL (1x10⁶ IU) y PBS como los controles. Los tres grupos de prueba recibieron ARN de auto-replicación (A160, A322 o A323) formulado en LNP (RV01(14)). El suero se recolectó para análisis inmunológico en los días 39 (3wp2) y 63 (3wp3).

Resultados

20 La clasificación y el porcentaje de ARN encapsulado en las formulaciones RV01(14) fabricadas para el experimento se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.						
RV#	Composición De lípidos (% en moles del total)	ARN	pKa del lípido catiónico	Tamaño de partícula (nm)	de pdl	Porcentaje de ARN encapsulado
RV01 (14)	DlinDMA 40 %, DSPC- 10 %, Col- 48 %, PEG DMG 2k-2 %	gB FL	5,8	170	0,098	88,3
RV01 (14)	DlinDMA 40 %, DSPC- 10 %, Col- 48 %, PEG DMG 2k-2 %	gH FL/gL	5,8	168,8	0,144	87,4
RV01 (14)	DlinDMA 40 %, DSPC- 10 %, Col- 48 %, PEG DMG 2k-2 %	gHsol /gL	5,8	162	0,131	90

Los títulos neutralizantes al 50% para el suero terminal (día 63, tres semanas después de la vacunación final) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4.		ARPE-19, HCMV TB40			ARPE-19, HCMV 8819		
		Comb. n.º 1	Comb. n.º 2	Promedio	Comb. n.º 1	Comb. n.º 2	Promedio
Suero pre-inmune	-	126	212	169	50	50	50
VRP gB FL	10 ⁶ IU	1332	295	814	5085	1031	3058
gB FL ARN-RV01(14)	µg	686	179	433	1261	557	909
VRP gH FL/gL	10 ⁶ IU	1425	1624	1525	2496	1374	1935
gH FL/gL ARN-RV01(14)	µg	6196	6390	6293	5800	10267	8034
gH sol/gL VRP	10 ⁶ IU	2375	2254	2315	1733	1924	1829
gH sol/gL ARN-RV01(14)	µg	4600	2062	3331	2912	1533	2223

ARN que expresa una forma de longitud completa o presunta forma soluble del complejo HCMV gH/gL produce altas concentraciones de anticuerpo neutralizante, como se ensaya en células epiteliales usando dos diferentes cepas HCMV. Estas concentraciones promedio de los ARN gH/gL no son al menos tan altas como la concentración promedio para los VRP gH/gL correspondientes (véase la FIG. 17).

5 Ejemplo 6 Proteínas de CMV que Codifican Ácidos Nucleicos Bicistrónicos y Pentacistrónicos

Se prepararon replicones alfavirus bicistrónicos y pentacistrónicos adicionales que expresan complejos de glucoproteína de citomegalovirus humano (HCMV), y se muestran esquemáticamente en las FIGS. 18 y 20. Los replicones alfavirus se basaron en el virus de encefalitis equina venezolana (VEE). Los replicones se empacaron en partículas de replicones víricos (VRP), encapsularon en nanopartículas de lípidos (LNP), o formularon con una nanoemulsión catiónica (CNE). La expresión de las proteínas HCMV codificadas y los complejos proteicos de cada uno de los replicones se confirmó por inmunotransferencia, co-inmunoprecipitación, y citometría de flujo. La citometría de flujo se utilizó para verificar la expresión del complejo pentamérico gH/gL/UL128/UL130/UL131 de replicones pentaméricos que codifican los componentes de la proteína del complejo, usando anticuerpos monoclonales humanos específicos para los epítomos conformacionales presentes en el complejo pentamérico (Macagno y col. (2010), J. Virol. 84(2): 1005-13). La FIG. 19 muestra que estos anticuerpos se unen a células BHKV transfectadas con el ARN replicón que expresa el complejo pentamérico HCMV gH/gL/UL128/UL130/UL131 (A527). Se obtuvieron resultados similares cuando las células se infectaron con VRP hechas del mismo montaje replicón. Esto muestra que los replicones designados para expresar el complejo pentamérico ciertamente expresan el antígeno deseado y no el subproducto potencial gH/gL.

Las VRP, el ARN encapsulado en las LNP, y el ARN formulado con CNE se usaron para inmunizar ratones Balb/c por inyecciones intramusculares en los cuádriceps traseros. Los ratones se inmunizaron tres veces, con 3 semanas de separación, y las muestras séricas se recolectaron antes de cada inmunización también con tres semanas de diferencia después de la tercera y la final inmunización. El suero se evaluó en ensayos de micro-neutralización para medir la potencia de la respuesta del anticuerpo neutralizante que se produjo por las vacunaciones. Los títulos se expresaron como 50 % de título de neutralización.

Se evaluó la inmunogenicidad de un número de configuraciones diferentes de un casete de expresión bicistrónico para un complejo soluble HCMV gH/gL en VRP. La FIG. 20 muestra que las VRP que expresan el complejo gH/gL de longitud completa, anclado a membrana, produjo potentes anticuerpos neutralizantes a concentraciones ligeramente más altas que el complejo soluble (gHsol/gL) expresado de un casete de expresión bicistrónico similar. Cambiando el orden de los genes que codifican gHsol y gL o reemplazando uno de los promotores subgenómicos con un IRES o sitio FMDV 2A no mejora sustancialmente la inmunogenicidad.

El alcance y la potencia de la actividad neutralizante de HCMV en suero de ratones inmunizados con VRP VEE/SIN que expresan gH/gL se evaluaron usando el suero para bloquear la infección de fibroblastos y células epiteliales con diferentes cepas de HCMV. La Tabla 5 muestra gH/gL inmuniza el suero ampliamente y lo neutraliza potencialmente frente a seis diferentes cepas de HCMV en ambos tipos celulares en la ausencia del complemento. La adición del complemento tuvo un efecto ligeramente negativo en la potencia de la neutralización del suero.

Tabla 5. Títulos de anticuerpo neutralizante en suero de ratones inmunizados con VRP derivados de pVCR que expresan gH/gL.

Suero de ratones inmunizados con VRP derivados de pVCR que expresan gH/gL			
Cepa HCMV	Célula	Sin complemento	Con complemento
Towne	Fibroblastos (MRC-5)	5244	4081
AD169		2126	2208
TB40-UL32-EGFP		678	505
VR1814		4764	2126
TB40-UL32-EGFP	Células epiteliales (ARPE-19)	5602	3247
VR1814		6510	2420
8819 (aislado clínico)		8706	5242

Tabla 5. Títulos de anticuerpo neutralizante en suero de ratones inmunizados con VRP derivados de pVCR que expresan gH/gL.

Suero de ratones inmunizados con VRP derivados de pVCR que expresan gH/gL			
Cepa HCMV	Célula	Sin complemento	Con complemento
8822 (aislado clínico)		3427	2684

Se evaluó la inmunogenicidad de ARN encapsulados en LNP que codifican el complejo pentamérico (A526 y A527) en comparación con el ARN encapsulado con LNP (A160) y las VRP (gH-SGPgL modificado con pVCR) que expresan gH/gL. La Tabla 6 muestra que los replicones que expresan el complejo pentamérico produjeron potencialmente más anticuerpos neutralizantes que replicones que expresan gH/gL.

Tabla 6. Títulos de anticuerpo neutralizante.

Replicón	Concentración post 1ª	Concentración post 2ª	Concentración post 3ª
VRP gH-SGP-gL 10 ⁶ IU modificada con pVCR C313	126	6296	26525
LNP A160 gH FL/gL 1 µg	347	9848	42319
LNP 2A Pentamérico A526 1 µg	179	12210	80000
LNP IRES Pentamérico A527 1 µg	1510	51200	130000

5 El replicón ARN a base de VEE pentacistrónico que logró los títulos más altos de anticuerpos neutralizantes (A527) se empaquetó como VRP y la inmunogenicidad de las VRP se comparó con las VRP que expresan gH/gL y replicones encapsulados LNP que expresan gH/gL y el complejo pentamérico. La Tabla 7 muestra que las VRP que expresan el
 10 complejo pentamérico produjeron títulos más altos de anticuerpos neutralizantes que las VRP que expresan gH/gL. Además, 10⁶ unidades infecciosas de VRP son al menos tan potentes como 1 µg de ARN encapsulado en LNP cuando las VRP y el ARN codifican los mismos complejos proteicos.

Tabla 7. Concentraciones de anticuerpo neutralizantes. El suero se recolectó tres semanas después de la segunda inmunización.

Replicón	Título neutralizante al 50%
VRP A160 gH FL/gL 10 ⁶ IU	14833
VRP IRES Pentamérico A527 10 ⁶ IU	51200
LNP A160 gH FL/gL 0,01 µg	4570
LNP A160 gH FL/gL 0,1 µg	9415
LNP A160 gH FL/gL 1 µg	14427
LNP IRES Pentamérico A527 0,01 µg	12693
LNP IRES Pentamérico A527 0,1 µg	10309
LNP IRES Pentamérico A527 1 µg	43157

15 El alcance y la potencia de la actividad neutralizante de HCMV en suero de ratones inmunizados con ARN con base en VEE que codifica el complejo pentamérico (A527) se evaluó usando el suero para bloquear la infección de los fibroblastos y las células epiteliales con diferentes cepas de HCMV. La Tabla 8 muestra que suero inmune anti-gH/gL/UL128/UL130/UL131 amplía y potencialmente neutralizó la infección de las células epiteliales. Este efecto fue

independiente del complemento. En contraste, el suero tuvo un efecto reducido o no detectable en la infección de los fibroblastos. Estos resultados fueron lo que se esperaba para suero inmune que contiene en su mayor parte anticuerpos específicos para el complejo pentamérico gH/gL/UL128/UL130/UL131, porque el complejo pentamérico no se requiere para la infección de los fibroblastos y, en consecuencia, los anticuerpos para UL128, UL130, y UL131 no bloquean la infección de los fibroblastos (Adler y col. (2006), J. Gen. Virol. 87(Pt.9):2451-60; Wang y Shenk (2005), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(50):18153-8). De esta forma, estos datos demuestran que los replicones pentaméricos que codifican el complejo pentamérico gH/gL/LTL128/UL130/LTL131pentameric específicamente producen anticuerpos para para el complejo *in vivo*.

Tabla 8. Concentraciones del anticuerpo neutralizante en suero de ratones inmunizados con el replicón de ARN A527 encapsulado en LNP. El replicón expresa el complejo usando promotores subgenómicos e y IRES.

Suero de ratones inmunizados con ARN IRES pentamérico A527 en LNP			
Cepa HCMV	Célula	Sin complemento	Con complemento
Towne	Fibroblastos (MRC-5)	3433	1574
AD169		2292	<1000
TB40-UL32-EGFP		<1000	<1000
VR1814		4683	1324
TB40-UL32-EGFP	Células epiteliales (ARPE-19)	86991	59778
VR1814		82714	37293
8819 (aislado clínico)		94418	43269
8822 (aislado clínico)		85219	49742

- 10 Para determinar si los replicones bicistrónicos y pentacistrónicos que expresan los complejos gH/gL y pentamérico producirían anticuerpos neutralizantes en diferentes formulaciones, se inmunizaron ratas de algodón con replicones bicistrónicos o pentacistrónicos mezclados con una nanoemulsión catiónica (CNE, por sus siglas en inglés). La Tabla 9 muestra que los replicones en CNE produjeron concentraciones de anticuerpos neutralizantes comparables a los mismos replicones encapsulados en LNP.

Tabla 9. Concentraciones de anticuerpo neutralizantes. El suero se recolectó tres semanas después de la segunda inmunización

Replicón	Título neutralizante al 50%
VRP A160 gH FL/gL 10 ⁶ IU	594
LNP A160 gH FL/gL 1 µg	141
LNP IRES Pentamérico A527 1 µg	4416
CNE A160 gH FL/gL 1 µg	413
CNE IRES Pentamérico A527 1 µg	4411

Ejemplo 7. Replicones que codifican proteínas VVZ

Los ácidos nucleicos que codifican proteínas VVZ se clonaron en un vector replicón VEE para producir replicones monocistrónicos que codifican gB, gH, gL, gE, y gI, y para producir replicones bicistrónicos que codifican gH/gL o

gE/gI. En los replicones bicistrónicos, la expresión de cada marco de lectura abierto VVZ se condujo por medio de un promotor subgenómico separado.

Para preparar el ARN replicón, el plásmido que codifica el replicón se linealizó por digestión con PmeI, y el plásmido linealizado se extrajo con fenol/cloroformo/isoamil alcohol, se precipitó en acetato de sodio/etanol y volvió a suspender en 20 µl de agua sin RNasa.

El ARN se preparó por transcripción *in vitro* de 1 µg de ADN linearizado usando el kit MEGAscript T7 (AMBION# AM1333). Después se determinó una reacción de 20 µL de acuerdo con las instrucciones del fabricante sin análogo cap y se incubó durante 2 horas 32 °C. Se añadió TURBO DNasa (1 µl) y la mezcla se incubó durante 30 minutos a 32 °C. Se añadió la solución de agua sin RNasa (30 µl) y acetato de amonio (30 µl). La solución se mezcló y enfrió durante al menos 30 min a -20 °C. Después la solución se centrifugó a máxima velocidad por 25 minutos a 4 °C. El sobrenadante se descartó, y los gránulos se enjuagaron con 70 % de etanol, y se nuevo se centrifugaron a máxima velocidad durante 10 minutos a 4 °C. Los gránulos se secaron con aire y se volvieron a suspender en 50 µl de agua sin RNasa. La concentración del ARN se midió y la calidad se verificó en un gel desnaturalizado.

La caperuza de ARN se colocó usando el Sistema de Colocación de Caperuza ScriptCap m7G (Epicentre #SCCE0625). La reacción se escaló combinando el ARN y el agua sin RNasa. El ARN después se desnaturalizó por 5-10 minutos a 65 °C. El ARN desnaturalizado se transfirió rápidamente a hielo y se agregaron los siguientes reactivos en el siguiente orden: Tampón de sellado ScriptCap, 10 mM GTP, 2 mM de SAM recién preparado, inhibidor RNasa ScriptGuard, y Enzima de Sellado ScriptCap. La mezcla se incubó por 60 minutos a 37 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de agua sin RNasa y 7,5 M de LiCl, mezclando bien y almacenando la mezcla durante al menos 30 min a -20 °C. Después, la mezcla se centrifugó a velocidad máxima durante 25 minutos a 4 °C, los gránulos se enjuagaron con 70 % de etanol, se volvieron a centrifugar a máxima velocidad por 10 minutos a 4 °C y los gránulos se secaron con aire. Los gránulos se volvieron a suspender en agua sin RNasa. La concentración del ARN se midió y la calidad se verificó en un gel desnaturalizado.

Transfección del ARN

Las células (células BHK-V) se sembraron en placas de 6 pocillos llevadas a una confluencia de 90-95 % en el momento de la transfección. Para cada transfección se diluyeron 3 µg de ARN en 50 ml de medio OPTIMEM en un primer tubo. Se añadió lipofectamina 2000 a un segundo tubo con 50 ml de medio OPTIMEM. El primero y segundo tubos se combinaron y mantuvieron por 20 minutos a temperatura ambiente. El medio de cultivo en placas de 6 cavidades se reemplazó con medio fresco, el complejo de ARN-Lipofectamina se colocó en las células, y se mezcló haciendo oscilar ligeramente la placa. Las placas se incubaron por 24 horas a 37 °C en una incubadora con CO₂.

La expresión de las proteínas VVZ en las células transferidas se evaluó por Western blot e inmunofluorescencia. Para los Transferencias Western, los lisados de células transfectadas se separaron por electroforesis (5 µg de proteína total/carril) y se tiñeron. Se utilizó una suspensión vírica aclarada (7 µg de proteína total/carril) derivada de la cepa de la vacuna OKA/Merck como un control positivo. Las tinciones se sondearon usando anticuerpos disponibles en el mercado (dilución 1:1000) que se unen a las proteínas VVZ.

Para inmunofluorescencia, las células transfectadas se cosecharon y sembraron en una placa de 96 pocillos, y se llevó a cabo la tinción intracelular usando mAbs de ratón comercialmente disponibles (intervalo de dilución 1:100 a 1:400). Los granulados de célula se fijaron y permeabilizaron con soluciones Citofix-Citoperm. Se utilizó un reactivo secundario, F(ab')₂ de anti-ratón de cabra marcado con Alexa488 (1:400 de dilución final).

La expresión de gE y gI de proteínas VVZ se detectó en células transfectadas con montajes monocistrónicos (gE o gI), y la expresión de ambas gE y gI se detectó en células transfectadas con un montaje bicistrónico gE/gI en Western blot usando anticuerpos de ratón comercialmente disponibles, 13B1 para gE y 8C4 para gI. La expresión de gB de la proteína VVZ se detectó en células transfectadas con un montaje monocistrónico que codifica gB, por inmunofluorescencia usando el anticuerpo 10G6 comercialmente disponible. La expresión del complejo gH/gL de la proteína VVZ se detectó por inmunofluorescencia en células transfectadas con gH monocistrónico y gL monocistrónico, o con un montaje gH/gL bicistrónico. El complejo gH/gL se detectó usando el anticuerpo SG3 comercialmente disponible.

Estudios de inmunogenicidad en murinos

Grupos de ocho ratones BALB/c hembra de 6-8 semanas de edad y con un peso de aproximadamente 20 g se inmunizaron intramuscularmente con 7,0 o 1,0 µg de ARN replicón formulado con CNE o LNP (RV01) en el día 0, 21 y 42. Las muestras de sangre se tomaron de los animales inmunizados 3 semanas después de la 2ª inmunización y 3 semanas después de la 3ª inmunización. Los grupos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10			
Grupo	Antígeno	Dosis (microgramos)	Formulación
Estudio 1			
1	YFP	7	CNE
2	YFP	1	CNE
3	gB	7	CNE
4	gB	1	CNE
5	gE	7	CNE
6	gE	1	CNE
7	gH	7	CNE
8	gH	1	CNE
9	gI	7	CNE
10	gI	1	CNE
11	gL	7	CNE
12	gL	1	CNE
13	gE/gI	7	CNE
14	gE/gI	1	CNE
15	gH/gL	7	CNE
16	gH/gL	1	CNE
Estudio 2			
1	gB	1	RV01
2	gE	1	RV01
3	gH	1	RV01
4	gI	1	RV01
5	gL	1	RV01
6	gE/gI	1	RV01
7	gH/gL	1	RV01

Respuesta inmune a antígenos VVZ

Las muestras séricas se probaron por la presencia de anticuerpos para gB, por tinción intracelular de células MRC-5 transfectadas con replicón VVZ. Las células MRC-5 se mantuvieron en Medio Eagle Modificado de Dulbecco con 10 % de suero de bovino fetal. La vacuna de la cepa VVZ (obtenida de ATCC) se utilizó para infectar el cultivo de la célula MRC-5 culture y se usaron células enteras infectadas para el sub-pasaje del virus. La proporción entre las células infectadas y no infectadas fue 1: 10. Treinta horas después de la infección las células se dispersaron con tripsina para sembrarlas en una placa de 96 cavidades para llevar a cabo la tinción intracelular con combinaciones de suero de ratones (intervalo de dilución 1:200 a 1:800) obtenido después de la inmunización. Los mAbs comerciales se usaron como controles para cuantificar el nivel de infección. Los granulados de células se fijaron y permeabilizaron con soluciones Citofix-Citoperm. Se utilizó un reactivo secundario, F(ab')₂ anti-ratón de cabra marcado con Alexa488 (dilución final 1:400).

Se usaron anticuerpos comerciales para gB (10G6), gH (SG3), y gE (13B1 (SBA) y 8612 (Millipore)) como controles positivos, y cada una de las células MRC-5 infectadas fue sometida intracelularmente a tinción. El suero inmune obtenido 3 semanas después de la tercera inmunización con ya sea 1 o 7 µg de ARN formulado con CNE o LNP se diluyó 1/200, 1/400 y 1/800 y utilizó para teñir intracelularmente las células MRC-5 infectadas. Los resultados se muestran en la FIG. 21 (Estudio 1, grupos 1, 5, 7, 9, 11, 13 y 15, formulación CNE) y FIG. 22 (Estudio 2, grupos 1-7, formulación LNP).

Ensayo de Neutralización

El suero de cada ratón inmunizado se diluyó en serie en aumentos de dos veces partiendo de 1:20 en medio de cultivo estándar, y se añadió a un volumen igual de suspensión VVZ en presencia de complemento de cobayo. Después de 1 hora de incubación a 37 °C, se añadió la línea de células epiteliales humanas A549. Las células infectadas pueden medirse después de una semana del cultivo contando las placas formadas en el cultivo bajo el microscopio. Del número de placas se calculó el % de inhibición en cada dilución sérica. Se hizo una gráfica de cada muestra sérica graficando el valor del % de inhibición contra la escala logarítmica del factor de dilución. Posteriormente se trazó una línea aproximada de la relación entre el factor de dilución y el % de inhibición. Después se determinó el 50 % del título de neutralización como el factor de dilución en donde la línea cruzó el valor del 50 % de inhibición.

La Tabla 11 muestra que el suero obtenido de ratones inmunizados con gE monocistónico, gE/gI bicistónico, y gH/gL bicistónico contenía títulos sólidos de anticuerpo neutralizante.

Tabla 11 Títulos neutralizantes de suero combinado de ratones inmunizados con 7 µg de ARN							
Control (YFP)	gB	gE	gI	gE/gI	gH	gL	gH/gL
<20	<20	1111	<20	440	<20	<20	1070
<20	<20	413	51	>2560	<20	<20	>2560
<20	<20	>2560	<20	1031	<20	<20	>2560
<20	20	2128	<20	1538	<20	<20	>2560
<20	20	861	<20	636	20	<20	>2560
<20	<20	1390	<20	2339	<20	<20	>2560
<20	<20	969	<20	1903	<20	<20	900
<20	<20	1011	20	1969	20	<20	>2560
<20*	<20*	<20*	<20*	<20*	<20*	<20*	<20*
* suero combinado preimmune							

REFERENCIAS

- Britt WJ, Alford CA. Cytomegalovirus. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM (ed.). *Fields Virology*, 3ª edición, Philadelphia, PA: Lippincott/Raven; 1996. p. 2493-523.
- 5 Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, Horsnell T, Hutchinson CA, Kouzarides T, Martignetti JA, Preddie E, Satchwell SC, Tomlinson P, Weston KM y Barrell BG. 1990. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD 169. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 154:125-70.
- 10 Davison AJ, Dolan A, Akter P, Addison C, Dargan DJ, Alcendor DJ, McGeoch DJ y Hayward GS. 2003. The human cytomegalovirus genome revisited: comparison with the chimpanzee cytomegalovirus genome. *J. Gen. Virol.* 84:17-28. (Erratum, 84:1053).
- Crumpacker CS y Wadhwa S. 2005. Cytomegalovirus, p 1786-1800. In G.L. Mandell, J.E. Bennett, y R. Dolin (ed.), *Principles y practice of infectious diseases*, vol 2. Elsevier, Philadelphia, PA.
- Pomeroy C y Englund JA. 1987. Cytomegalovirus: epidemiology y infection control. *Am J Infect Control* 15: 107-119.
- 15 Murphy E, Yu D, Grimwood J, Schmutz J, Dickson M, Jarvis MA, Nelson JA, Myers RM y Shenk TE. 2003. Coding potential of laboratory and clinical strains of cytomegalovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:14976-81.
- Mocarski ES y Tan Courcelle C. 2001. Cytomegalovirus and their replication, p. 2629-73. In DM Knipe and PM Howley (ed.) *Fields Virology*, 4th edition, vol. 2. Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, PA.
- 20 Compton T. 2004. Receptors y immune sensors: the complex entry path of human cytomegalovirus. *Trends Cell. Bio.* 14(1): 5-8.
- Britt WJ y Alford CA. 2004. Human cytomegalovirus virion proteins. *Hum. Immunol.* 65:395-402.
- 25 Varnum SM, Streblow DN, Monroe ME, Smith P, Auberry KJ, Pasa-Tolic L, Wang D, Camp II DG, Rodland K, Wiley, Britt W, Shenk T, Smith RD y Nelson JA. 2004. Identification of proteins in human cytomegalovirus (HCMV) particles: the HCMV proteome. *J. Virol.* 78:10960-66. (Erratum, 78:13395).
- Ljungman P, Griffiths P y Paya C. 2002. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 34: 1094-97.
- Rubin R. 2002. Clinical approach to infection in the compromised host, p. 573-679. In R. Rubin and LS Young (ed), *Infection in the organ transplant recipient*. Kluwer Academic Press, New York, NY.
- 30 Stagno S y Britt WJ. 2005. Cytomegalovirus, p. 389-424. In JS Remington and JO Klein (ed), *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 6th edición. WB Saunders, Philadelphia, PA.
- Britt WJ, Vugler L, Butfiloski EJ y Stephens EB. 1990. Cell surface expression of human cytomegalovirus (HCMV) gp55-116 (gB): use of HCMV-vaccinia recombinant virus infected cells in analysis of the human neutralizing antibody response. *J. Virol.* 64:1079-85.
- 35 Reap EA, Dryga SA, Morris J, Rivers B, Norberg PK, Olmsted RA y Chulay JD. 2007. Cellular and Humoral Immune Responses to Alphavirus Replicon Vaccines expressing Cytomegalovirus pp65, IL1 y gB proteins. *Clin. Vacc. Immunol.* 14:748-55.
- 40 Balasuriya UBR, Heidner HW, Hedges JF, Williams JC, Davis NL, Johnston RE y MacLachlan NJ. 2000. Expression of the two major envelope proteins of equine arteritis virus as a heterodimer is necessary for induction of anticuerpos neutralizantes in ratones inmunizados with recombinant Venezuelan equine encephalitis virus replicon particles. *J. Virol.* 74:10623-30.
- Dunn W, Chou C, Li H, Hai R, Patterson D, Stoic V, Zhu H y Liu F. 2003. Functional profiling of a human cytomegalovirus genome. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 100:14223-28.
- 45 Hobom U, Brune W, Messerle M, Hahn G y Kosinowski UH. 2000. Fast screening procedures for random transposon libraries of cloned virus genomes: mutational analysis of human cytomegalovirus envelope glycoprotein genes. *J. Virol.* 74:7720-29.
- Ryckman BJ, Chase MC y Johnson DC. 2009. HCMV TR strain glycoprotein O acts as a chaperone promoting gH/gL incorporation into virions, but is not present in virions. *J. Virol.*

Wille PT, Knoche AJ, Nelson JA, Jarvis MA y Johnson JC. 2009. An HCMV gO-null mutant fails to incorporate gH/gL into the virion envelope and is unable to enter fibroblasts, epithelial, y endothelial cells. *J. Virol.*

Shimamura M, Mach M y Britt WJ. 2006. Human Cytomegalovirus infection elicits a glycoprotein M (gM)/gN-specific virus-neutralizing antibody response. *J. Virol.* 80:4591-4600.

5 Cha TA, Tom E, Kemble GW, Duke GM, Mocarski ES y Spaete RR. 1996. Human cytomegalovirus clinical isolates carry at least 19 genes not found in laboratory strains. *J. Virol.* 70:78-83.

Wang D y Shenk T. 2005. Human cytomegalovirus virion protein complex required for epithelial y endothelial cell tropism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:18153-58.

10 Adler B, Scrivano L, Ruzcics Z, Rupp B, Sinzger C y Kosinowski U. 2006. Role of human cytomegalovirus UL131A in cell type-specific virus entry and release. *J. Gen. Virol.* 87:2451-60.

Ryckman BJ, Rainish BL, Chase MC, Borton JA, Nelson JA, Jarvis JA y Johnson DC. 2008. Characterization of the human cytomegalovirus gH/gL/UL128-UL131 complex that mediates entry into epithelial y endothelial cells. *J. Virol.* 82: 60-70.

SECUENCIAS

CMV gB FL

1 -
atggaaagccggatctggtgcctggctcgtgtgcgtgaacctgtgcatcgtgtgcctgggagc
cgccgtgagcagcagcagcaccagaggcaccagcgccacacacagccaccacagcagccaca
ccacctctgccgcccacagcagatccggcagcgtgtcccagagagtaccagcagccagacc
gtgtcccacggcgtgaacgagacaatctacaacaccacctgaagtacggcgacgtcgtggg
cgtgaataccaccaagtacctctacagagtgtgcagcatggcccagggcaccgacctgatca
gattcgagcgggaacatcgtgtgcaccagcatgaagcccatcaacgaggacctggacgagggc
atcatggtggtgtacaagagaaacatcgtggcccacaccttcaaagtgcgggtgtaccagaa
ggtgctgaccttccggcggagctacgcctacatccacaccacatacctgctgggcagcaaca
ccgagtacgtggccccctcccatgtgggagatccaccacatcaacagccacagccagtgctac
agcagctacagccgcgtgatcgccggcacagtgttcgtggcctaccaccgggacagctacga
gaacaagaccatgcagctgatgcccagcagactacagcaacacccacagcaccagatacgtga
ccgtgaaggaccagtggcacagcagaggcagcacctggctgtaccgggagacatgcaacctg
aactgcatggtcaccatcaccaccgccagaagcaagtaccttaccacttcttcgccacctc
caccggcgacgtggtggacatcagcccccttctacaacggcaccacccggaacgcagctact
tcggcgagaacgcgcgacaagtctctcatcttccccaaactacaccatcgtgtccgacttcggc
agacccaacagcgtctggaaccccacagactggtggccttctggaacgggcccagacagcgt
gatcagctgggacatccaggacgagaagaacgtgacctgccagctgaccttctgggaggcct
ctgagagaaccatcagaagcgaggccgaggacagctaccacttcagcagcgccaagatgacc
gccaccttcttgagcaagaacaggaagtgaacatgagcgactccgccctggactgctgag
ggacgaggccatcaacaagctgcagcagatcttcaacaccagctacaaccagacctacgaga
agtatggcaatgtgtccgtgttcgagacaacaggcggcctggtggtgttctggcagggcatc
aagcagaaaagcctggtggagctggaacggctcgccaaccgggtccagcctgaacctgacca
caaccggaccaagcggagcaccgacggcaacaacgcaacccacctgtccaacatggaaagcg
tgcacaacctggtgtacgcacagctgcagttcacctacgacacctgcggggctacatcaac
agagccctggcccagatcgccgaggcttggtgcgtggaccagcgccgacctggaagtgtt
caaagagctgtccaagatcaaccccagcgccatcctgagcgccatctacaacaagcctatcg
ccgcagatctcatgggcgacgtgctggtggcctggccagctgcgtgacctcaaccagaccagc
gtgaaggtgctgcccagcatgaacgtgaaagagagcccaggccgctgctactccagacctgt
ggtcatcttcaacttcgccaacagctcctacgtgcagtagggccagctgggcgaggacaacg
agatcctgctggggaaccaccggaccgaggaatgccagctgccagcctgaagatctttatc
gccggcaacagcgccctacgagtatgtggactacctgttcaagcggatgatcgacctgagcag
catctccaccgtggacagcatgatcgccctggacatcgacccccctggaaaacaccgacttcc
gggtgctggaactgtacagccagaaagagctgcggagcagcaacgtgttcgacctggaagag
atcatgcgggaggttcaacagctacaagcagcgcggtgaaatagctggaggacaaggtggtgga
ccccctgcctccttacctgaagggcctggacgacctgatgagcggactgggcgctgccggaa
aagccgtgggagtggtgcatgtggagctgtgggcggagctgtggcctctgtcgtggaagcgctc
gccaccttctgaagaacctctcggcgccttcaccatcatcctggtggccattgcgctcgt
gatcatcacctacctgatctacaccggcagcgagactgtgtaccagccccctgcagaacc
tgttccccctacctggtgtccgcgatggcaccacagtaccagcggtccaccaaggatacc
agcctgcaggccccaccagctacgaagagagcgtgtacaacagcggcagaaaggccctgg
ccctccagctctgatgccagcacagccgccccctccctacaccaacgagcagccctaccaga
tgctgctggccctggctagactggatgccgagcagagggcccagcagaacggcaccgacagc
ctggatggcagaaccggcaccaggaagaagggccagaagcccaacctgctggaccggctgcg
gcaccggaagaacggctaccggcacctgaaggacagcgacgaggaagagaacgtctgataa
- 2727

CMV gB FL

MESRIWCLVVCVNLICIVCLGAAVSSSSSTRGTSATHSHHSSHTTSAHRSRSGSVSQRVTSSTQ
VSHGVNETIYNTTLKYGDVGVNTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDEG
IMVVYKRNIVAHTFKVRVYQKVLTFRRSYAYIHTTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINSHSQCY
SSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKDQWHSRGSTWLYRETCNL
NCMVTITTARSKYPYHFFATSTGDDVDISPFGYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYITIVSDFG

RPNSALETHRLVAFLEADSVISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMT
 ATFLSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGGGLVFWQGI
 KQKSLVELERLANRSSNLTHNRTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTRLRGYIN
 RALAQIAEAWCVDQRRITLEVFKELSKINPSAILSAIYINKPIAARFMGDVGLGLASCVTINQTS
 VKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSVYQYQGLGEDNEILLGNHRTTEECQLPSLKI FI
 AGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSISTVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEE
 IMREFNSYKQRVKYVEDKVVDPLPPYLKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGV
 ATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYLIYTRQRRRLCTQPLQNLFPYLVASDGTTVTSGSTKDT
 SLQAPPSYEEESVYNSGRKGPSSDASTAAPPYTNEQAYQMLLALARLDAEQRAQQNGTDS
 LDGRTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSDEEENV - -

CMV gB sol 750:

1 -

atggaaagccggatctggtgcctggtcgtgtgcgtgaacctgtgcatcgtgtgcctgggagc
 cgccgtgagcagcagcagcaccagaggcaccagcgccacacacagccaccacagcagccaca
 ccacctctgccgcccacagcagatccggcagcgtgtcccagagagtgaccagcagccagacc
 gtgtcccacggcgtgaacgagacaatctacaacaccaccctgaagtacggcgacgtcgtggg
 cgtgaataccaccaagtacccctacagagtgtgcagcatggcccagggcaccgacctgatca
 gattcgagcgggaacatcgtgtgcaccagcatgaagcccatcaacgaggacctggacgagggc
 atcatggtggtgtacaagagaaacatcgtggcccacaccttcaaagtgcgggtgtaccagaa
 ggtgctgaccttccggcgagctacgcctacatccacaccacatacctgctgggcagcaaca
 ccgagtacgtggcccctcccctgtgggagatccaccacatcaacagccacagccagtgctac
 agcagctacagcccgctgatcgccgacagctgttcgtggcctaccaccgggacagctacga
 gaacaagaccatgcagctgatgcccagcagctacagcaacaccacagcaccagatcagtgga
 ccgtgaaggaccagtggtcacagcagaggcagcacctggctgtaccgggagacatgcaacctg
 aactgcatggtcaccatcaccaccgcccagaagcaagtacccttaccacttcttcgccacctc
 caccggcgacgtggtggacatcagccccttctacaacggcaccacccggaacgccagctact
 tcggcgagaacgcgcgacaagtcttctcatcttccccaaactacaccatcgtgtccgacttcggc
 agaccaacagcgcctctggaaacccacagactgggtggccttcttggaaacgggcccagacgct
 gatcagctgggacatccaggacgagaagaacgtgacctgccagctgaccttctgggaggcct
 ctgagagaaccatcagaagcagggccgaggacagctaccacttcagcagcgccaagatgacc
 gccaccttcttgagcaagaacaggaagtgaactgagcgactccgcccctggactgctgag
 ggacgaggccatcaacaagctgcagcagatcttcaacaccagctacaaccagacctacgaga
 agtatggcaatgtgtcgtgttcgagacaacaggcgccctgggtggtgttctggcagggcatc
 aagcagaaaagcctggtggagctggaacggctcgccaaaccgggtccagcctgaacctgacca
 caaccggaccaagcggagcaccgacggcaacaacgcaacccacctgtccaacatggaaagcg
 tgcacaacctggtgtacgcacagctgcagttcacctacgacacctgcggggctacatcaac
 agagccctggcccagatcgccgaggcttggtgcgtggaccagcgccggaccctggaagtgtt
 caaagagctgtccaagatcaaccccagcgccatcctgagcgccatctacaacaagcctatcg
 ccgccagattcatggcgacgtgctgggcctggccagctgctgtgacctcaaccagaccagc
 gtgaaggtgctgcgggacatgaacgtgaaagagagcccaggccgctgctactccagaccctg
 ggtcatcttcaacttcgccaacagctcctacgtgcagtagcgccagctgggagaggacaacg
 agatcctgctggggaaccaccgagcaggaatgccagctgccagcctgaagatctttatc
 gccggcaacagcgccatcagagtatgtggactacctgttcaagcggatgatcgacctgagcag
 catctccaccgtggacagcatgatcgccctggacatcgacccccctggaaaacaccgacttcc
 ggggtgctggaactgtacagccagaaagagctgcggagcagcaacgtgttcgacctggaagag
 atcatgcgggagttcaacagctacaagcagcgctgaaatacgtggaggacaaggtggtgga
 cccctgctccttacctgaagggcctggacgacctgatgagcggactggcgctgccggaa
 aagccgtgggagtgccattggagctgtggcgagctgtggcctctgtcgtggaaggcgtc
 gccaccttctgaagaactgataa - 2256

Cmv gB sol 750

MESRIWCLVVCVNLCLIVCLGAAVSSSSSTRGTSATHSHSSHTTSAAHRSRSGSVSQRVTSSQT
VSHGVNETIYNNTTLKYGDVVGVTNTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDEG
IMVYKRNIVAHFTFKVRVYQKVLTFRRSYAYIHTTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINSHSQCY
SSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKDQWHSRGSTWLYRETCLN
NCMVTITTTARSKYPYHFFATSTGDVVDISPFYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYITIVSDFG
RPNSALETHRLVAFLERADSVISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMT

ATFLSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGLVVFVWQGI
KQKSLVELERLANRSSLNLTHNRTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTRLRGYIN
RALAQIAEAWCVDQRRRTLEVFKELSKINPSAILSAIYNKPIAARFMGDVGLGLASCVTINQTS
VKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVFNFANSSYVQYQGLGEDNEILLGNHRTEECQLPSLKIFI
AGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSISTVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEE
IMREFNSYKQRVKYVEDKVVDPLPPYLKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGV
ATFLKN--

CMV gB sol 692:

1-
atggaaagccgcatctggtgcctggctggtgctgacacctgtgcatcgtgtgcctgggagc
cgccgtgagcagcagcagcaccagaggcaccagcgccacacacagccaccacagcagccaca
ccacctctgcccggccacagcagatccggcagcgtgtcccagagagtgaccagcagccagacc
gtgtcccacggcgtgaacgagacaatctacaacaccaccctgaagtacggcgacgtcgtggg
cgtgaataaccaccaagtacccctacagagtggtgcagcatggcccagggcaccgacctgatca
gattcgagcggaaacatcgtgtgcaccagcatgaagcccatcaacgaggacctggacgagggc
atcatggtggtgtacaagagaaacatcgtggcccacaccttcaaagtgcgggtgtaccagaa
ggtgctgaccttccggcgagctacgcctacatccacaccacatacctgctgggcagcaaca
ccgagtacgtggccctcccctggtgggagatccaccacatcaacagccacagccagtgctac
agcagctacagccgctgatcgccggcacagtggtcgtggcctaccaccgggacagctacga
gaacaagacctatgagctgatgcccagcagctacagcaacacccacagcaccagatagctga
ccgtgaaggaccagtggtcacagcagaggcagcaccctggctgtaccgggagacatgcaacctg
aactgcagtggtcaccatcaccaccgcccagaagcaagtaaccttaccacttcttcgccacctc
caccggcgacgtggtggacatcagcccttctacaacggccaccaaccggaacgccagctact
tcggcgagaacgccgacaagttcttcatcttccccaaactacaccatcgtgtccgacttcggc
agaccaacagcgtctctggaacccacagactggtggccttctggaacgggcccagacagcgt
gatcagctgggacatccaggacgagaagaacgtgacctgccagctgaccttctgggaggcct
ctgagagaacctcagaagcgaggccgaggacagctaccacttcagcagcgccaagatgacc
gccaccttcttgagcaagaaacaggaagtgaacatgagcagactccgccctggactgctgag
ggacgaggccatcaacaagctgcagcagatcttcaacaccagctacaaccagacctacgaga
agtatggcaatgtgtccgtgttcgagacaacaggcgccctggtggtgttctggcagggcatc
aagcagaaaaagcctggtggagctggaacggctcgccaaccggctccagcctgaacctgacca
caaccggaccaagcgagcaccgacggcaacaacgcaacccacctgtccaacatggaaagcg
tgcacaacctggtgtacgcacagctgcagttcacctacgacacctgcggggctacatcaac
agagccctggcccagatcgccgaggcttgggtgctggaccagcgccgacctggagtggt
caaagagctgtccaagatcaaccccagcgccatcctgagcgccatctacaacaagcctatcg
ccgccagattcatggcgacgtgctgggcctggccagctgctgacctcaaccagaccagc
gtgaaggctgctgcgggacatgaacgtgaaagagagcccaggccgctgctactccagaccctg
ggtcatcttcaacttcgccaacagctcctacgtgcagtagcgccagctgggcgaggacaacg
agatcctgctggggaaccaccgacccaggaatgccagctgccagcctgaagatctttatc
gccggcaacagcgccctacgagtatgtggactacctgttcaagcggatgatcgacctgagcag
catctccaccgtggacagcatgatcgccctggacatcgacccctggaaaacaccgacttcc
gggtgctggaactgtacagccagaaaagagctgcggagcagcaacgtgttcgacctggaagag
atcatgcgggagttcaacagctacaagcagtgataa - 2082

Cmv gB sol 692;

MESRIWCLVVCVNLICIVCLGAAVSSSTRGTSATHSHSSHTTSAHSRSGSVSQRVTSSQTVSHGVNETIYNTT
LKYGDVVGVNTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDEGIMVVYKRNIVAHFTKVRVYQKVLTPR
RSYAYIHTTYLLGSNTHEYVAPPMEIHHINSHSQCYSSYSRVIAGTVPVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTR
YVTVKDQWHSRGSTWLYRETCLNLCMVITITARSKYPHYFFATSTGDVVDISPFGYNGTNRNASYFGENADKFFIF
PNYTIIVSDFGRPNASALETHRLVAFLEADSVISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEADSYPHSSAKMTATF
LSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINKLQIIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGGLVVFQGIKQKSLVELERLANRSS
LNLTHNRTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTLRGYINRALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINP
SAILSAIYNKPIAARFMGDVLGLASCVTINQTSVKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSVYQYQGLGEDNE
ILLGNHRTEECQLPSLKI FIAGNSAYEYVDYLPKRMIDLSSI STVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSS
NVFDLEEIMREFNSYKQ—

CMV gH FL:

1-

atgaggcctggcctgcctcctacctgatcatcctggcctgtgcctgttcagccacctgctgtccagcagatag
ggcgccgaggccgtgagcgagccctggacaaggctttccacctgctgctgaacacctacggcagacccatccgg
ttctgctgggagaaacaccacccagtgacctaacaacagcagcctgcggaacagcaccgtcgtgagagagaagcc
atcagcttcaactttttccagagctacaaccagtaactacgtgttccacatgccagatgctgtttgcggccct
ctggccgagcagttcctgaaccaggtggacctgaccgagacactggaagataaccagcagcggtgaatacctac
gcctcgtgtccaaggacctggccagctacccgtccttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgag
cagcctaccaccgtgccccctcccatcgacctgagcatccccacgtgtggatgcctcccagaccacccctcac
ggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagaccccaactcaaccagacctgcctcctgttcgacggc
cacgacctgctgttagcaccgtgacccctgctgcaccagggttctacctgatcgacgagctgagatagctg
aagatcacctgaccgaggatttctcgtggtcacctgtccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttc
ggccacctgcccagagtgtgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcac
gagctgctggtgctggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggaccccgacttctggacgcc
gcctggacttcaactacctggacctgagcgccctgctgagaaacagcttccacagatagcccggtggcgtgctg
aagtcggagcgggtgccagatgctcgatcgccggaccgtggagatggccttcgcctatgcctcgcctgttcgcc
gctgccagacaggaagaggctggcgccaggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgccccctgctgcag
atccaggaattcatgatcaactgctgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtacccacagccgtg
gatctggccaagaggccctgtggaccccccaaccagatcacccagatcaccaagcctcgtgcccgtcgtgtacatc
ctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggccctgagacagatcgccgacttcgcctgaagctg
cacaaagacccatctggccagctttctgagcgccctcgccaggcaggaaactgtacctgatgggcagcctggtccac
agcatgctggtgcataaccacgagcggcgggagatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctg
tcccactttaccgagctgctggccaccctcaccagagtagctgacccctgtacacccccctgacgacgagc
ggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgctgctacagtgcctgcc
gcctgtccatcctgtccaccatgcagcccagcaccctggaaaccttccccgacctgttctgctgccccctgggc
gagagcttttagcgccctgacctgtccgagcagctgtcctacatcgtgaccaatcagtaacctgatcaagggcac
agctaccccgctgtccaccacagctcgtggccagagcctgatcatcacccagaccgacagccagaccaagtgcgag
ctgaccgggaacatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgttctctgt
cagctgcctgctggaatacagcagataccaggcgctgatcaacatcatgtacatgcacgacagcagcagcgtg
ctgttcgcctggacccctacaacgaggtggtggtgtccagccccggacccactacctgatgctgctgaagaac
ggcaccgtgctggaagtgaaccagctggtggtggacgccaccgacagcagactgctgatgatgagcgtgtacgcc
ctgagcgccatcatcgccatctacctgctgtaccggatgctgaaaacctgctgataa - 2232

CMV gH FL:

MRPGLPSYLIILAVCLFSLHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNNTYGRPIRFLRENTTQCTYN
SSLRNSTVVRENAISFNFFQSYNQYVVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRLNT
YALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPPIDLSIPHVWMPQTPPHGWTESHTTSG
HRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLIDELRYVKITLTEDFFVVTVSIDDDTPMLL
IFGHLPRVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYKDPDFLDAALDFNYLDLS
ALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAA
LLQIQEFMITCLSQTPPRTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHL
IPQWALRQIADFALKLHKLHSLASFLSAFARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCS
LAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLYTPCSSSGRRDHSLERLTRLFPDATVPATVPAALSILSTM
QPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIITQTD
QTKCELTRNMHTTHSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHDSDDVLFALDPY
NEVVVSSPRTHYLMMLKNGTVLEVTDVVVDATDSRLLMMSVYALSAIIGIYLLYRMLKTC--

CMV gH sol:

1-
atgaggcctggcctgccctcctacctgatcatcctggcctgtgcctgttcagccacctgct
gtccagcagatacggcgccgagggcctgagcgagccctggacaaggctttccacctgctgc
tgaacacctacggcagaccatccgggtttctgcgggagaacaccaccagtgacctaacaac
agcagcctgcggaacagcacctcgtgagagagaacgccatcagcttcaacttttccagag
ctacaaccagtactacgtgttccacatgccagatgcctgtttgcccggcctctggccgagc
agttcctgaaccagggtggacctgaccgagacactggaaagataccagcagcggctgaatacc
tacgccctgggtgtccaaggacctggccagctaccgggtccttttagccagcagctcaaggctca
ggatagcctcggcgagcagcctaccacctgccccctcccatcgacctgagcatccccacg
tgtggatgcctcccagaccacctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctg
cacagacccacttcaaccagacctgcacctgttcgacggccacgacctgctgtttagcac
cgtgacccccctgcctgcaccagggttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatca

ccctgaccgaggatttcttcgtgggtcacctgtccatcgacgacgacacccccatgctgctg
atcttcggccacctgccagagtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcct
gcggcagaccgagaagcacgagctgctgggtgctggtcaagaaggaccagctgaaccggcact
cctacctgaaggacccccgacttcttgagcgcgcctggacttcaactacctggacctgagc
gcctgctgagaaacagcttccacagatagccctggacgtgctgaagtccggacgggtgcca
gatgctcgatcggcgaccgtggagatggccttcgcctatgccctcgccctgttcgccgctg
ccagacaggaagaggctggcgcccagggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcc
ctgctgcagatccaggaattcatgatcacctgcctgagccagacccccctagaaccacct
gctgctgtacccccacagcctggatctggccaagaggccctgtggaccccccaaccagatca
ccgacatcacaagcctcgtgcggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcactg
atccccagtgggccctgagacagatcgccgacttcgccctgaagctgcacaagacctatct
ggccagctttctgagcgccttcgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctgggtccaca
gcatgctgggtgcataccaccgagcggcgaggatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagc
ctggccgagctgtcccactttaccagctgctggcccaccctcaccacgagtacctgagcga
cctgtacacccccctgcagcagcagcggcagacgggaccacagcctggaacgggtgaccagac
tgttccccgatgccacctgcctgctacagtgcctgccgcctgtccatcctgtccacctg
cagcccagcaccctggaaaccttccccgacctgttctgcctgccctggcgagagcttttag
cgccctgaccgtgtccgagcagctgtcctacatcgtgaccaatcagtaacctgatcaagggca
tcagctaccccgctgtccaccacagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagc
cagaccaagtgcgagctgacccggaacatgcacaccacacacagcatcaccgtggccctgaa
catcagcctggaaaactgcgtttctgtcagtcgtgcctgctggaatacgacgataccagg
gcgtgatcaacatcatgtacatgcacgacgacgacgagctgctgttcgccctggaccctac
aacgaggtgggtgtccagccccggaccactacctgatgctgctgaagaacggcaccgt
gctggaagtgaccgacgtgggtgggtggacgccaccgactgataa - 2151

CMV gH sol;

MRPGLPSYLIILAVCLFSHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNTYGRPIRFLRENTTQCTYN
SSLRNSTVVRENAISFNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQORLNT
YALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPIIDLSIPHVWMPPTTPHGWTESHTTSG
HRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLIDELRYVKITLTEDFFVVTVSIDDDTPMLL
IFGHLPRVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYKDPDFLDAALDFNYLDLS
ALLRNSFHRYAVDVLSKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAA
LLQIQEFMITCLSQTTPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQOHL
IPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAFARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCS
LAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLTYPCSSSGRRDHSLERLTRLFPDATVPATVPAALSILSTM
QPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIITQTD
QTKCELTRNMHTTHSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYHSDDDVLFALDPY
NEVVVSSPRTHYLMLLKNGTVLEVTDVVVDATD - -

CMV qL fl:

1-
atgtgcagaaggcccgactgcggtcttcagcttcagccctggacccgtgatcctgctgtggtg
ctgcctgctgctgacctatcggtgctcttgcgcgcgtgtctgtggccctacagccgcccaga
aggtgccagccgagtgccccgagctgaccagaagatgcctgctgggcgaggtgttcgagggc
gacaagtacgagagctggctgcggtcccttggtcaacgtgaccggcagagatggccccctgag
ccagctgatccggtacagagcccgctgacccccgagggccgccaatagcgtgctgctggacgagg
ccttcctggataacctggcctgctgtacaacaaccccgaccagctgagagccctgctgacc
ctgctgtccagcgacacggccccagatggatgacctgatgcggggtacacgagtgctgg
agatggcagccctgccgtgtacacctgcgtggacgacctgtgcagaggctacgacctgacca
gactgagctacggccgggtccatcttcacagagcacgtgctgggcttcgagctggtgcccccc
agcctgttcaacgtggtggtggccatccggaacgaggccaccagaaccaacagagccgtgcg
gctgcctgtgtctacagccgctgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtacaacg
ccgtgaaagagttctgcctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggacaag
tactacgcggcctgccccagagctgaagcagaccagtgaaacctgcccgccacagcag
atatgcccctcagggcctggaacgccaagatgataa - 840

CMV gL FL;

MCRRPDCGFSFSPGPVILLWCCLLLPIVSSAAVSVAPTAAEKVPACPELTRRCLLGEVFEG
DKYESWLRPLVNVTGRDGPLSQLIRYRPVTPAAANSVLLDEAFDLTLALLYNPNPDLRALLT
LLSSDTAPRWMTVMRGYSECGDGSPAVYTCVDDILCRGYDLTRLISYGRSIFTEHVLGFELVPP
SLFNVVVAIRNEATRTRNAVRLPVSTAAAPGDDITLFYGLYNAVKEFCLRHLQDPLLRHLDK
YYAGLPELKLKOTRVNLPAAHSRYGPOAVAR--

5

CMV gM FL:

1-
atggcccccagccacgtggacaaaagtgaacacccggacttggagcgccagcatcgtgttcatt
ggtgctgaccttcgtgaacgtgtccgtgcacctgggtgctgtccaacttccccacctgggct
accctgctgtactaccacgtgggtggacttcgagcggctgaacatgagcgcctacaacgtg
atgcacctgcacacccccatgctgtttctggacagcgtgcagctcgtgtgctacgccgtgtt
catgcagctggtgtttctggccgtgaccatctactacctcgtgtgctggatcaagatcagca
tgcggaaggacaagggcattgagcctgaaccagagcacccgggacatcagctacatgggcgac
agcctgaccgccttcctgttcattctgagcatggacacctccagctgttcacctgacct
gagcttccggtgctccagcatgatcgcttctatggccgcctgcaacttttctgtctgacca
tcttcaacgtgtccatggtcaccagtagcggctctacaagcggagcctgttcttcttctc
cggctgcaccccaagctgaagggcacctgagcttcggaccctgatcgtgaacctggtgga
ggtggccctgggcttcaataccacgtggtggctatggccctgtgctacggcttcggcaaca
acttcttcgtgcggaaccggccatatggtgctggccgtgttcgtggtgtacgccatcatcagc
atcatctactttctgctgatcgaggccgtgttcttcagtagctgaaggtgcagttcggcta
ccatctgggcgccttttctggccgtgtgcgccctgatctaccccatcgtgcagtagcacct
tctgagcaacgagtaccggaccggcatcagctggctcttcggaatgctgttcttcatctgg
gccatgttcaccacctgcagagccgtgcggtacttcagaggcagaggcagcggctccgtgaa
gtaccaggccctggccacagcctctggcgaagaggtggccgcctgagccaccacgacagcc
tgaaagcgacaggctgcgggagggaagaggacgacgacgacgaggacttcgaggacgcctga
taa - 1119

CMV gM FL;

MAPSHVDKVNTRTWSASIVFMVLTFVNVSVHLVLSNFPHLGYPVYHVVDFERLNMSAYNV
MHLHTPMLFLDSVQLVCYAVFMQLVFLAVTIYYLV CWIKISMRKDKGMSLNQSTRDISYMGD
SLTAFLFILSMDTFQLFTLTMSFRLPSMIAFMAAVHFFCLTIFNVSMVTQYRSYKRSLFFFS
RLHPKLGKGTVQFRTLIVNLVEVALGFNTTVVAMALCYGFGNNFFVRTGHMVLAVFVYAIIS
IIYFLLIEAVFFQYVKVQFGYHLGAFFGLCGLIYPIVQYDTFLSNEYRTGISWSFGMLFFIW
AMFTTCRAVRYFRGRGSGSVKYQALATASGEEVAALSHHDSLESRRLEEDDDDDDFEDA-

CMV gN FL:

1-
atggaatggaacaccctggctcctgggctgctgggtgctgtctgtcgtggccagcagcaacaa
cacatccacagccagcacccttagacctagcagcagcaccacgcccagcactaccgtgaagg
ctaccaccgtggccaccacaagcaccaccactgctaccagcaccagctccaccacctctgcc
aagcctggctctaccacacacgaccccaacgtgatgaggccccacgcccacaacgacttcta
caacgctcactgcaccagccacatgtacgagctgtccctgagcagctttgccgctgggtgga
ccatgctgaacgccctgatcctgatgggcgccttctgcatcgtgctgcccactgctgcttc
cagaacttcaccgccaccaccaccaagggctactgataa - 411

CMV gN FL;

MEWNTLVGLLVSVVASSNNTSTASTPRSSSTHASTTVKATTVATTSTTTATSTSSSTSA
KPGSTTHDPNVMRPHAHNDFYNAHCTSHMYELSLSSFAAWWTMLNALILMGAFCLVLRHCCF
QNFTATTTKGY - -

5

CMV gO FL:

1-
atgggcaagaaagaaatgatcatgggtcaagggcatccccaagatcatgctgctgattagcat
cacctttctgctgctgtccctgatcaactgcaacgtgctgggtcaacagccggggcaccagaa
gatcctggccctacaccgtgctgtcctaccggggcaagagatcctgaagaagcagaagag
gacatcctgaagcggctgatgagcaccagcagcgacggctaccgggtcctgatgtacccag

ccagcagaaattccacgccatcgtgatcagcatggacaagttccccaggactacatcctgg
ccggaccatccggaacgacagcatcaccacatgtgggtcgacttctacagcaccagctg
cggagcccgccaaatacgtgtacagcgagtacaaccacaccgcccacaagatcacctgag
gcctcccccttgtggcaccgtgcccagcatgaactgcctgagcgagatgctgaacgtgtcca
agcggaaacgacaccggcgagaagggctgcggcaacttcaccaccttcaaccccatgttcttc
aacgtgccccgggtggaacaccaagctgtacatcggcagcaacaaagtgaacgtggacagcca
gaccatctactttctggcctgaccgacctgctgctgagatacgcaccagcggaactgcacc
ggctccttctacctgggtcaacgccatgagcgggaacctgttccgggtgcccagtagcatcaac
ggcaccaagctgaagaacaccatgcggaagctgaagcgggaagcaggccctgggtcaaagagca
gccccagaagaagaacaagaagtcccagagcaccaccacccccctacctgagctacaccacct
ccaccgccttcaacgtgaccaccaacgtgacctacagcgccacagccgcccgtgaccagagt
gccacaagcaccaccggctaccggcccgacagcaactttatgaagtccatcatggccaccca
gctgagagatctggccacctgggtgtacaccacctgcccgtacagaaacgagcccttctgca
agcccgaccgggaacagaaccgcccgtgagcgagttcatgaagaataccacgtgctgatcaga
aacgagacaccctacaccatctacggcaccctggacatgagcagcctgtactacaacgagac
aatgagcgtggagaacgagacagccagcgacaacaacgaaaccacccccacctccccagca
cccggttccagcggaccttcatcgacccccctgtgggactacctggacagcctgctgttcttg
gacaagatccggaacttcagcctgcagctgcccgcctacggcaatctgacccccctgagca
cagaaggccgccaacctgagcaccctgaacagcctgtgggtgggtggagccagtgataa -
1422

CMV gO FL;

MGKKEMIMVKGIPKIMLLISITFLLLSLINCNVLVNSRGTRRSWPYTVLSYRGKEILKKQKE
DILKRLMSTSSDGYRFLMYPSSQKQFHAIVISMDFKFPQDYILAGPIRNDSTHMFDFYSTQL
RKPAYVYSEYNHTAHKITLRPPPCGTVPSMNCLSEMLNVSKRNDTGEKGCNFTTFNPMFF
NVPRWNTKLYIGSNKVNVDSTIYFLGLTALLLRYAQRNCTRSFYLVNAMSRLFRVPKYIN
GTLKLNTRMRKLKRKQALVKEQPQKKNKKSQSTTTPYLSYTTSTAFNVTTNVTYSATAAVTRV
ATSTTGYPDSNFMKSIMATQLRDLATWVYTTLRYNPEPFCKPDRNRTAVSEFMKNTHVLIR
NETPYTIYGTLDMSLYNETMSVENETASDNNETTPTSPSTRFQRTFIDPLWDYLDLSLLFL
DKIRNFSLQLPAYGNLTPPEHRRANLSTLNSLWWSQ - -

CMV UL128 FL:

1-
atgagccccaaggacctgaccccttccctgacaaccctgtggctgctcctgggcatagcag
agtgcctagagtgcgggcccaggaatgctgaggttcacacgtgaaccaccccccgagc
ggtgctacgacttcaagatgtgcaaccggttcacccgtggccctgagatgccccgacggcgaa
gtgtgctacagccccgagaaaaccgcccagatccggggcatcgtgaccaccatgaccacag
cctgaccocggcaggtggtgcacaacaagctgaccagctgcaactacaacccctgtacctgg
aagccgacggccggtatcagatgcggcaaaagtgaacgacaaggcccagtagctgtgggagcc
gccggaagcgtgccctaccggtggatcaacctggaatacagacaagatcaccggatcgtggg
cctggaccagtagctggaagcgtgaagaagcacaagcggctggacgtgtgcagagccaaga
tgggctacatgctgcagtataa - 519

CMV UL128 FL;

MSPKDLTPFLTTLLWLLLGHRSRVPVRVRAEECCFEINVNHPPERCYDFKMCNRFVALRCPDGE
VCYSPEKTAEIRGIVTTMTHTSLTRQVVHNKLTSCNYPNLYLEADGRIRCGKVNDAQYLLGA
AGSVPYRWINLEYDKITRIVGLDQYLESVKKHKRLDVCRAKMGYMLQ--

5

CMV UL130 FL:

1-
atgctgcggctgctgctgagacaccacttccactgcctgctgctgtgtgcccgtgtgggcccac
cccttgtctggcagcccttggagcaccctgaccgccaaccagaaccctagcccccttgggt
ccaagctgacctacagcaagccccacgacgcccaccttctactgcccccttctgtacccc
agccctcccagaagccccctgcagttcagcggcttccagagagtgtccaccggccctgagtg
ccggaacgagacactgtacctgctgtacaaccgggagggccagacactggtggagcggagca
gcacctgggtgaaaaaagtgatctggtatctgagcggccggaaccagaccatcctgcagcgg
atgcccagaaccgcccagcaagcccagcgacggcaacgtgcagatcagcgtggaggacgcaa
aatcttcggcgccccacatggtgcccgaagcagaccaagctgctgagattcgtggtcaacgacg

gcaccagatatcagatgtgctgatgaagctggaaagctgggcccacgtgttccgggactac
tccgtgagcttccaggtccggctgaccttcaccgagggccaacaaccagacctacacctctg
caccacccccaacctgatcgtgtgataa - 648

CMV UL130 FL;

MLRLLLRHHFHCLLLCAVWATPCLASPWSTLTANQNPSPPWSKLTYSKPHDAATFYCPFLYP
SPPRSPLQFSGFQRVSTGPECNETLYLLYNREGQTLVERSSTWVKKVIWYLSGRNQITLQR
MPRTASKPSDGNVQISVEDAKIFGAHMPKQTKLLRFVVDGTRYQMCVMKLESWAHVFRDY
SVSFQVRLTFTEANNQTYTFCTHPNLIV--

10

CMV UL131 FL:

1-
atgcggctgtgcagagtgtggctgtccgtgtgectgtgtgcccgtggtgctgggcccagtgcca
gagagagacagccgagaagaacgactactaccgggtgccccactactgggatgctgcagca
gagccctgcccagaccagaccggtacaaatacgtggagcagctcgtggacctgacctgaac
taccactacgacgcccagccacggcctggacaacttcgacgtgctgaagcggatcaacgtgac
cgaggtgtccctgctgatcagcgacttccggcggcagaacagaagaggcggcaccaacaagc
ggaccaccttcaacgcccgtggtctctgtggccctcacgccagatccctggaattcagcgtg
cggctgttcgccaactgataa - 393

CMV UL131 FL;

MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKNDYYRVPHYWDACSRALPDQTRYKYVEQLVDLTIN
YHYDASHGLDNFDVLKRINVTEVSLNISDFRRQNRGGTNKRRTFNAAGSLAPHARSLEFSV
RLFAN--

Secuencia de nucleótidos de EMCV IRES;

aacgttactggccgaagccgcttggaataaggccgggtgtgcggtttgtctatatgttattttc
caccatattgccgtcttttggcaatgtgagggcccgaaacctggccctgtcttcttgacga
gcattcctaggggtctttccctctcgccaaaggaatgcaaggctctgttgatgtcgtgaag
gaagcagttcctctggaagcttcttgaagacaaacaacgtctgtagcgaccctttgcaggca
gcggaacccccacctggcgacaggtgcctctgcggccaaaagccacgtgtataagatacac
ctgcaaaggcggcacaaccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaagagtcaaa
tggctctcctcaagcgtattcaacaaggggtgaaggatgccagaaggtacccattgtat
gggatctgatctggggcctcggtgcacatgctttacatgtgttttagtcgaggttaaaaaaac
gtctaggcccccgaaccacggggacgtgggttttctttgaaaaacacgataat

Secuencia de nucleótidos EV71 IRES;

gtacctttgtacgcctgttttatccccctccctgatttgcaacttagaagcaacgc
aaaccagatcaatagtaggtgtgacataccagtcgcacatcttgatcaagcacttctgtatccc
cggaccgagtatcaatagactgtgcacacggttgaaggagaaaacgtccgttaccggctaa
ctacttcgagaagcctagtaacgccattgaagttgcagagtggttcgctcagcactcccccc
gtgtagatcaggtcgatgagtcaccgcattccccacgggcgaccgtggcggtggctgcgttg
gcggcctgcctatggggtaaccataggacgctctaatacggacatggcgtgaagagtctat
tgagctagttagtagtcctccggccctgaatgcggctaatacctaactgcggagcacatacc
cttaatccaaagggcagtggtgcgtaacgggcaactctgcagcgggaaccgactactttgggt
gtccgtgtttctttttattcttgtattggctgcttatggtgacaattaaagaattgttacca
tatagctattggattggccatccagtggtcaaacagagctattgtatatctctttgttgatt
cacacctctcactcttgaaacgttacacaccctcaattacattatactgctgaacacgaagc
g

5

Promotor subgenómico VEE 5'-CTCTCTACGGCTAACCTGAATGGA-3'

5'-CTCTCTACGGCTAACCTGAATGGA-3'

Vector gH sol-SGP gL modificado por pVCR

cgcgctcggtacaattaataacataaccttatgtatcatacacatacgatttaggtgacacta
 tagatgggcgccgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaaagtacac
 gttgacatcgaggaagacagcccattcctcagagcctttgcagcggagctccccgcagtttga
 ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctgg
 cttcaaaactgactgaaaacggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcg
 cccgcccgcagaatgtattctaagcacaaagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcgga
 agatccggacagattgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaactgtaaggaaataactg
 ataaggaaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcccgtcatgagcgaccctgacctggaa
 actgagactatgtgcctccacgacgacgagctcgtgtcgctacgaagggcaagtcgctgttta
 ccaggatgtatacgcggttgacggaccgcacaagtctctatcaccaagccaataaggaggatta
 gactcgccctactggataggctttgacaccacccttttatgtttaagaacttggtggagca
 taccatcatactctaccaactgggcccagcaaacccgtgttaacggctcgtaacataggctc
 atgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggtatgtccattcttagaaagaagtatt
 tgaaaccatccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagaggggac
 ttactgaggagctggcacctgcccgtctgtatttctacttacgtggcaagcaaaattacacatg
 tcggtgtgagactatagtttagttgcgacgggtacgtcggttaaaagaatagctatcagtcacg
 gctgtatgggaagccttcaggctatgctgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgc
 aaagtgcagacacattgaacggggagagggtctcttttcccggtgtgcacgtatgtgccagc
 taccattgtgtgaccaaataactggcactactggcaacagatgtcagtgccgacgacgcgcaa
 aactgctggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcgacccagagaaaacccaat
 accatgaaaaattaccttttggccgtagtggcccaggcatttgctaggtgggcaaaaggaata
 taaggaaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtttagtcatggggt
 gttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggtatcccaaacc
 atcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgcccaggataggcagtaaacacatt
 ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
 tcatcccgccgaggacgtacaagaagctaagtgccgacccgatgaggctaaggaggtgcgt
 gaagccgaggaggtgcccgcagctctaccacctttggcagctgatgttagaggagccactct
 ggaagccgatgtagacttgatgttacaagaggctggggccggctcagtgagagacacctcgtg
 gcttgataaaaggttaccagctacgctggcgaggacaagatcggtctttacgctgtgctttct
 ccgaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttgcacccacctctcgctgaacaagtcac
 agtgataaacacactctggccgaaaaggcggttatgcccgtggaaccataccatggtaaagtag
 tgggtgcagaggagacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctgagtgaaagtgcacc
 attgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccacacatggagg
 agcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgcagcgcagcgcgaat
 acctgtacgacatcgacaggaaacagtgctgcaagaaagaactagtcactgggctagggtctc
 acaggcgagctgggtggatcctccctccatgaattcgccctacgagagctctgagaacacgacc
 agccgctccttaccagtagccaaccatagggtgtatggcgtgcccaggatcaggcaagctctg
 gcatcattaaaagcgcagtcaccaaaaaagatctagtgggtgagcgcgaagaaagaaaactgt
 gcagaaattataaggagcgtcaagaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagaactgtgga
 ctgagtgctcttgatggatgcaaacaccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttg
 cttgtcatgcaggtactctcagagcgtcatagccattataagacctaaaaaggcagtgctc
 tgcggggatcccaaacagtgccgtttttttaacatgatgtgcctgaaagtgcatttttaacca
 cgagatttgacacaagctctccacaaaagcatctctcgccgttgactaaatctgtgactt
 cggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccgaaagagactaag
 attgtgattgacactaccggcagtagcaaacctaagcaggacgatctcattctcacttggtt
 cagagggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctg
 cctctcaagggtgacccgtaaggtgtgtatgcccgttcggtacaaggtgaatgaaaatcct
 ctgtacgcacccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcacgt
 gtggaaaacactagccggcgacccatggataaaaacactgactgccaagtaccttggaatt
 tcaactgccacgatagaggagtggaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatctggag
 agaccggaccctaccgacgtctccagaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagt
 gccggtgctgaagaccgctggcatagacatgaccactgaacaatggaacactgtggattatt
 ttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagtattgaaccaactatgcgtgaggttcttt
 ggagctcgtctggactccggctctatttctgcacccactgttccgttatccataggataaa
 tcaactgggataaactccccgtgcctaacatgtacgggctgaataaagaagtggtccgtcagc
 tctctcgaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatgacatgaac
 actggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtagctgtaaacagaagactgcc

tcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgaacttttcttcattcgtagca
 aattgaagggcagaactgtcctgggtcggtcggtgaaaagtgtcggtcccaggcaaaatggtt
 gactgggtgtcagaccggcctgaggctaccttcagagctcggtggatttaggcatcccagg
 tgatgtgccccaaatatgacataatatttgttaatgtgaggaccccatataaataccatcact
 atcagcagtgtagaacatgccattaaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcat
 ctgaatcccggcggaacctgtgtcagcataggttatggttacgctgacagggccagcgaaag
 catcattgggtgtatagcgcggcagttcaagtttcccgggtatgcaaaccgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgatcgcaaggcccgtagcgacaat
 ccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccagactccacgaagccgg
 atgtgcaccctcatatcatgtggtgaggggatattgccacggccaccgaaggagtgatta
 taaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgaggagcgtgtataagaaa
 tcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaaggtgc
 agctaaacatatcattcatgcccgtaggaccaaacttcaacaaagtctcgagggtgaaggtg
 atgctccagcttgagaggttatgagtcacgtcgaagattgtcaacgataaacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttgtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaaccca
 atcattgaaccatttgctgacagcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtacagaacctgatgcagagctgggtgagggtgcatcc
 gaagagttctttggctggaaggaagggtcacagcacaagcgatggcaaaactttctcatatt
 tggaaagggaccaagtttaccaggcgcccaaggatatagcagaaattaatgccatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcagtatatcctcggagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcacgctgccttgct
 tgtgcatccatgccatgactccagaaaggtacagcgccctaaaagcctcacgtccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatcca
 atgctcccagcctatatattgttctcacggaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtac
 tcgtggaacaccaccggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagag
 gggacacctgaacaaccaccacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagcc
 gatcatcatcgaagaggaagaaggatagcataagtttgctgtcagatggccccagccacc
 aggtgctgcaagtcgaggcagacattcacgggcccgcctctgtatctagctcatcctgggtcc
 attcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacacctggaggggagc
 tagcgtgaccagcgggcaacgtcagccgagactaactcttacttcgcaaaagatggaggt
 ttctggcgcgaccgggtgctgcgcctcgaacagttatcaggaaccctccacatcccgcctcg
 cgcacaagaacaccgctcacttgacccagcagggcctgctcgagagggtcacgggagaaac
 cgtgggatacgcggttacacacaatagcgagggtctcttgctatgcaaagtactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcgttccctgtgtgcagctacatcccggccaccataaaactcgaga
 accagcctgggtctccaaccggcaggcgtaaatagggtgattacaagagaggagtttgagge
 gttcgtgacacacaacaatgacggtttgatgcgggtgcatacatcttttcccgacaccg
 gtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcacaacgggtgctatccgaagtggtgttgag
 aggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgtaacagaagcagataccagtcaggaaggtgg
 agaacatgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggccctagggcattatttgaaggca
 gaaggaagagtgagtgctaccgaacctgcatcctgttcttcttgcattcatctagtgtgaa
 ccgtgccttttcaagccccaaaggtcgagtggaagcctgtaacgccaatgttgaaagagaact
 tccgactgtggcttcttactgtattattccagagtagcatgcctatttggacatgggtgac
 ggagcttcatgctgcttagacactgccagtttttgccctgcaaagctgcgcagctttccaaa
 gaaacactcctatttgaacccacaatagcatcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatgtcacgcaaatgagagaattg
 cccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaatatgcgtgtaataatga
 atattgggaaagctttaaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggtaaatata
 ttaccaaataaaaggaccaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataaccaatggacaggtttgtaattggaacttaaagagagacgtgaaagtgactcc
 aggaacaaaacatactgaagaacggcccaaggtagcaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaaatgccgtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatatgtcggctgaagactttgacgctattatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaaactgacatcgcgctggttgataaaagtgaggacg
 acgcatggctctgaccgcgttaattgattctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgaggcggttctcgcgaaatttcatcaatacatttgccactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctcactggttgtgaacacagtcatta

acattgtaatcgcaagcagagtgttgagagaacggctaaccggatcaccatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtcacaaatcggaacaaatgaatggcagacaggtgcgc
 cacctgggtgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgccattt
 tctgtggagggtttatgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccc
 ctaaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggcattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtgggtattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagtattggccatgact
 actctagctagcagtggttaaatcattcagctacctgagagggggccctataactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgcccacatgaggcctggcctgccctcc
 tacctgatcatcctggccgtgtgcctgttcagccacctgctgtccagcagatacggcgccga
 ggccgtgagcgagccctggacaaggctttccacctgctgctgaacacctacggcagaccca
 tccgggtttctgcgggagaacaccaccagtgacctaacaacagcagcctgcggaacagcacc
 gtctgagagagaacgccatcagcttcaacttttccagagctacaaccagtaactacgtgtt
 ccacatgcccagatgctgtttgcccggccctctggccgagcagttcctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataccagcagcggctgaatacctacgccctgggtgtccaaggac
 ctggccagctaccggctcctttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgagcagcc
 taccacgtgccccctcccacgacctgagcatccccacgtgtggatgctccccagacca
 ccctcagcgtggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagaccccacttcaaccag
 acctgcatcctgttcgacggccacgacctgctgtttagcaccgtgacccccctgctgcacca
 gggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacccctgaccgaggatttcttcg
 tggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttcggccacctgccaga
 gtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcacga
 gctgctgggtgctgggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggaccccagct
 cctggacgcgcgcctggacttcaactacctggacctgagcgcctgctgagaaacagcttc
 cacagatacgcctggacgtgctgaagtccggacggtgccagatgctcgatcggcggaccgt
 ggagatggccttcgcctatgccctcgccctgttcgcccgtgccagacaggaaggaggtggcg
 cccaggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgctgagccagacccccctagaaccacccctgctgctgtacccccacagccgt
 ggatctggccaagaggccctgtggacccccacacagatcacccagacatcacaaagcctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggccctgaga
 cagatcgccgacttcgcctgaagctgcacaagaccatctggccagctttctgagcgcctt
 cgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctggtccacagcatgctgggtgcataccaccg
 agcggcgaggatcttcacgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggcccaccctcaccacgagtaactgagcagcctgtacaccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaacggtgaccagactgttccccgatgccaccgtgc
 ctgctacagtgctgcgcctgtccatcctgtccaccatgcagcccagcaccctggaaacc
 tccccgacctgttctgcctgccctggcgagagctttagcgcctgaccgtgtccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagtaactgatcaaggcatcagctacccccgtgtccacca
 cagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagccagaccaagtgcgagctgacc
 cggaaatgacacacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgc
 tttctgtcagctgtccctgctggaatacagcagatacccaggcgctgatcaacatcatgtaca
 tgcacgacagcagcagctgtgttcgcctggacccctacaacgaggtgggtgggtgtccagc
 ccccgacccactacctgatgctgctgaagaacggcaccgtgctggaagtgaccgacgtgg
 ggtggacgccaccgactgataatctagacggcgcgcccacccagcggccgcctataactctc
 tacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtgcagcgcacccatgtgcagaaggcccg
 actgcggttcagcttcagccctggaccctgatcctgctgtgggtgctgctgctgctgct
 atcgtgtcctctgcgcctgtctgtggccctacagccgcgcgagaagggtgccagccgagtg
 ccccgagctgaccagaagatgctgctggcgaggtgttcgagggcgacaagtacgagagct
 ggctgcgcccccctggtaacgtgaccggcagagatggccccctgagccagctgatccggtac
 agaccctgtgacccccgagggcccaatagcgtgctgctggacgagccttccctggataccct
 ggccctgctgtacaacaacccccgaccagctgagagcctgctgacccctgctgtccagcaga
 ccgccccagatggatgaccgtgatgcggggctacagcagctgtggagatggcagccctgcc
 gtgtacacctgcgtggacgacctgtgcagaggctacgacctgaccagactgagctacggccg
 gtccatcttcacagagcagctgctgggttcgagctgggtccccccagcctgttcaacgtgg
 tgggtggccatccggaacgagggccaccagaaccaacagagccgtgcggctgctgtgtctaca
 gccgtgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtacaacgcctgaaagagtctctg
 cctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggacaagtaactacgcggcctgc
 cccagagctgaagcagaccagagtgaacctgcccgcacacagcagatatggccctcaggcc

gtggacgccagatgataatctagacggcgccccacccaatcgatgtacttccgaggaactc
 acgtgcataaatgcatcaggctgggtacattagatccccgcttacgcgggcaatatagcaaca
 ctaaaaaactcgatgtacttccgaggaagcgagtgataatgctgcgcagtggtgccacata
 accactatattaaccatttatctagcggacgcaaaaaactcaatgtatttctgaggaagcgt
 ggtgcataatgccacgcagcgtctgcataactttttattatttcttttattaatcaaaaaat
 tttgtttttaacatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtc
 ggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccgaaggaggacgcacgtccac
 tcggatggctaagggagagccacgagctcctgtttaaacagctccaattcgccctatagt
 agtcgtattacgcgcgctcactggcgcgtgttttacaacgctcgtgactgggaaaaccctggc
 gttacccaacttaactcgcttgcagcacatcccccttccgacagctggcgtaaatagcgaaga
 ggcccgacccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcct
 gtagcggcgcatataagcgcggcggtgtgtgtgttacgcgcagcgtgacgcgtacacttggc
 agcgccttagcgcgcgtcctttcgctttcttcccttcttcttctcgccagcttgcgcggtt
 tccccgtcaagctctaaatcgggggctccttttaggggtccgatttagtgctttacggcacc
 tcgaccccaaaaaacttgattaggggtgatggttcacgtagtggccatcgccctgatagacg
 gtttttcgccccttgacgttggagtcacagttctttaatagtggactcttgttccaaactgg
 aacaacactcaaccctatctcggtctatttcttttgatttataagggattttgcccatttcgg
 cctattgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatatta
 acgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttgtttattt
 ttctaataacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaata
 atattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccttattcccttttttg
 cggcattttgccttctgtttttgctcaccagaaacgctgggtgaaagttaaagatgctgaa
 gatcagttgggtgcacgagtggtttacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttga
 gagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttttaaagttctgctatgtggcg
 cggatattatcccgatttgacgcggggcaagagcaactcggtcgccgcatacactattctcag
 aatgacttgggtgagtagtaccagtcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaag
 agaattatgcagtgctgccataaccatgagtgataaactgcggccaacttacttctgacaa
 cgatcggaggacgaaggagctaacgcgttttttgacacacatgggggatcatgtaactcgc
 cttagatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacaccagat
 gcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaactattaactggcgaactacttactctagctt
 cccggcaacaattaatagactggatggaggcggataaagttgcaggaccacttctgcgctcg
 gcccttccggctggctggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcg
 tatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagtattctacacgacgg
 ggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgatt
 aagcattggtaactgtcagaccaagtttactcatatatactttagattgatttaaaacttca
 ttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataatctcatgacccaaaatccct
 aacgtgagttttcggttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaaggatcttctga
 gatcctttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaaaaaccacgcgtaccagcgg
 ggtttgtttgcccgatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaactggcttcagcagag
 cgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactct
 gtagcaccgcctacatacctcgctctgctaactcctgttaccagtggctgctgccagtggcga
 taagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccggataaggcgagcggctcgg
 gctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgaga
 tacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggtat
 tccgtaagcggcagggctcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcct
 ggtatctttatagtcctgtcggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgc
 tcgtcagggggggcgagcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttcttggc
 cttttgctggcctttttgctcacatgttcttcttctgcttatccctgattctgtggataacc
 gtattaccgcctttgagtgagctgataccgctcgccgcagccgaacgacccgagcgcagcag
 tcagtgagcaggaagcgggaagagcgcccaatacgcgaacccgcctctccccgcgcgttggcc
 gattcattaatgcagctggcagcagaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcgaacg
 caattaatgtgagttagctcactcattagggaccccgaggtttacactttatgctcccggt
 cgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatgacctga
 ttacgccaaagcgcgaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggcgcca

Vector gH FL-SGP gL modificado por pVCR

cgcgctcggctacaattaatcacataaccttatgtatcacacatacgaatttaggtgacacta
tagatggggcggcgcgatgagagaagcccagaccaattacctacccaaatggagaaagttcac

gtgtgacatcgaggaagacagcccatttctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttga
ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcgttttcgcacatctgg
cttcaaaactgatcgaaacggaggtggaccccatccgacacgataccttgacattggaagtgcg
ccgcgccgagaaatgtattctaaagcacaagtatcattgtatctgcgatgagatgtgcgga
acgatccggacagatttgtataagtatgcaactaaagctgaagaaaaactgtaaagaaataactg
ataaggaatttgacaagaaaatgaaggagctcgccgcggtcatgagcgaccctgacctggaa
actgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaagggcaagtcgctgttta
ccaggatgtatactgcgggttgacgggaccgacaaagtccttatcaccaagccaataaggggagtta
gagtcgctactacgtgtagtggctttgacaccacccctttatgtttaagaacttggtcgtaggca
tatcctcatactctaccaactggggccgacgaaaaccgtgttaacggctcgtaacatagggcc
atgcagctctgacgttatggagcgggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagta
tgaaaccatccaacaatgtttctattctctgttggtcgaccatctaccacgagaagaggggac
ttactgaggagctggcacctgcgctgttatttcaacttacgtggcaagcaaaattacacatg
tcggtgtgagactatagttagttgcgcagcgggtacgtcgttaaaagaaatgactatcgtccag
cgctgtatgggaagccttcaggctatgtctacgatgcacgcgagggatctctgtgtgc
aaagtgcagacacattgaacggggagaggggtctcttttcccggtgtgcacgtatgtgccagc
tacattgtgtgaccaaataactggcctactggcaacagatgtcagtgccgacgacgcgcaaa
aactgctggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcgaccacagagaaaaccaat
accatgaaaaattaccttttgcggtagtggcccaggcatttgcgtaggtgggcaagggaata
taaggaaagtcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtagtactgagggt
gttgttgggtcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggtatcccaaac
atcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaaacacatt
ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
tcattaccgcccaggagcgtacaagaagctaaagtcgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgt
gaagccgaggagtgtgcgcgcagctctaccacctttgggcagctgatgttgaggagcccatct
ggaagccgatgtagacttgatgtttacaagaggtggggccggctcagtgagagacacctcgtg
gcttgataaaaggttaccagctacgctggcgaggacaagatcggtctctacgctgtgctttct
ccgcaggtgtactcaagagtgaaaaattatcttgcataccacctctcgctgaacaagtcata
agtataaacacactctggccgaaaaaggcggttatgccgtggaaccataccatggtaaagtag
tggtgccagaggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctgagtgaaggtgccacc
attgtgtacaacgaacgtgagttcgttaaacaggtagacctgcaccatatgtccacacatggagg
agcgctgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcgcaat
acctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgctcaagaaagaactagtcactgggctagggctc
acaggcgagctggtggatctctcccttccattgaattcgctacgagagctgagaacacgacc
agccgctcttaccagtaaccaacctaggggtgtatggcgctggcaggatcaggcaagctcg
gcatcattaaaagcgcagtcaccaaataaagatctagtgtgagcgccaagaaagaaaactgt
gcagaaattataaggggacgtcaagaaaaatgaaagggttgacgtcaatgccagaactgtgga
ctcagtgctcttgaatggatgcaaacaccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttg
cttgtcatgcaggtactctcagagcgctcatagccattataagacctaaaaaggcgagtgctc
tgccggggtacccaacagtcgcggttttttaacatgatgtgctgaaagtcatttttaacca
cgagatttgacacaagctctccacaaaagcatctcgcgcttgcaactaaatctgtgactt
cggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacacgcaatccgaaagagactaag
attgtgattgacactaccggcagtaaccaaacctaagcaggacgatctcattctcacttggtt
cagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctg
cctctcaagggtcgtaccgcgttaaaaggtgtgaatgcgctcggtaacaggtgaatgaaaatcct
ctgtacgcaccctcctcagaactgtgaacgtcctactgaccgcagcgaggaccgactcgt
gtggaaaacactagccggcgaccatggataaaaacactgactgccaaagtaccttggaatt
tcactgccacgatagaggagtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgag
agaccgaccctaccgacgtcttcagaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagt
gccggtgctgaagaccgctggcatagacatgaccactgaacaatggaacactgtggattatt
ttgaacggacaagactcactcagcagagatagattgaaccaactatcgtagggtctctt
ggactcgatctggactcgggtctattttctgcacccactgttcggtatcattaggaataa
tcactgggataaactcccgctcgccctaacatgtacgggctgaataaagaagtggtccgctcagc
tctctcgagggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatgacatgaac
actggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaaccttagtacctgtaaacagaagactgcc
taatgcttttagtctcctcaccataatgaacacccacagagtgacttttctcattcgtcagca
aattgaagggcagaactgctctggttcggggaaaagtgtcgctcccgagcaaaatgggt
gactggtgtgcagaccggcctgaggctaccttcagagctcggtggatttaggcatccag

tgatgtgccccaaatatgacataatatttggtaatgtgaggaccccatataaataccatcact
 atcagcagtgatgaagaccatgccattaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcat
 ctgaatcccggcggaacctgtgtcagcataggttatgggtacgctgacagggccagcgaaag
 catcattggtgctatagcgcggcagttcaagttttcccggtatgcaaaccgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgacgcaagggcccgtagcacaaat
 ccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatcacaggttccagactccacgaagccgg
 atgtgcacccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaaggagtatta
 taaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgaggagcgctgtataagaaa
 tccccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaagggtgc
 agctaaacatatcattcatgccgtaggaccacaaacttcaacaaagtttcggaggttgaagggtg
 acaaacagttggcagaggcttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataaacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttgtccaccggcatctttccgggaacaaagatcgactaaccca
 atcattgaaccatttgtgacagctttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtgcagaacctgatgcagagctggtaggggtgcatcc
 gaagagttctttggctggaaggaagggtacagcacaaagcgatggcaaaactttctcatatt
 tgggaagggaaccaagtttcaccagggcgccaaggatatagcagaaattaatgccatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatatcctcggagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgctcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcacgctgccttgc
 tgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgccctaaaagcctcacgtccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattggcgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatcca
 atctctcatgcatccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacaccctggaggagc
 tagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttacttcgcaaagagtatggagt
 ttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagatttcaggaaccctccacatcccgcctcg
 cgcacaagaacaccgctcacttgacccagcagggcctgctcgagagggatcacgggagaaac
 cgtgggatacgcgggttacacacaatagcgagggcttcttgcctatgcaaagttactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcgttccctgtgtgcaggtacatcccgccaccataaactcgaga
 accagcctgggtctccaaccgcccaggcgtaaatagggtgattacaagagaggagtttgaggc
 gttcgtagcacacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatcttttccctccgacaccg
 gtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtggtgttgag
 aggaccgaattggagatttctgatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaagggtgg
 agaacatgaaagccataaacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggca
 gaaggaaaagtggagtgcacgaacctgcacacctgttcttctgtattcatctagtgtgaa
 ccgtgccttttcaagccccaaaggtcgagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaact
 ttccgactgtggcttcttactgtattattccagagtagcatgcctatttggaacatgggtgac
 ggagcttcatgctgcttagacactgccagtttttgccctgcaaagctgcgcagctttccaaa
 gaaacactcctatttggaaccacaaatcagatcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaattgcaatgtcacgcaaatgagagaattg
 cccgtattggattcggcgggcctttaatgtggaatgcttcaagaaatatgcgtgtaataatga
 atattgggaaacgttttaagaaaaccccatcaggttactgaagaaaacgtggtaaatata
 ttaccaaattaaaaggaccaaaagctgctgctctttttgcaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataaccaatggacaggtttgtaatggacttaagagagacgtgaaagtgactcc
 aggaacaaaacatactgaagaacggcccaagggtacaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcgggtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatgtcggtggaagactttgacgctattatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaacctgacatcgcgctgctttgataaaaagtgaggacg
 acgccatggctctgaccgcgttaatgattctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgagcgggctttcggcgaaatttcatcaatacatttgccactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttccctcacactgtttgtgaacacagtcatta
 acattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacgggtaaccggatcaccatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtcaaatcggacaaattaatggcagacaggtgcgc
 cacctgggtgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggcgagaaagcgccctatt

tctgtggagggtttatTTTTgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccc
 ctaaaaaggctgttttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggcatttgcattgaagagtcaaacacgctggaaccgagtggtattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgttaggaacttccatcatagttatggccatgact
 actctagctagcagtggttaaatcattcagctacctgagagggggccctataactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagctctagtcgacgccaccatgaggcctggcctgccctcc
 tacctgatcatcctggcctgtgctgttccagccacctgctgtccagcagatacggcgccga
 ggccgtgagcagacccctggacaaggctttccacctgctgctgaacacctacggcagaccca
 tccgggtttctgcggggagaacaccacccagtgacctaacaacagcagcctgcggaacagcacc
 gtctgagagagaacgccatcagcttcaactttttccagagctacaaccagtaactacgtgtt
 ccacatgccagatgctgtttgcccggccctctggccgagcagttcctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataaccagcagcggctgaatacctacgccctggtgtccaaggac
 ctggccagctaccggctccttttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgagcagcc
 taccacctgccccctcccatcgacctgagcatccccacgtgtggatgcctccccagacca
 cccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagaccccaacttcaaccag
 acctgcatectgttccgacggccacgacctgctgttttagcaccgtgacccctgcctgcacca
 gggtctctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacctgaccgaggatttctctcg
 tggctaccctgttccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttccggccacctgccaga
 gtgctgttcaagggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcgagaccgagaagcacga
 gctgctggtgctggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggacccccgact
 tccctggacgcgccttggaacttcaactacctggacctgagcgcctgctgagaacacgcttc
 cacagatacgcctggacgtgctgaagtcggacgggtgccagatgctcgatcggcgacacct
 ggagatggccttcgcctatgccctcgccctgttccgctgctgccagacaggaaggaggtggcg
 cccaggtgtcagtgccagagccctggatagacagggccgcctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgctgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtacccccacagccgt
 ggatctggccaagagggccctgtggaccccccaaccagatcacccagatcacaaagcctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggcctcgaga
 cagatcgccgacttcgcctgaagctgcacaagaccatctggccagcttctcgagcgctt
 cgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctgggtccacagcatgctgggtgcataccaccg
 agcggcgaggatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggccccacctcaccacagctacctgagcgacctgtacacccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaaacgctgaccagactgttccccgagtgccacctgct
 ctgctacagtgctgcgcctgtccatcctgtccaccatgcagccagcaccctggaaacc
 tccccgacctgttctgctgccccctgggcgagagctttagcgccctgacctgttccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagtaacctgatcaagggcatcagctaccccgctgtccacca
 cagtcgtgggcccagagcctgatcatcacccagaccgacagccagaccaagtgcgagctgacc
 cggaaacatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgc
 tttctgtcagcttgcctgctggaatacagcagataccagggcgctgatcaacatcctgtaca
 tgcacgacagcagcagctgctgttccgctggacccctacaacgaggtggtggtgtccagc
 ccccgacccactacctgatgctgctgaagaacggcaccgtgctggaagtgaccgacgtggt
 ggtggacgccaccgacagcagactgctgatgatgagcgtgtacgccctgagcgccatcatcg
 gcatctacctgctgtaccggatgctgaaaacctgctgataatctagacggcgcgccacca
 gcggcgcctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagctctagtcgacgcc
 accatgtgcagaaggcccgactgcggcttcagcttcagccctggacccgtgatcctgctgtg
 gtgctgctgctgctgcttctcgtgtcctctgcgcgcctgtctgtggccctacagccgcg
 agaaggtgccagccgagtgccccgagctgaccagaagatgctgctggcgaggtgttcgag
 ggcgacaagtacgagagctggctgcggccctgggtcaacgtgaccggcagagatggccct
 gagccagctgatccggtacagacccgtgacccccgagggccgccaatagcgtgctgctggacg
 aggccttccgtgataacctggccctgctgtacaacaaccccgaccagctgagagccctgctg
 acctgctgtccagcgacaccgccccagatggatgacctgatgcggggctacagcgagtgt
 tggagatggcagccctgcctgtacacctgcgtggacgacctgtgcagaggctacgacctga
 ccagactgagctacggcgggtccatcttcacagagcagctgctgggcttcgagctggtgcc
 cccagcctgttcaacgtggtggtggccatccggaacgagggccaccagaaccaacagacccgt
 gcggctgctgtgtctacagccgctgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtaca
 acgcccgtgaaagagtctgctcctccggcaccagctggatccccctgctgagacacctggac
 aagtactacgcggcctgccccagagctgaagcagaccagagtgaacctgccccccacag
 cagatatggccctcaggccgtggacgccagatgataatctagacggcgcgccacccaatcg
 atgtacttccgaggaactcacgtgcataatgcacaggtgggtacattagatccccgcttac

cgcgggcaatatagcaacactaaaaactcgatgtacttccgaggaagcgcagtgacataatgc
 tgcgcagtggtgccacataaccactatattaaccatttatctagcggacgcaaaaaactcaa
 tgtattttctgaggaagcgtgggtgcataatgccacgcagcgtctgcataactttttattatttc
 ttttattaatcaacaaaattttgtttttaacatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctcctcgcgggtccgacctgggcatccg
 aaggaggacgcacgtccactcggatggctaaggaggagaccacgagctcctgtttaaccagc
 tccaattcgcctatagtgagtcgtattacgcgcgtcactggcgcgtcttttacaacgtcg
 tgactgggaaaaccctggcggttaccacacttaatcgcccttgacgacacatccccctttcgcca
 gctggcgtaatagcgaagaggcccgacccgatcgcccttcccaacagttgcgacgctgaat
 ggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcatthaagcgcggcggtgtggtgggttacgcgcag
 cgtgaccgctacacttggcagcgccttagcgcgcgtccttttcgctttcttcccttcccttc
 tcgccacgttcgcgcggttttccccgtcaagctctaaatcggggggtcccttttagggttccga
 ttttagtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattaggggtgatgggtcacgtagtg
 gccactcgccttatagacgggtttttcgcccttttgacggttgagtcacggtctttaatagtg
 gactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcgggtctattcttttgatttataa
 gggattttgcccatttccggcctattgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgc
 gaattttaacaaaatattaacgcttacatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcgg
 aaccctctattgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataac
 cctgataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtc
 gcccttatcccttttttgcggcattttgccttccctgtttttgctcaccagaaacgctgggt
 gaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggttacatcgaactggatctca
 acagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcactttt
 aaagtctgtctatgtggcgcggtattatcccgatattgacgcggggcaagagcaactcgggtcg
 ccgcatacactattctcagaatgacttgggtgagtagtaccagtcacagaaaagcatctta
 cggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtataacactgcg
 gccaaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaacgcgttttttgcaaacat
 gggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataaccaaacg
 acgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaacatttaactggc
 gaactacttactctagcttccccggcaacaatttaataagactggatggaggcggaagtgc
 aggaccacttctgcgctcggcccttccgggtgggtggtttattgctgataaatctggagccg
 gtgagcgtgggtctcgcgggtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatc
 gtagttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctga
 gataggtgctcactgattaaagcattggtaactgtcagaccaagttaactcatatatacttt
 agattgatttaaaacttcattttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataat
 ctcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaa
 gatcaaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaattctgctgcttgcaaacaaaaa
 aaccaccgctaccagcgggtgggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttttccgaag
 gtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttagg
 ccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgcctctgctaatacctgttaccag
 tggctgctgccagtgggcgaataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccg
 gataaggcgcagcgggtcgggctgaacggggggttcgtgcacacagcccagcttgagcgaac
 gacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaag
 ggagaaaaggcggacaggtatccggtaagcggcagggtcggaacaggagagcgcacgaggag
 ctccagggggaaacgcctgggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttga
 gcgtcgatttttgtgatgctcgtcagggggcgaggcctatggaaaaacgccagcaacgcgg
 cctttttacgggttccgtggccttttgcgtggccttttgcctcacatgttctttcctgcgttatcc
 cctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgagctgataccgctcgcgcagccg
 aacgaccgagcgcagcagtgagtgagcgagggaagcgggaagagcgcccaataacgcaaaccgc
 ctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcagcagaggtttcccgactggaaa
 gcgggcagtgagcgaacgcgaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccacaggcttt
 acactttatgctcccggtcgtatgttggtggaattgtgagcgggataacaatttcacacag
 gaaacagctatgacctgattacgccaagcgcgcaatttaaccctcactaaagggaacaaaag
 ctgggtaccggcgcca

Vector gH sol-SGP gL-SGP gO modificado por pVCR

cgcgtcggctacaattaataacataaccttatgtatcatacacatacgatttaggtgacacta
tagatggcgccgcgatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagtccac
gttgacatcgaggaagacagcccatttcctcagagccttgcagcggagcttcccgcagtttga

ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcggttttcgcatctgg
cttcaaaactgatcgaaacggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcg
cccggccgcagaatgtattctaagcacaagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcgga
agatccggacagattgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaactgtaaggaaataactg
ataaggaattggacaagaaaaatgaaggagctcgccgcgctcatgagcgacctgacctggaa
actgagactatgtgcctccacgacgacgagctcgtgtcgtacgaagggaagtcgctgttta
ccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagctctctatcaccaagccaataaggaggtta
gagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctggagca
tatccatcatactctaccaactggcgccgacgaaaccgtgttaacggctcgtaacataggcct
atgcagctctgacgttatggagcggtcacgttagagggtatgtccattcttagaaagaagtatt
tgaaaccatccaacaatgttctattctctgttggctcgacctctaccacgagaagaggagac
ttactgaggagctggcacctgcccgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatg
tcggtgtgagactatagttagttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacg
gctgtatgggaagccttcaggctatgctgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgtctgc
aaagtgcagacacattgaacggggagaggggtctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagc
tacattgtgtgaccaaatagactggcatactggcaacagatgtcagtgccgacgacgcgcaaa
aactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcgaccacgagaaacaccaat
accatgaaaaaattaccttttgcccgtagtggcccaggcatttgcaggtgggcaagggaata
taagggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtcaggggt
gttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccgatacccaaacc
atcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaaacacatt
ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
tcattaccgcccaggacgtacaagaagctaagtgccgagccgatgaggctaaggaggtgcgt
gaagccgaggagttgcgcgcagctctaccaccttggcagctgatgttagggagccacctct
ggaagccgatgtagacttgatgttacaagaggctggggccggctcagtgagagacacctcgtg
gcttgataaaaggttaccagctacgtggcgaggacaagatcggtcttacgctgtgctttct
ccgagggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttgcacccacctctcgtgaacaagtcac
agtataaacacactctggccgaaaaaggcggttatgccgtggaaccataacctggtaaagtag
tggtgcccagaggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctgagtgaagtgccacc
attgtgtacaacgaacgtgagttcgttaaacaggtacctgcaccatattgccacacatggagg
agcgctgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcagcagcggaat
acctgtacgacatcgacaggaaacagtgctgcaagaaagaactagtcactgggctagggtc
acaggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgcctacgagagctctgagaacacgacc
agccgctccttaccaagtaccaaccatagggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctg
gcatcattaaaagcgagtcaccaaaaaagatctagtgtgagcgccaagaaagaaaactgtg
cgagaaattataaggggagctcaagaaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagagcttggga
ctcagtgctcttgaatggatgcaaacacccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttg
cttgtcatgcaggtactctcagagcgctcatagccattataagacctaaaaaggcagtgctc
tgccggggatcccaaacagtgccgttttttaacatgatgtgcctgaaagtgcattttaacca
cgagatttgacacaaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttgactaaatctgtgactt
cggctcgtctcaacctgttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccgaaagagactaag
attgtgattgacactaccggcagtaacaaacctaaagcaggacgatctcattctcacttgttt
cagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaataatgacggcagctg
cctctcaagggtgacctgaaaggtgtgtatgccgttcggtacaagggtgaatgaaaatcct
ctgtacgcacccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcacgt
gtgaaaaacactagccggcgacccatggataaaaaacactgactgccaagtacctgggaatt
tcaactgccagatagaggagtggaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgag
agaccggacctaccgacgtcttccagaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagt
gccggtgctgaagaccgctggcatagacatgaccactgaacaatggaacactgtggattatt
tgaaacggacaaagctcactcagcagagatagattgaaccaactatgcgtgaggttcttt
ggactcgatctggactccggtctattttctgcacccactgttccgttatccattaggaataa
tcactgggataactccccgtcgccataacatgtacgggctgaataaagaagtggctccgtcagc
tctctcgagggtacccacaactgcctcgggcagttgccactggaagagctcatgacatgaac
actgggtacactgcgcaattatgatccgcgataaacctagtacctgtaaacagaagactgcc
tcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgacttttcttctcgtcagca
aatgaaaggcagaactgtcctgggtggctcggggaaaagtgtccgtcccaggcaaaatgggt
gactgggtgtcagaccggcctgaggctaccttcagagctcggctggatttaggcaccccagg
tgatgtgcccaaatatgacataatatttgttaattgtgaggaccccatataaataccatcact

atcagcagtggtgaagaccatgccattaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcat
 ctgaatccccggcggaacctgtgtcagcataggttatggttacgctgacagggccagcgaaag
 catcattgggtgctatagcgcggcagttcaagttttccgggtatgcaaaccgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgatcgcaaggcccgtagcgacaat
 ccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatagaggttccagactccacgaagcggg
 atgtgcacccctcatatcatgtggtgagggggatattgccacggccaccgaaggagtgatta
 taaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgaggagcgtgtataagaaa
 ttcccgaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaaggtgc
 agctaacaatcatcattcatgcccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaggtg
 acaaacagttggcagagggttatgagtcacatcgctaagattgtcaacgataacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttgtccaccggcatcttttcgggaacaaagatcgactaaccca
 atcattgaaccatttgcgtgacagctttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtgacagaacctgatgcagagctgggtgaggggtgcatcc
 gaagagttctttggctggaaggaagggtacagcacaagcgatggcaaaactttctcatatt
 tgggaagggaaccaagtttcaccaggcggccaaggatatagcagaaatlaatgccatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatatcctcggagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcagcgtgccttgc
 tgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgctaaaagcctcagctccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtataaatcactgggtgtgcagaagatcca
 atgctcccagcctatattgtttctcaccgaaagtgctgcgtatattcatccaaggaagtatc
 tcgtggaacaccaccggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagag
 gggacacctgaacaaccaccacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagcc
 gatcatcatcgaagaggaagaagaggatagcataagtttgcgtgcagatggccccgaccacc
 aggtgctgcaagtcgaggcagacattcacgggcccgcctctgtatctagctcatcctgggtcc
 attcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacaccctggaggggagc
 tagcgtgaccagcggggcaacgctcagccgagactaactcttacttcgcaaaagagtatggagt
 ttctgcgcgacccgtgcctgcgcctcgaacagtatcaggaaccctccacatcccgctccg
 cgcacaagaacacgcgtcacttgacccagcagggcctgctcgagagggatcacgggagaaac
 cgtgggatacgcgggttacacacaatagcgagggtctcttgctatgcaaagttactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcggtccctgtgtgcacgtacatcccgccaccataaaactcgaga
 accagcctgggtctccaaccgcgagggcgtaaataggggtgattacaagagaggagtttgaggc
 gttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatcttttccctccgacaccg
 gtcaagggtcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtggtgtggag
 aggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaagggtgg
 agaacatgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggca
 gaaggaaaagtgagtgctaccgaacctgcatcctgttcccttggattcatctagtgtgaa
 ccgtgccttttcaagccccaaaggtgcagtggaagcctgtaacgccatggtgaaagagaact
 ttccgactgtggcttcttactgtattattccagagtacgatgcctatttggacatgggtgac
 ggagcttcatgctgcttagacactgccagtttttgcctgcaaagctgcgcagctttccaaa
 gaaacactcctatttggaaaccacaatacgtatcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatgtcacgcaaatgagagaattg
 cccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaatagcgtgtaataatga
 atattgggaaacgtttaagaaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggtaaataca
 ttaccaaatataaaggacaaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataaccaatggacaggtttgtaattggaacttaagagagagcgtgaaagtgactcc
 aggaacaaaacataactgaagaacggcccaaggtagaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaaatgcgggtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatatgtcggctgaagactttgacgctattatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaaactgacatcgctcggttgataaaaagtgaggacg
 acgccatggctctgaccgcgttaattgatcttggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgaggcggctttcggcgaaatttcatcaatacatttgcccactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctcacactgtttgtgaacacagtcatta
 acattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatcaccatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtcaaatcggaacaaatlaatggcagacaggtgcgc
 cacctgggtgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgccttatt
 tctgtggagggtttatatttgtgtgactccgtgacccggcacagcgtgccgtgtggcagacccc

ctaaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggcatttgcattgaagagtcaaacacgctggaaccgagtggtattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgact
 actctagctagcagtggttaaatcattcagctacctgagagggggccctataactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagttctagtcgacgccaccatgaggcctggcctgccctcc
 tacctgatcatcctggccgtgtgctgttccagccacctgctgtccagcagatacggcgccga
 ggccgtgagcagagccctggacaaggctttccacctgctgtgtaaacacctacggcagacca
 tccgggtttctgcccggagaacaccacccagtgacactacaacagcagcctggcgaacagcacc
 gtgctgagagagaacgccatcagcttcaactttttccagagctacaaccagtagctacgtgtt
 ccacatgcccagatgctgtttgcccggccctctggccgagcagtttctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataccagcagcggctgaatacctacgccctgggtgtccaaggac
 ctggccagctaccggctccttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgagcagcc
 taccacgtgccccctcccatcgacctgagcatccccacgtgtggatgectccccagacca
 cccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagaccccaactcaaccag
 acctgcacctgttcgacggccacgacctgtgttttagcaccgtgacccccctgctgcacca
 gggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacctgaccgaggatttcttcg
 tgggtaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgtgatcttcggccacctgccaga
 gtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcccagaccgagaagcagca
 gctgctgggtgctgggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggacccccgact
 tccctggacggccgcccctggacttcaactacctggacctgagcgcctctgctgagaaacagctt
 cacagatacgcctggagcgtgctgaagtccggacgggtgccagatgctcgatcgccgggacgt
 ggagatggccttcgctatgcccctcgccctgttcgcccgtgccagacaggaaggctggcg
 cccaggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcccctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgctgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtacccccacagccgt
 ggatctggccaagagggccctgtggaccccccaaccagatcacccagatcaccaagcctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcacctgatccccagtgggccctgaga
 cagatcgccgacttcgcccgaagctgcacaagacccatctggccagctttctgagcgcctt
 cgccagggcaggaactgtacctgatgggcagcctgggtccacagcatgctgggtgcataccaccg
 agcggcgaggatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggccccacccctcaccacgagtagctgagcgcctgtacacccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgc
 ctgctacagtgctgcgcgcctgtccatcctgtccaccatgcagcccagcacccctggaaacc
 ttccccgacctgttctgctgcccctgggagagactttagcgcctgaccgtgtccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagtagctgatcaagggtcagctaccccggtgtccacca
 cagtcctgggagagcctgatcatcaccagaccgacagccagaccaagtgagagctgacc
 cggaaatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgc
 tttctgtcagctgtcccctgctggaatacagcagataccagggcgctgatcaacatcatgtaca
 tgcacgacagcagcagcgtgctgttcgcccctggacccctacaacagaggtgggtggtgtccagc
 ccccgacccactacctgatgctgctgaagaacggcacctgctggaagtgaccgacgtggt
 ggtggacgccaccgactgataatctagacggcgcccccacccagcggccgctataactctc
 tacggctaacctgaatggactacgacatagttctagtcgacgccaccatgtgcagaaggcccg
 actgcggttccagcttcagccctggacccgtgatcctgctgtggtgctgctgctgctgct
 atcgtgtcctctgcccgcgtgtctgtggccctacagccgcccagagaaggtgccagccgagtg
 ccccgagctgaccagaagatgctgctggcgaggtgttcgagggcgacaagtacgagagct
 ggctgcccggccctggtaacgtgaccggcagagatggccccctgagccagctgatccggtac
 agaccctgacccccgagggccccaatagcgtgctgctggacgagggccttccctggataccct
 ggccctgctgtacaacaaccccgaccagctgagagccctgctgacctgctgtccagcgaca
 ccgccccagatggatgaccgtgatgcgggctacagcagtggtggagatggcagccctgcc
 gtgtacacctgctggacgacctgtgcagaggctacgacctgaccagactgagctacggccg
 gtccatcttcacagagcagctgctgggttcgagctgggtgccccccagcctgttcaacgtgg
 tgggtggccatccggaacgagggccaccagaaccaacagagccgtgcccgtgctgtgtctaca
 gccgtgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtacaacgccgtgaaagagttctg
 cctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggacaagtactacgccggcctgc
 cccagagctgaagcagaccagagtgaaacctgcccggccacagcagatatggccctcaggcc
 gtggacggcagatgataatctagacggcgcccacccaatcgatctataactctctacggc
 taacctgaatggactacgacatagttctagtcgacgccaccatgggcaagaaagaaatgatca
 tgggtcaagggtcctcccaagatcatgctgctgattagcatcacctttctgctgctgtccctg
 atcaactgcaacgtgctgggtcaacagccggggcaccagaagatcctggccctacaccgtgct

gtcctaccggggcacaagagatcctgaagaagcagaaagaggacatcctgaagcggctgatga
 gcaccagcagcgacggctaccgggttcctgatgtaccccagccagcagaaattccacgccatc
 gtgatcagcatggacaagtccccaggactacatcctggccggacccatccggaacgacag
 catcaccacatgtggttcgactttctacagcaccagctgcggaagcccgccaaatacgtgt
 acagcgagtacaaccacaccgcccacaagatcaccctgaggcctcccccttgtggcaccgtg
 ccagcatgaactgcctgagcgagatgctgaacgtgtccaagcggaaacgacaccggcgagaa
 gggctgcggcaacttcaccaccttcaaccccatgttcttcaacgtgccccgggtggaacacca
 agctgtacatcggcagcaacaaagtgaacgtggacagccagaccatctactttctgggctg
 accgcccctgctgctgagatacggccagcggaaactgcacccggctccttctacctggtaacgc
 catgagccggaacctgttcggggtgcccagtaacacggaacggaacgtaagaacacca
 tgcggaagctgaagcggaaagcaggccctgggtcaaagagcagcccagaaagaagaagaag
 tcccagagcaccaccacccccctacctgagctacaccacctccaccgcttcaacgtgaccac
 caacgtgacctacagcgccacagccgctgaccagagtggccacaagcaccaccggctacc
 ggcccgcagcaactttatgaagtccatcatggccaccagctgagagatctggccacctgg
 gtgtacaccacctgcggtacagaaacgagcccttctgcaagcccagccggaacagaaacgc
 cgtgagcgagttcatgaagaatacccacgtgctgatcagaaacgagacacctacaccatct
 acggcaccctggacatgagcagcctgtactacaacgagacaatgagcgtggagaacgagaca
 gccagcgacaacaacgaaaccacccccacctccccagcaccgggtccagcggaccttcat
 cgacccccctgtgggactacctggacagcctgctgttctggacaagatccggaacttcagcc
 tgcagctgccgcctacggcaatctgacccccctgagcacagaaggggcgccaacctgagc
 acctgaacagcctgtggtggtggagccagtataatctagacggcgcgccccaccaccgcg
 ggcaatatagcaacactaaaaactcgatgtacttccgaggaagcgcagtgataatgctgcg
 cagtgttggcacataaccactatattaaccatttatctagcggacgcaaaaactcaatgta
 tttctgaggaagcgtggtgcataatgccacgcagcgtctgcataactttttattatttttt
 attaatcaacaaaaattttgtttttaacatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccgaagg
 aggacgcagctccactcggatggctaaggagagccacgagctcctgtttaaacagctcca
 attcgccctatagtgagtcgtattacgcgcgtcactggcgctgttttacaacgctcgtgac
 tgggaaaacctggcggttaccacacttaatgccttgcagcacatcccccttccgagctg
 gcgtaatagcgaagaggcccgacccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcg
 aatgggacgcgcctgtagcggcgcatataagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtg
 accgctacacttgccagcgcctagcgcgcgtccttctcgtttcttcccttcccttctcgc
 caggttcgcgggtttccccgctcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccgattta
 gtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattaggggtgatggttcacgtagtggcca
 tcgcccctgatagacgggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttcttttaagtggact
 ctgtttccaaactggaacaacactcaacctatctcggtctattcttttgattataaggga
 ttttgccgatttccgctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaat
 ttaacaaaaatataacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacc
 cctatttgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctg
 ataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgccc
 ttattcccttttttgcgcatttttgccttctgtttttgctcaccagaaacgctgggtgaaa
 gtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggttacatcgaactggatctcaacag
 cggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttttaag
 ttctgctatgtggcgcggtattatcccgatttgacgcggggcaagagcaactcggctcgccgc
 atacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatcttacgga
 tggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtataacactgcggcca
 acttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcaaacatgggg
 gatcatgtaactcgcttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacga
 gcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaactattaactggcgaac
 tacttactctagcttcccggcaacaattaatagactggatggaggcggataaagtgtcagga
 ccacttctgcgctcgcccttccggctggctggtttattgctgataaatctggagccgggtga
 gcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtag
 ttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgtgagata
 ggtgcctcactgattagcatttggttaactgtcagaccaagtttactcatatatactttagat
 tgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataatctca
 tgaccaaaatcccttaacgtgagttttcggtccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatc
 aaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaacaaaaaaacc
 accgctaccagcgggtggtttggttgccggatcaagagctaccaactcttttccgaaggtaa

ctggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccac
 cacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaactcctgttaccagtggc
 tgctgccagtgggcgataagtcgtgtcttaccgggttgactcaagacgatagttaccggata
 aggcgcagcggctcgggctgaacggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacc
 tacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcggcacgcttcccgaaggag
 aaaggcggacaggtatccggttaagcggcagggctcggaacaggagagcgcacgagggagcttc
 cagggggaaacgcctggtatctttatagtctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgt
 cgatttttgtgatgctcgtcaggggggaggagcctatggaaaaacggcagcaacgcggcctt
 ttacgggttctggccttttctgctggccttttgcacatgttcttctcgtgtatccccctg
 attctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgtgagctgataccgctcgccgcagccgaacg
 accgagcgcagcaggtcagtgagcggaggaagcgggaagagcggccaatacgcgaacccgctct
 ccccgcgcttgccgattcattaatgcagctggcagcagaggtttcccgactggaaagcgg
 gcagtgagcgcgaacgaattaatgtgagttagctcactcatttaggcaccccaggtttacac
 ttatgctcccggctcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaa
 cagctatgaccatgattacgccaagcgcgaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgg
 gtaccggcgcca

Vector gH sol-SGP gL-SGP gO modificado por pVCR

cgctcggtacaattaatacataaccttatgtatcacacatacgtatttaggtgacacta
 tagatgggcgccgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcac
 gttgacatcgaggaagacagcccatttctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttga
 ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcgttttcgcatctgg
 cttcaaaactgatcgaaacggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcg
 cccgcccgcagaatgtattctaagcacaagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcgga
 agatccggacagattgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaactgtaaggaaataactg
 ataaggaaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgccgctcatgagcgaccctgacctggaa
 actgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaagggaagtcgctgttta
 ccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtcctatcaccaagccaataaggaggtta
 gagtcgctactggataggttttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctggagca
 tatccatcatactctaccaactgggcccgcagaaacggtgttaacggctcgtaacataggcct
 atgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagaggatgtccattcttagaaagaagtatt
 tgaaccatccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagaggac
 ttagtgaggagctggcacctgcccgtctgtatttacttacgtggcaagcaaaattacacatg
 tcggtgtgagactatagttagttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcag
 gcctgtatgggaagccttcaggctatgctgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgc
 aaagtgcagacacattgaacggggagaggggtctcttttcccgtgtgcagctatgtgccagc
 tacattgtgtgaccaaataactggcactggaacacagatgtcagtcggagcagcgcgaaa
 aactgctggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcgacccagagaaacaccaat
 accatgaaaaattaccttttggccgtagtggccaggtatttgcctaggtgggcaaggaata
 taagggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtcaggggt
 gttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcgggataccacaaacc
 atcatcaaagtgaacagcgttttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaaacatt
 ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
 tcattaccgcccagggacgtacaagaagctaagtgccgagccgataggctaaggaggtgcgt
 gaagccgaggagttgcgcgagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagccactct
 ggaagccgatgtgacttgatgttacaagaggctggggccggctcagtgagacacctcgtg
 gcttgataaagggttaccagctacgtggcgaggacaagatcggtcttacgctgtgctttct
 ccgaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttgcatccaccctctcgtgaacaagtc
 agtgataacacactctggccgaaaaggcggttatgccgtggaaccataacctggtaagtag
 tgggtgccagaggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctgagtgaagtgccacc
 attgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccacacatggagg
 agcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcagcagcagcggcgaat
 acctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggtc
 acaggcgagctgggtggatcctccctccatgaattcgccctacgagagctctgagaacacgacc
 agccgctccttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagctc
 gcatcattaaaagcgcagtcaccaaaaaagatctagtggtagcgccaagaaagaaaactgt
 gcagaaattataaggacgtcaagaaaatgaaagggtggagcgtcaatgccagaactgtgga
 ctgagtgctcttgaatggatgcaaacaccccgtagagaccctgtatattgacgaagctttg

cttgtcatgcaggtactctcagagcgctcatagccattataagacctaanaagggcagtgctc
 tgccgggatcccaaacagtgccggttttttaacatgatgtgcctgaaagtgcattttaacca
 cgagatttgcacacaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttgactaaatctgtgactt
 cggtcgtctcaacctgtttttacgacaaaaaatgagaacgacgaatccgaaagagactaag
 attgtgattgacactaccggcagtaaccaaacctaagcaggacgatctcattctcacttggtt
 cagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctg
 cctctcaagggctgacccgtaaggtgtgtatgcccgttcggtacaaggtgaatgaaaatcct
 ctgtacgcacccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcacgt
 gtgaaaaacactagccggcgacccatggataaaaaacactgactgccaagtaccctgggaatt
 tcaactgccagatagaggagtggaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagg
 agaccggaccctaccgacgtcttccagaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagt
 gccggtgctgaagaccgctggcatagacatgaccactgaacaatggaacactgtggattatt
 ttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagattgaaccaactatgcgtgaggttcttt
 ggactcgatctggactccggtctattttctgcacccactgttccgttatccattaggaataa
 tcaactgggataactccccgtcgcttaacatgtacgggctgaataaagaagtggctcgtcagc
 tctctcgaggtaccacaaactgctcgggcagtgccactggaagagtcctatgacatgaac
 actggtacactgccaattatgatccgagcataaacctagtacctgtaaacagaagactgcc
 tcatgcttttagtctctccaccataatgaacacccacagagtacttttcttctcgtcagca
 aattgaagggcagaactgtcctgggtggcggggaaaagtgtccgtcccaggcaaaatgggt
 gactgggtgtcagaccggcctgaggtaccttcagagctcggtggatttaggcacccagg
 tgatgtgcccataatgacataatattgttaatgtgaggaccccatataaataccatcact
 atcagcagtggtgaagaccatgccattaaagcttagcatgttgaccaagaaggttctgtcgtc
 ctgaatcccgccggaacctgtgtcagcataggttatgggtacgctgacagggccagcgaag
 catcattgggtgctatagcgccgagttcaagtttcccggtatgcaaacgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgatcgcaaggcccgtagcacaat
 ccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccagactccacgaagccg
 atgtgcacccctcatatcatgtggtgagggggatattgccacggccaccgaaggagtatta
 taaatgctgtaacagcaaggacaacctggcgagggggtgtgcggagcgctgtataagaaa
 tccccgaaagcttcgatttacagccgatcgaaagtaggaaaagcgagctgtcaaaggtgc
 agctaaacatatcattcatgcccgtaggaccaaacttcaacaaagtctcgagggtgaagggtg
 acaaacagttggcagaggcttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttgtccacccggcatctttccgggaacaaagatcgactaaccca
 atcattgaaccatttgcgtgacagcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtgacagaacctgatgcagagctggtgagggtgcaccc
 gaagagttctttggctggaagggaagggtacagcacaagcgatggcaaaccttctcatatt
 tgggaagggaaccaagtttaccaggcgcccaaggatatagcagaaatattgcatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatctcctcgagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcagctgccttgct
 tgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgccataaagcctcacgtccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattgcccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatcca
 atgctcccagcctatattgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatc
 tcgtggaaacaccaccggtagacgagactccggagccatcgccagagaaccaatccacagag
 gggacacctgaacaaccaccacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagcc
 gatcatcatcgaagaggaagaagaggatagcataagtttgctgtcagatggcccagaccacc
 aggtgctgcaagtcgaggcagacattcacgggcccgcctctgtatctagctcatcctgggtcc
 attcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacaccctggaggagc
 tagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttacttcgcaaagagtatggagt
 ttctggcgccagccggtgctgcccctcgaacagtatcaggaaccctccacatcccgcctccg
 cgcacaagaacacccgtcacttgacccagcagggcctgctcgagagggtacacgggagaaac
 cgtgggatacgcggttacacacaatagcgagggtctctgtgtatgcaaagttactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcgttccctgtgtgcacgtacatcccggccaccataaactcgaga
 accagcctggtctccaacccggcaggcgtaaatagggtgattacaagagaggagtttgaggc
 gttcgtagcacacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatctttctccgacaccg
 gtcaagggtcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtggtgttgagg
 aggaccgaattggagatttctgtatgccccgcgctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatccacacctgctaacagaagcagataccagtcagggaagggtg
 agaacatgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggca

gaagggaaagtggagtgctacccaacccctgcatcctgttcctttgtattcatctagtgtgaa
 ccgtgccttttcaagccccaaggtgcagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaact
 ttccgactgtggcttcttactgtattatccagagtagcatgcctatttggacatgggtgac
 ggagcttcatgtctgttagacactgccagtttttgcctgcaaagctgcgcagctttccaaa
 gaaacactcctatttggaaaccacaatacgcagtcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaaagaaattgcaatgtcacgcaaatgagagaattg
 cccgtattggattcggcggcctttaaattgtggaatgcttcaagaaatatgcgtgtaataatga
 atattgggaaacgtttaaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggtaattaca
 ttaccaaataaaaggacccaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaaagagagacgtgaaagtgcactcc
 aggaacaaaacatactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctggtaggagattaaatgcggtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatattgcggctgaagactttgacgctattatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaactgcacatcgctcggttgataaaaagtgaggacg
 acgcccattgctctgaccgcttaattgattctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgagggcgttctggcgaaatttcatcaatacatttgcctactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctcacactgtttgtgaacacagtcatta
 acattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatcacctatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtcaaatcggacaaattaatggcagacaggtgcgc
 cactggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggcgagaagcgccttatt
 tctgtggaggggttattttgtgtgactccgtgacccgacacagcgtgcccgtgtggcagacccc
 ctaaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggcattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggttattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgact
 actctagctagcagtggttaaatcattcagctacctgagagggggccctataactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgccaccatgaggcctggcctgccctcc
 tacctgatcatcctggcgtgtgctgttgcagccactgctgtccagcagatcagcgcgcga
 ggccgtgagcagacccctggacaaggttccacctgctgctgaacacctacggcagaccca
 tccgggttctgcgggagaaacaccaccagtgacctaacaacagcagcctgcggaacagcacc
 gtctgtgagagagaacgccatcagcttcaacttttccagagctacaaccagtagctacgtgtt
 ccacatgccagatgcctgtttgcggccctctggccgagcagttcctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataccagcagcggctgaataacctacgcctggtgtccaaggac
 ctggcagctaccggtcctttagccagcagctcaaggctcaggtatgcctcggcgagcagcc
 taccacgtgccccctcccatcgacctgagcatccccacgtgtggatgcctccccagacca
 cccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagacccacttcaaccag
 acctgcactcctgttcgacggccacgacctgctgtttagcacctgacccccctgctgcacca
 gggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacctgaccgaggatttctctcg
 tggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttcggccacctgccaga
 gtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcacga
 gctgctggtgctgggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggaccctgact
 tcttgacgcccgtcctggacttcaactacctggacctgagcgcctgctgagaaacagcttc
 cacagatacgcctggacgtgctgaagtccggacggtgccagatgctcgatcggcggacgct
 ggagatggccttcgcctatgcctcgcctgttcgcccgtgccagacaggaagaggtggcg
 ccaggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcccctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgctgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtaccccacagcctg
 gcatctggccaagaggccctgtggaccccccaaccagatcacccacatcacaaacctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcacctgatccccagtgggccctgaga
 cagatcgccgacttcgcctgaagctgcacaagacccatctggccagcttctgagcgcctt
 cgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctggtccacagcatgctggtgcataaccacg
 agcggcgggagatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggccaccctcaccacagtagctgagcagcctgtacacccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgc
 ctgctacagtgcctgccgcctgtccatcctgtccaccatgcagcccagcaccctggaaacc
 tccccgacctgttctgctgccccctgggcgagagctttagcgcctgaccgtgtccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagtagctgatcaagggtcatcagctaccccggtgtccacca
 cagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagccagaccaagtgcgagctgacc
 cggacatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgc
 tttctgtcagctcgcctgctggaatacagacgataccaggcgtgatcaacatcatgtaca

tgcacgacagcagcagcagctgctgttctgcecttgaccctacaaacgaggtggtgctgcagc
ccccggaccactactctgatgctgctgaagaacggcaccgtgctggaagtgcacgagctggt
ggtggacgccaccgacagcagactgctgatgatgagcgtgtacgccctgagcgccatcatcg
gcatctacctgctgtaccggatgctgaaaacctgctgataatctagacggcgcgccacca
gcggccgctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgcc
accatgtgcagaaggccgactgcggttccagcttcagccctggaccctgatcctgctgtg
gtgctgctgctgctgcttctgcttctgcccgcgtgtctgtggccctacagccgcgcg
agaaggtgcccagcgagtgccccgagctgaccagaagatgctgtctggcgaggtgttcgag
ggcgacaagtacgagagctggtcgcgccctggccaacgtgacggcgagagatggccct
gagccagctgatccggtacagaccctgacccccgaggccccaatagcgtgctgtggac
aggccttctggataccctggccctgctgtacaacaacccccgaccagctgagagcctgctg
accctgctgtccagcgacaccgccccagatggatgaccgtgatgcggggctacagcgagt
tggagatggcagccctgccgtgtacacctgctggacgacctgtgcagagggctacgacctga
ccagactgagctacggccggtccatcttcacagagcacgtgctgggttcgagctggtgcc
cccagcctgttcaacgtggtggtggccatccggaacgaggccaccagaaccaacagagccgt
gcggctgctgtgtgtacagccctgacccctgagggcatcacactgttctacggcctgtaca
acgcgctgaagaggttctgctctcgccaccagctggatccccctgtgagacacctggac
aagtactacgcccgcctgccccagagctgaagcagaccagagtgaaacctgcccgcaccag
cagatatggccctcaggccgtggacgccagatgataatctagacggcgcgccaccaatcg
atctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgccaccatg
ggcaagaaagaaatgatcatggtcaagggcacccccagatcatgctgctgattagcatcac
ctttctgctgctgtccctgatcaactgcaacgtgctggtcaacagccggggcaccagaagat
cctggccctacaccgtgctgtctacgggggcaagagatcctgaagaagcagaaagaggac
atcctgaagcgctgatgagcaccagcagcgctaccgggttctgtagtatccccagcca
cgaaaaatccacgccatcgtgatcagcatggacaagtccccaggactacatcctggccg
gacccatccggaacgacagcatcacccacatgtggttcgacttctacagcaccagctgcgg
aagcccgccaaatacgtgtacagcgagtacaaccacaccgcccacaagatcacctgaggcc
tcccccttgtggcaccgtgccagcatgaactgctgagcgagatgctgaacgtgtccaagc
ggaacgacaccggcgagaagggtgctgcggcaacttcaccaccttcaaccccatgttcttcaac
gtgccccggtggaacaccaagctgtacatcggcgacaaacaaagtgaacgtggacagccagac
catctactttctgggcctgaccgcccctgctgctgagatacggcccagcggaactgcacccgt
ccttctacctggtcaacgccatgagccggaacctgttcgggtgcccagtagcatcaacggc
accaagctgaagaacacacatgcggaagctgaagcgaagcagccctggtcaaagagcagcc
ccagaagaagaacaagaagtcccagagcaccaccacccctacctgagctacaccacctcca
ccgccttcaacgtgaccaccaacgtgacctacagcgccacagccgcctgaccagagtggcc
acaagcaccaccggctaccggcccgcagacgaactttatgaagtccatcatggccaccagct
gagagatctggccacctgggtgtacaccacctgcggtacagaaacgagcccttctgcaagc
ccgaccggaacagaaccgcccgtgagcgagttcatgaagaatacccacgtgctgatcagaac
gagacacctacaccatctacggcacccctggacatgagcagcctgtactacaacgagacaat
gagcgtggagaacgagacagcagcgacgaacaacgaacccacccccacctccccagcacc
ggttcacgggaccttcatcgacccctgtgggactacctggacagcctgtgttctggac
aagatccggaacttcagcctgcagctgcccgcctacggcaatctgacccccctgagcagag
aagggcgccaaacctgagcacctgaacagcctgtggtggtggagccagtataatctagac
ggcgcgcccccaccacgcgggcaatatagcaacactaaaaactcgatgtacttccgaggaag
cgagtgcataatgctgcgcagtggttgcacataaccactatattaaccatttatctagcgg
acgcaaaaaactcaatgtatttctgaggaagcgtggtgcataatgccacgcagcgtctgcat
aactttttatttttctttttatataatcaacaaaattttgtttttaacatttcaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaggtgcgcatggcatctccacctcctcgcggtc
cgactgggcatcgaaggaggagcacgctccactcgatggctaaaggagagacacgagct
cctgtttaaaccagctccaatttcgccctatagttagtcgtattacgcgcgctcactggccgt
cgttttacaacgtcgtgactgggaaaaacctggcggttaccacactaatcgccctgcagcac
atcccccttttcgccagctggcgtaatagcgaagaggcccgaccgategcccttcccaacag
ttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcattaagcgcggcggtgt
ggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgcacgcgcctagcgcgcgcctccttccgctt
tcttcccttcttcttcgccacgttcgcgcggttcccccgtaagctetaaatcgggggctc
cctttagggttcgatttagtgcctttacggcacctcgacccccaaaaacttgattagggtga
tggttcagcgtagtgggcatcgccctgtagacagcgttttccgcttttagcgttggagcca
cgttcttttaataatggaactcttcttccaaactggaacaacactcaacctatctcggtctat

tcttttgatttataagggattttgcccgatttcggcctatttggttaaaaaatgagctgattta
 acaaaaattttaacgcgaattttaacaaaatattaacgcttacaatttaggtggcacttttcg
 gggaaatgtgcgcggaacccctatttgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgc
 tcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtatt
 caacatttccgtgtcgcccttattcccttttttgcggcattttgccttctgtttttgctca
 cccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtgggttaca
 tcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttcca
 atgatgagcacttttaaagttctgctatgtggcgcggtattatcccgtattgacgcgggca
 agagcaactcggtcgcccgcatacactattctcagaatgacttgggttgagtactcaccagtca
 cagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgtgcccataaccatg
 agtgataaacactgcggccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgc
 ttttttgcacaacatgggggatcatgtaactcgcttgatcgttgggaaccggagctgaatg
 aagccataccaaacgacgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgc
 aaactattaactggcgaactacttactctagcttcccggcaacaattaatagactggatgga
 ggcgataaaagtgcaggaccacttctgcgctcgcccttccggctggctggtttattgctg
 ataatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagatggt
 aagccctcccgatctgtagttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaa
 tagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggtaactgtcagaccaagttt
 actcatatatactttagattgattttaaacttcatttttaaatttaaaggatctaggtgaag
 atcctttttgataatctcatgacccaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtc
 agaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgct
 gcttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtggtttgtttgcgggatcaagagctacca
 actctttttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagt
 gtacccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgc
 taatcctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggtactca
 agacgatagttaccggataaaggcgcagcggtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcc
 cagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcg
 ccacgcttcccgaaggagaaaaggcggacaggtatccggtaagcggcagggtcggaaacagga
 gagcgcacgagggagcttccagggggaaaacgcctggtatctttatagtcctgtcgggtttcg
 ccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggaggagcctatggaaaa
 acgcagcaacgcggccttttacgggttccgtgcttcttgcgtggcctttgctcacatgttct
 ttctctgcttatccctgattctgtggataaccgattaccgcctttgagtgagctgatac
 cgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcgagtcagtgagcagggaagcgggaagagcgcc
 caatacgcaaacgcctctccccgcgcgttgcccgattcattaatgcagctggcacgacagg
 tttcccgaactggaaagcgggcagtgagcgcacgcaattaatgtgagttagctcactcatta
 ggcaccccaggctttacactttatgctcccggctcgtatgttggttggaattgtgagcggat
 aacaatttcacacaggaacagctatgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcac
 taagggaacaaaagctgggtaccggcgcca

Vector A526: SGP-gH-SGP-gL-SGP-UL128-2A-UL130-2Amod-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCTCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCGCGAATGTATCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCTGACCTGGAACCTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCGTGCTACGAAGGGCAAGTCGTGTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCGAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTCACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCTGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTTGTGTGACCAAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCACTGCGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGACAGCGATTTCCACTCATTCGTCTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG

AGATCGGGCTGAGAACAAAGATCAGGAAAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAAGCTAAGTGCAGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCCGAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAACTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAAACAGTGCGTCAAGAAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAGGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAAGAAACTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAA
 GGCTGGACGTCAATGCCGAACCTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACACCCCTAGAGCCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTGTGTATGCAGGTAATCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTAAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAAACCAGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGGTGACCCGTAAGGTGTGTATGCCGTTTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGACGAGGACCGCATCGTGTGGAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCATCTTGGAGAGACCGGACCTTACCGAGCTCTTCCAGAATAAGGCAAAACG
 TGTGTTGGGGCAAGGCTTTAGTGCCTGGTGTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAACTGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCACTATGCCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGG
 CAGTTGGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTG
 TCAGCAAATTAAGGGCAGAACTGTCTGCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCCAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGTATAGCGCGGAGTTCAAGTTTCCCGGGTATGCAAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGGCCGTACGCACAATCCTTACAAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGACAGTAAACATATCATTCATGCGGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAACAGATTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTG
 CACTGTTGTCCACCGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGTCGAAGAGTCCG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTAAGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCGGAAGTATAGAATCACTGGTGTGAGAG
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTACCCGAAAGTGCCTGCGTATATTTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCAACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACTGAACAAACAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGCTGTGAGATGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGACAGACATTACGGGCGCGCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACACAGCGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACTCTTACTTGCAGAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTTCGTAGCACAAACAATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACGGGTGTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCGTATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAACACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC

[illegible]

TCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCCCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAGAGTGAACCT
 GCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAACGCCGGCGGCCCTATAACTCTCTAC
 GGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGACCCCCCTTCTGACAA
 CCGTGTGGCTGCTCTGGCCATAGCAGAGTGGCTAGAGTGGGGCCGAGGAATGCTGGGAGTTCATCAACCTGA
 ACCACCCCCCGAGCGGTGCTACGACTTCAAGATGTGCAACCGGTTACCGTGGCCCTGAGATGCCCGCAGCGG
 AAGTGTGCTACAGCCCCGAGAAAAACCGCCGAGATCCGGGGCATGCTGACCACCATGACCCACAGGCTGACCCGGC
 AGGTGGTGCACAACAAGCTGACCAGCTGCAACTACAACCCCTGTACCTGGAAGCCACCGCCGGATCAGATGCG
 GCAAAGTGAACGACAAGGCCCAGTACCTGCTGGGAGCCGCCGGAAGCGTGGCCCTACCGGTGGATCAACCTGGAAT
 ACGACAAGATCACCCGGATCGTGGGCTGGACCACTACCTGAAAAGCGTGAAGAAGCACAAGCGGCTGGACGTGT
 QCACAGCCCAAGATGGGCTACATGCTGCACTGTTGAATTTTGACCTTCTTAAGCTTGCGGGAGACCTCGAGTCCA
 ACCCCGGGCCCATGCTGCGGCTGCTGCTGAGACACCACTTCCACTGCCCTGCTGCTGTGTGCGGCTGCGGCCACCC
 CTTGCTGTGGCCAGCCCTTGGAGCACCCCTGACCGCCAACAGAACCCCTAGCCCCCTTGGTCCAAGCTGACCTACA
 GCAAGCCCCACGACGCCGCCACCTTCTACTGCCCTTTCTGTACCCAGCCCTCCAGAAAGCCCCCTGCAAGTTCA
 GCGGCTTCCAGAGAGTGTCCACCGGCCCTGAGTGC CGGAACGAGACACTGTACCTGCTGTACAACCGGGAGGSCC
 AGACACTGGTGGAGCGGAGCAGCACTGGGTGAAAAAGTGTATCTGGTATCTGAGCGCGCGGAACAGACCATCC
 TGCAGCGGATGCCCAGAACCGCCAGCAAGCCCGAGCGCAACGTGCAGATCAGCGTGGAGGACGCCAAATCT
 TCGGCGCCACATGGTGCCCAAGCAGACCAAGCTGCTGAGATTGCTGGTCAACGACCGCACCAAGATATCAGATGT
 GCGTGATGAAGCTGGAAGCTGGGCCACGTGTTCCGGGACTACTCCGTGAGCTTCCAGGTCCGGCTGACCTTCA
 CCGAGGCCCAACCAACGACCTACACCTTCTGCAACCCCAACCTGATCGTGCTGCTGAACCTCGACCTGTGA
 AGCTGGCCCGGACGTGGAGAGCAACCCCGCCCCCATATGCGGCTGTGCAGAGTGTGGCTGTCCCTGTGCTGT
 GTGGCTGTGTGCTGGGCCAGTGGCAGAGAGAGACAGCCGAGAGAAAGGACTACTACCGGCTGCCCCACTACTGGG
 ATGCTGCGCAGCAGAGCCCTGCCCGACGACCCGCTACAAATACGTGGAGCAGCTCSTGGACCTGACCCCTGAAC
 ACCACTACGACCGCCAGCCAGCGGCTGGCAAACTTCGACGTGCTGAAAGCGGATCAACGTGACCGAGGTGCTCCTGC
 TGATCAGCGACTTCCGGCGCGCAGAACAGAGAGGCGGCACCAACAAGCGGACCACTTCAACCGCGCTGGCTCTC
 TGGCCCTTACCGCCAGATCCCTGGAAATTCAGCGTCCGGCTGTTCCGCCAATGATAACGTTGCAATCTTCAGGATA
 CAGACGAATGGCAAGCTGCTTACATAGAATCCCGCGGATTTGGCATGCCGCTTAAATTTTTATTTTTATTTT
 TCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTGTTTTTAATTTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 GGTGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGC
 TAAGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTATTAC
 TGTATTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTT
 GAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAATTTTGTCTGAGTTGAAGGATCAGATCAGCATCTTCCCGACA
 ACGCAGACCGTTCCGTGGCAAGCAAAAGTTCAAAATCACCACCTAGGTCCACCTACAACAAGCTCTCATCAAC
 GTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTAGGCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTACAGAG
 GCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGTCTCA
 TGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAAATATGTGATACAGGATATATTTCCGCTTCTCTGCTC
 ACTGACTCGTTACGCTCGGTGTTGACTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCCCTGGAA
 GATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGCAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTG
 ACAAGCATCAGGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAGATACAGGCGTTTC
 CCCTGGCGGCTCCCTCGTGGCTCTCCTGTTCTCTGCTTTCCGTTTTACCGGTGTCATTCCGCTGTTATGGCGCG
 TTTGCTCATTTCCAGCCTGACACTCAGTTCGCGGTAGGCGAGTTCGCTCCAAGCTGGAGTGTATGCAGAACCC
 CCGTTCTGTCGACCGCTGCGCCTTATCCGTTAAGTATCGTCTTGAGTCCAACCGGAAAGACATCAAAAGCAC
 CACTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCATGCGCGGTTAAGGCTAAACTGAA
 AGGACAAGTTTTGGTGAATGCGCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCTTC
 GAAAAACCGCCTGCAAGGCGGTTTTTTCGTTTTAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAA
 GATCATCTTATTAAAGGGTCTGACGCTCAGTGGAAAGCAAACTCAGCTTAAGGGATTTTGGTCTGAGATTATCA
 AAAAGGATCTTACCTAGATCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACT
 TGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGCTGCCGCAATG
 CCATACAGCACCCAGAAAAAGATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATA
 TCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATTAATG
 TTCCGACAGGCACGCATCACCATGGGTCAACACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAAAC
 AGCTCTGCCGTTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCTGATCCACAGGCCCGCTTCCATACGGGTA
 CGCGCAGCTTCAATACGATGTTTTCGCTGATGATCAACCGACAGGTGCGCGGTTCCAGGGTATGACAGCAGCG
 ATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTGGC
 CCCAGCAGCCCAATCAGGCCGCTTCCGTCACCATCCAGCACCGCCGACACGGAACACCGGTTGGTGGC
 AGCCAGCTCAGACGCGCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTACGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTACAAACAGCACC
 GGACGACCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCA
 AACAGAGCTTCCACCCAGCTGCCGGGCTACCGCATGACAGGCCATCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTTTCAA
 TATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGACGGATACATATTTGAATGTATTAGAAAAATAAACAA
 ATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGGAAAGTGCCACCTAAATTTGAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGT
 TAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAA
 AGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTACAGCTGCGCAACTGTGGGAAGGG

CGTTTTGGTGGCGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGT
 AACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A527: SGP-gH-SGP-gL-SGP-UL128-EMCV-UL130-EV71-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAAACTGATCGAAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTATGAGAGGCCCTCAGGCTATGCTGCTACGACCGCGAGG
 ACGACGACGAGTCTGTCTCGCTACGAAGGGCAAGTCTGTGTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAAGTTGGCTGGAGCATATCCATCATCTCTACCAACTGGGCGGACGAAACCGTGTAAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCCACGGGTAG
 TCGTTGGAAATAGCTATCAGTCCAGGCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGCTGTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCAGGCATTGTCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCGCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGTCTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAGTGGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTCTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACTGTACGACATCGACAGGAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCTCTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTGCGCTACGAGAGTCTGAGAAACAGACACGCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACCCCGTAGAGACCCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTAATCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCAGTCTTTTAAACATGATGTGCCTGAAAGTGCAATTTAAACCAGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCGCCGTTGCACTAAACCTGTGACTTCGGTCTCAACCTGTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACTTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTGTTTCAAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAACTCTC
 GTTACGACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGACGAGGACCGCATCGTGTGGAACCACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAACTGACTGCCAAGTACCCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTGTAGTGGCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAAACACTG
 TGGATTATTTTGAACCGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACAGAAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 GTTCAGACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCAAAATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATTGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATATTGGTGCTATAGCGCGGAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAACCGGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTATTGGGTACGATCGCAAGGCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGCAGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTATGCGGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG

ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCC
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTGAACCAATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGTCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCACCGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGTCTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCGGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCTGCGTATATTCAATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTAGATGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACGGGCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGTGTCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACACGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCCTCGAACAGTATTAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACCTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGGCGCTTCTGAGCACAACAATGACAGGTTTGTATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTACCAACAAAAATCAGTAAGGCAAAACGGTGTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAATAACGCA
 AGAAATTAACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAAGGAAAGTGGAGTGTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTTCTTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATCCAGAGTACGATGCCATTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTGTGCGCTGCAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGCTCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGGCGCGCCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAAATTAAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTGA
 ATATGTTGCGAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTATGGACTTAAAGAGAGAGCTGAAAGTACTCCAGGAACCA
 ACATATCTGAAGAACCGGCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCCGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGTATATGTGCGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCATTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAGCTGACATCCGCTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGACAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTGCCCCACTAAACTAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAATCTGGAATGTTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCAATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACCGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCAATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCTTATTTCTGTGGAGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTTCATCATAGTTATGGCCATGACTACTAGCTAGCAGTGTAAATCATTCACTACCTGAGAG
 GGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCCCTGGCCT
 GCGCTCTACCTGATCATCTGCGCGTGTGCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCCGT
 GAGCGAGCCCTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
 CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCCTGCTGAGAGAGAAAGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAAACAGTACTACGTGTTCCACATGCCAGATGCCGTGTTTGGCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
 CCTGAACCCAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA
 GGACCTGCGCCAGCTACCGGTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCAACCT
 GCGCCCTCCCATGACCTGAGCATCCCGCAGGTGTGGATGCCCTCCCGAGACACCCCTACCGGCTGGACCGAGAG
 CCACACCACTCCGGCTGCACAGACCCCACTTCAACAGACCTGCATCCTGTTTCGACGGCCACGACCTGCTGTT
 TAGCACCGTGACCCCTGCCTGCACACAGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATAGCTGAAGATCACCTTAC
 CGAGGATTTCTTCTGCTCACCCTGCTCATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTTCGGCCACCTTCCGAC
 AGTGTGTTCAAGGCCCCCTACAGCGGGACAACCTTCACTGCTGCGGCAGACCGAGAAGCAGAGCTGCTGGTGT
 GGTCAAGAAAGACAGCTGAACCGGCACTCTACCTGAAAGAACCCGACTTCTTGGACGCCGCCCTGGACTTCNA
 CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTG
 CCAGATGCTGATCGGCGGAACCTGAGATGGCCTTTCGCTATGCGCTGCGCCCTGTTTGGCCGCTGCCAGACAGGA
 AGAGGCTGGCGCCAGGTGTGAGTCCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCAT
 GATCACCTGCTGAGCCAGACCCCTAGAACCAACCTGCTGCTGTACCCCAAGCCGTGGATCTGGCCAAAGAG
 GGCCCTGTGGACCCCAACAGATCACCGACATCACAGCCTGCTGCGGCTGCTGTACATCTTGACCAAGCAGAA

[illegible]

TGTCCCTGCTGATCAGCGACTTCCGGCGGCAGAACAGAAAGGGCGGCACCAACAGCGGACACCTTCAACGCCG
 CTGGCTCTCTGGCCCCCTCAGCGCAGATCCCTGGGAATTCAGCGGTGCGGCTGTTCCGCCAACTGATAACGTTGCATCC
 TGCAGGATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCCTTAAATTTTTTA
 TTTTATTTTTCTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCAC
 TCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCC
 TTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAACATC
 AGAGATTTTGAACACAACGTTGGCTTTGTTGAATAAATCGAACTTTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATC
 TTCCCGACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAGTTCAAATCACCAACTGGTCCACCTACAACAAAGCTC
 TCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTAGGCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTT
 CTTACAGGAGCAGACTCAGCGCTAGCGGAGTGATATCGGCTTACTATGTTGGCATGATGAGGTTGTCACTGA
 AGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAAATATGTGATACAGGATATATTCCGCT
 TCCTCGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTGCTTCGACTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGAT
 TTCCTGGAAGATGCCAGGAAGATACTTAAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGCAAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCC
 GCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
 AGGCGTTTTCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTTCTGCTTTCCGGTTTACCGGTGTCACTCCGCTGTT
 ATGGCCGCGTTTGTCTCATTCCACGCTGACACTCAGTTCCGGGTAGGCAGTTGCTCCAAGCTGGAATGTATGC
 ACGAACCCCGCTTCAGTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAAGTCAACCCGAAAGACATG
 CAAAAGCACCACTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCAATGCCCGGTTAAGGC
 TAAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAG
 AGAACCTTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTCGTTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGA
 TCTCAAGAAGATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATG
 AGATTATCAAAAAGGATCTTCACTTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATAT
 GAGTAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGT
 GCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAGATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCC
 AGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGCCCATTTTTCC
 ACCATAATGTTCCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTCAACACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCA
 CGCGCAAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCTGATCCACAGGCCCGCTTCC
 ATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCGGTCAGGGTATGC
 AGACGACGCTAGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCC
 GGCATTCGCCCAGCAGCAGCCATCACGCCCGCTTCGGTCAACACATCCAGCACCGCCGACACGGAACACCG
 GTGGTGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCTGCAGTCTGTTCAAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTACA
 AACAGCCGAGCAGCCCTGCGCGCTCAGACGAAACGCCGCGCATCAGAGCAGCCAAATGCTGCTGCGCCCA
 TCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCAGCTGCCGGCTACCCGATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTC
 CTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAA
 AATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGGAAAGTGCCACCTAAATTTGAAGCGTTAATATTTGTAA
 AATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAGAAATCCCTTATAAAT
 CAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTACGGCTGCGCAACTGT
 TGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATT
 AAGTTGGGTAAAGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A531: SGP-gHsol-SGP-gL

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAATGGAGAAAGTTACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCAGTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTCGCATCTGGCTCAAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCGAGAAATGATTTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCGTTCATGAGCGACCCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCCTCC
 ACGACGACGAGTCTGTGCTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGAGCCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAAGTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAATTAACATGTGCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAGAAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCAGG
 GATTCTTGCTGCTCAAGTGACAGACACATTTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTCCCGTGTGCAAGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGCAGACGACGCGCAAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACAGCGTATAGTCTGCAACGGTTCGACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCCG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG

AGATCGGGCTGAGAACAAAGAAATCAGGAAAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCTGTAACA
 GGTACCTGCACCATTATGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAAGTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGGCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGTCTTTGAATGGATGCAAAACACCCCGTAGAGACCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGGCGTTTAAAAACATGATGTGCTGAAAGTGCATTTTAAACACGAGATTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTGTCTCAACCTTGTCTTACG
 ACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAACTCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCCTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTGAAACGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCCCTAACATGTACGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCACTCG
 TCAGCAAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTAGACCGGCTGAGGCTACCTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCCAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCCATTAACTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGCAGTTCAAGTTTTCCCGGTATGCAAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGGCCGTACGCAACATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTATGCGGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAGATCGACTAACCCTCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACCTCAGTCTTCAAGTGAAGAACCTGATGACAGCTGGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCTCAGAACAAATTAAGTGTGTGCTCATCTTTCCATTGCGCAAGTATAGAACTCACTGGTGTGCAG
 AGATCCAATGTCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTTCCTGCGTATATTATCATCAAGGAACACCGTCACTG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAAACAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAAGCCTGAGCCGATCATCATGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTGAGTGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACGGGCGCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACCTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACAGCGGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCCTCGAACAGTATTGAGGAACCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCTGTAGCACAACAACAATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAAAAGGCTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTGATGCCCCGCGCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCCAACCTGCTAACAGAGCAGATACCAAGTCCAGGAAGGTGGAGAAATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAAGGAAAGTGGAGTGCTACCGAACC

[illegible]

CCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGC
TTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCTTAAAAATTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTCCGAATCGGA
TTTTGTTTTAAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACC
TCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAA
CACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCTTCTTTTCACTGCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGTCAGCTGCA
TTAACATGGTCATAGCTGTTTCTTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCTGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGT
CGTTCCGGTAAAGCCTGGGGTGCCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCCGCTTG
CTGGCGTTTTTTCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAAC
CCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCTGTTCGACCCCTGCCG
CTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTC
AGTTCCGTGTAGGTCTGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCGCTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTA
TCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAACAGG
ATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGA
ACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAA
CAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAA
GATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGA
TTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAGTAAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAG
TAACTTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCC
GCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAGATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGC
GCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAAAGGCCATTTTCCACC
ATAATGTTCCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACCACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTACAGCGC
GCAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTATCCAGATCATCTGATCCACAGGCCCGCTTCCATA
CGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCCGCTGATGATCAAACGACAGGTCCGCCGGTCCAGGGTATGAGA
CGACGCTGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGC
ACTTCGCCCAGCAGCAGCAATCACGGCCCGCTTCGGTCAACACATCCAGCAGCCGCCACACGGAACACCGGTG
GTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCTCCTGACGCTCGTTACGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTACAAAA
AGCACCGGACGACCTGCGCGCTCAGACGAAACCCGCCGATCAGAGCAGCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCA
TAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGCTACCCGATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCTT
TTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAAT
AAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGAAAAAGTGCCACCTAAATTTGAAGCGTTAATATTTGTTAAAAAT
TCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAAATCCCTTATAAATCAA
AAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGG
GAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCAAGCGGATTAAAG
TTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A532: SGP-gHsol-2A-gL

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGACGCGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACCGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAAGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCATGACGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGATATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTTCTATTCTGTTGGCTCGACCATAGCAGAGAGAGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGGGACGACGCGCAAAAACTGCTGGTTG
GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCCGAGCATTTGCTAGGTGGCAGGAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAGTGAACACGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAACAAAGATCAGGAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTCATCCACCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG

CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCAGCAGCGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTATGCAGGTAATCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTAATCATGATGTGCTGAAAGTGCATTTTAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGCGAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGCTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAGTGGTCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCTCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCAATTCG
 TCAGCAAATTTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTGGGGAAAAGTTGTCCGTCGCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGACGATAGGTTATGTTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGAAAGCTTCGATTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTGAACCATTTGTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGACCCGAAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCAAAAGCATGCGCAAAAGCTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCAACAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCGCTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGTCTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCGAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTGAGATGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCCGCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAATCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACCCGTCAGTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCCGTAGCACAACAACATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACTCTTTTCTTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTGCTATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAATCTACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCATAGGGCATTTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCGTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTCACGCAAAATGAGAGAAATGCCCCGATTGGATTGGCGGGCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG

AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTAAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTGGGAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGTATGTGCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAACTGACATCGCGTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTGCGGCAAAATTTTCATCAATACATTTGCCACTAAAATAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGCAGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTAAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTACAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGCCCTGCGCT
 GCGCTCTTACTGATCATCTGGCCGTGTGCTGTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCGGAGGCGCT
 GAGCGAGCCCTGGACAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
 CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGGGGAACAGCACCCTGCTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACCACTACTACGTGTTCCACATGCCCAGATGCCCTGTTTGGCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
 CCTGAACCAAGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGCTGTCTCAA
 GGACCTGGCCAGCTACCGCTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGSCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGT
 GCGCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCCACGTGTGGATGCCCTCCCGAGACACCCCTCAGCGCTGGACCGAGAG
 CCACACCACTCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACCAAGACCTGCATCTGTTCCAGCGCCACGACCTGCTGTT
 TAGCACCTGACCCCTGCTGCAACAGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACTGAAGACTCACCCTGAC
 CGAGGATTTTCTGCTGGTCACCGTGTCCATCGACGACACACCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTCGCCAG
 AGTGCTGTTTAAAGGCCCTTACCAGCGGGCACTTCTACCTGCGCGCAGACCGAGAAGCAGCAGCTGCTGGTGTCT
 GGTCAAGAAGGACCACTGAACCGGCACCTCTACCTGAAGGACCCCGACTTCTGAGCGCGCCCTGGACTTCAA
 CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTG
 CCAGATGCTGATCGGCGGACCGTGGAGATGGCCTTCCGCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGGCGCTGCCAGACAGGA
 AGAGGCTGGCGCCAGGTGTCACTGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCGCTGCTGCAGATCCAGGAATTCAT
 GATCACCTGCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAG
 GCGCTGTGGACCCCAACCAAGATCAGGCACATCAACAAGCCTGCTGCGGCTGCTGTACATCTTGAGCAAGCAGAA
 CCAGCAGCACTGATCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCCGCTGAAGCTGCACAACACCCATCT
 GCGCAGCTTTCTGAGCGCTTCCGCGAGGAGAACTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATCTGCTGCA
 TACCACCGAGCGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCCCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCCACTTTACCCA
 GCTGCTGGCCACCCCTCACCACGAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGACAGCAGCAGCGGACAGCGGAGCA
 CAGCCTGGAAACGGCTGACAGACTGTTCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCTGCGCGCCCTGCTCATCT
 GTCCACCATGACCCAGCACCCTGGAAACCTTCCCGACCTGTTCTGCTGCGCCCTGGGCGAGACCTTTAGCGC
 CCTGACCGTGTCCGAGCAGCTGTCTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGTACCCCGTGT
 CACCACAGTCTGCGGCCAGAGCCTGATCATCACCAGACCCAGACCCAGACCAAGTCCGAGCTGACCCGGAACAT
 GCACACCAACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAACTGCGCTTTCTGTCACTGTGCCCTGCT
 GGAATACGACGATACCCAGGCGGTGATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGACGTGCTTTCGCCCTGGA
 CCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAAGCGCACCGTGTGGA
 AGTGACCGACGTGGTGGTGGACGCCACCGACTGTTGAATTTGACCTTCTTAAGCTTGGGAGAGCTCGAGTC
 CAACCCCGGGCCCATGTGCAAGAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGACCCGCTGATCCTGCTGTTG
 CTGCTGCTGCTGCTATCGTGTCTCTGCGCGCTGTCTGTGCGCCCTACAGCCGCGGAGAAGGTGCCAGCGGA
 GTGCCCCGAGCTGACCAAGATGCTGCTGGGCGAGGTGTGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGCTGCGGCC
 CCTGGTCAACGTGACCGGCAGAGATGGCCCTTGAAGCAGCTGATCCGCTACAGACCCGTGACCCCGAGGCGCG
 CAATAGCTGTGCTGGACGAGGCTTCTTGATACCTTGGCCCTGCTGTACAACAACCCCGACCGCTGAGAGC
 CCTGCTGACCTGCTGTCCAGGACACCGCCCCAGATGGATGACCGTGTGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGA
 TGGCAGCCCTGCGCTGTACACTGCGTGGACGACCTGTGCAAGAGGCTACGACCTGACCAAGCTGACCTACGGCC
 GTCCATCTTACAGAGCAGCTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGGCCCCAGCCTGTTCACAGTGGTGGTGGCCATCCG
 GAACGAGGCCACCAAGAACCAACAGAGCGGTGCGGCTGCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGCGATCACACT
 GTTCTACGGCTGTACAACCCGTGAAAGAGTTCTGCTCCGGCACAGCTGGATCCCCCCTGCTCAGACACCT
 GGACAAGTACTACGCGCGCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAAGTGAACCTGCGCGCCACAGCAGATATGG
 CCGTCAGGCGGTGGACCGCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGC
 GGCATTTGGCATGCCGCTTAAAAATTTTATTTTATTTTCTTTCTTTTCCGAATCGGATCGGATTTGTTTAAATAT
 TTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTGCGCATGGCATCTCCACCTCTCGCGGTCCGAC
 CTGGGCATCCGAAGGAGGACGACGCTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACACGTGATATCTGGC
 CTCATGGGCTTCTTTTCACTGCGCGCTTTCAGTGGGAAACCTGTGCTGCCAGCTGCATTAACATGGTTCATAG
 CTGTTTCTTGGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTGGGTAAAGCC

TGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCAT
 AGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCAAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA
 AGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTG
 TCCGCTTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGGTGTAGGTC
 GTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTAGCCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGT
 CTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGG
 TATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTGAAGTGGTGGCTTAACACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATC
 TGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGA AAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACACCGCTGGT
 AGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTT
 TCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATC
 TTCACCTAGATCCTTTTAAATTA AAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGAC
 AGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGC
 ACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAA
 CGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCCGGCAGG
 CACGATCACCATGGGTACCCACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGTTTCAGACCGCGAAACAGCTCTGCC
 GGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCATACGGGTACGCGCACGT
 TCAATACGATGTTTCGCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGATGGCATCC
 GCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGC
 AGCCAATCACGCCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTC
 AGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCAAAAACAGCACCGGACGACCC
 TGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGT
 TCCACCCACGCTGCCGGGTACCCGATGCAGGCCATCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGA
 AGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAAATAGGGGTT
 CCGCGCACATTTCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTTGAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTT
 GTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGATAGACCGAGA
 TAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGCGTTTCGGT
 GCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGG
 GTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A533: SGP-gHsol-EV71-gL

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCAGTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAAGTGCGCCCCGCCGAGAAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTATGAGCGACCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCTGTCTGCTACGAAGGGCAAGTGCCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACATGTCCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGCAGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCTGCAACGGTGCACCCAGAGAAAACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGTTCACTAGGACCTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCTATGTTGGGTGTTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAAACAAGATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTTGTGTACACGAAACGTGAGTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCATGAATTCGCCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATATTAAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAAGAACTGTGCGAGAAATTATAAGGCGCTCAAGAAAATGAAAG

GCTTGGACGCTCAATGCCAAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACACCCCGTAGAGACCTGTGATA
 TTGACGAAGCTTTTTGCTTGTCAATGACAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGCGAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAAACAGTGCGGTTTTTTTTAAATGATGATGTGCCGTGAAAGTGCATTTTAAACACAGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGACTCTCTCGCCGTGGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCAACCTGTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGTGACACTACCGGCGATACCAAACTAAG
 AGGACGATCTCAATTCACCTTGTGTTTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTTGCAAATAGATTACAAAGGCCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAACTGACTGCGCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCTGATGCCATCATGAGGCACATCTGGAGAGACCGGACCCCTACCGCAGCTCTCCAGAATAAGGCAAAAC
 TGTGTGGGCCAAGGCTTTAGTGGCCGTTGTGAAGACCGTGGCATAGACATGACCAATGAACAATGGAACACT
 TGGATTATTTTGAACCGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCACTATGCGTGTAGGTTCTTTGGAG
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCC
 CGTGCCTTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCCCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACAGAAAGACTGCCTCATGCTTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGAATCTTTCTTCATTG
 TCAGCAAAATGAAGGCGAAGACTGTCTGGTGGTGGGGAAAAAGTTGTCCGTCCGAGGCAAAATGGTGTGACTGGT
 TGTGACAGCCGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGACATCCGAGGTGATGTGCCCAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGTATAGCGCGCAGTTCAGGTTTTCCCGGGTATGCAAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGGCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTCACTCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCTCATATCATGTGG
 TGCAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAATGCTGCTACAGCAAGGACAAACCTGCGGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTATGCGGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAACAGTTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCATGATGCGAGATGTAGCCATATCTGACGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCTATCCGACGACTTTCAGTGACAGAACCCTGATGCGAGCTGGTGG
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCCTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAAGCATGGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGGTTGCAACGAGGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGGTGCAAGAGTCCG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGTCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCTTCACGTCGCAAGACAAATTAAGTGTGCTCATCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCA
 AGATCCAAATGCTCCAGCCTATATTTGTTCTCACCGAAAGTGCTTCGCTGATTTATCATCCAAAGGAAGTCTCTGTTG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCCAG
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGCTGTGAGATGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACAGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGTGTCATCTCCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATCACTTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGCACAGCGGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTTTACTTCGCAAGAGTATGGAATTTCTGGCG
 GACCGGTGCTGCGCTCGAACAGTATTGAGGAACCCCTCCATCCGCTCCGCGCACAGAAACACCGTCACTT
 CACCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCGAGCGTGAATAGGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTCCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 CGGTAATATAGGGTATTAAGAGAGAGGAGTTTGAAGCGTTCTGTAGCACAAACAATGACCGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAAAACCGGTGCTATCCGAAG
 TGGTATTTGAGAGGACCGAATTTGGAGATTTTCGTATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAGAAATTAATCAAGCA
 AGAAATTCAGTTAAATCCACACCTGCTACAGAGACGATACCGATCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAGGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAAGGAAAAGTGGAGTGTCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTTGTATTTCATCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTGAGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCGAGTTTTTTGCCCTGCAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCCAACATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCAGTCCAGAACCGCTCCAGAACGCTCTTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATGCAATGTACGCAATAGAGAAATGCCCGTATTGGAATTGCGGCGCCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAAACCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTTGGTAAATTACATTACCAAAATTAAGAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTGGCAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGACGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGAATTAAGAGAGAGCTGAAAGTGAATCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCCAGAGCTGGTTAGGAGATTAATGCGGTCTGCTTCCGAACATCTATACACTGTTTGTATATGTGCGGTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTCCAGCCTGGGGATTGTTCTGGAAACTGACATCGCTGCTTTG
 ATAAAGTGTAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTTCTGGAAGACTTAGGTGTGAGCAGCAGAGCTGT

[illegible]

GCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAG
CCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCAGTGCCTCGCTTCCAGTCCGGGAAACCTGTG
TGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTTCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCG
CTGCGCTCGGTGCTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCTTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAA
AGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGA
GGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCTCTGTT
CGACCTCGCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCT
GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACC
GCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCA
CTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCT
ACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTT
GATCCGGCAAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAG
GATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGATTT
TGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAA
GTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGC
TATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAGATCCGCCCCATTGCGCGCCAGTTCTTCCGCAATATCAC
GGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAAACGGC
CATTTTCCACCATAATGTTCCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACACCACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCG
CTTTCAGACGCGCAAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGC
CCGCTTCCATACGGGTACGCGCAGCTTCAATACGATGTTTTCGCTGATGATCAAACGGACAGGTCCGCCGGGTCCA
GGGTATGCAGACGACGATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGAT
CCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCGCTTCGGTCAACACATCCAGCACCGCCGCACACG
GAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTACGCGCACCGCTCAGATCGG
TTTTACAAAACAGCACCGGACGACCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCT
GCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGATGCAGGCCATCCTGTTCAATCA
TACTCTTCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTA
TTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATAT
TTTGTATAAATTTCGCTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCC
TTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTACGGCTGC
GCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGCCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCA
AGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A534: SGP-gL-EV71-gH

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCAGTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTGATGAGCGACCCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCGTGCTCGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTAAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCGTGTATGGGAAGCCPTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAAACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCTGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGTCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG

GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCA
CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAAGCGCAAGAAAGAAAAGTGTGCAGAAATTATAAGGGACGCTCAAGAAAAATGAAAG
GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACACCCCGTAGAGACCCCTGTATA
TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTAAGTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCAGTCTTTTAAACATGATGTGCTGAAAGTGCATTTTAAACACGAGATTTGCA
CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
ACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAGGTGTGTATGCCGTTCCGGTACAAGGTGAATGAAATCCTC
TGTACGCAACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACTAG
CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCAGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
TGGATTATTTGAAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
CGTCCGCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCCAACTGCCTCGGG
CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGGTAC
CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTG
TCAGCAATTTGAAGGCGAAGCTGTCTGGTGGTGGGGAAAAAGTTGTCCGTCACCGGCAAAATGGTTGACTGGT
TGTGAGCCCGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCAATATGACA
TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGCGGAACTGTGTGACGATAGGTTATGGTTACGCTG
ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGTCTATAGCGCGGACAGTTCAAGTTTCCCGGGTATGCAAAACCGAAATCCT
CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCTTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
TTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAGGACAACCTGGCGGAG
GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
TGGTCAAAGGTGACGTAACCATATCATTTCATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATCAAGTCAGTACGCGATT
CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTT
TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
GGGTGCATCCGAAGAGTCTTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
AAGGACCAAGTTTACCAGGCGGCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCGTTGCAACGAGGCCCA
ATGAGCAGGTATGCATGTATATCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGGAATGCCCGCTCGAAGAGTCCG
AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
AAGCCTCAGTCCAGAACAAATTAAGTGTGTGCTCATCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAACTACTGGTGTGCAGA
AGATCCAAATGCTCCAGCCTATATGTTCTCACCGAAAGTGCTGCGTATATTCTCAAGGAAGTATCTCGTGG
AAACACCAACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAAACC
CACTTATAACCGAGGATGAGACAGGACTAGAACCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAAGGATAGCA
TAAGTTTGTCTGTGATGGCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTGCAGGCAGACATTACCGGGCCGCTCTGTAT
CTAGCTCATCTGTTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
GAGCTAGCGTGACAGCGGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
GACCGGTGCTGCGCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAAGAACCCGTCAGTTG
CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCTAGCAGTCCGCTCGAGAACAGCCTCGGTTCTCAACCCGCGCAG
GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCTGTAGCACAACAATGACGGTTTGTGCGGGTG
CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGGTGCTATCCGAAG
TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGATGCCCCGCGCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAATACGCA
AGAAATTAAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAGGAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
TGCATCCTGTTCTTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCCTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA
ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTGTGCCCTGCAAGCTGCGCAGCTTTTCAAGGAAAC
ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
CTGCCACAAAAAGAAATTCGAATGTACGCAAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTCCGCGGCCTTTAATGTGG
AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
AAAACGTGGTAAATTAATACCAATTAAGAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTGGAGAGACACATAATTTGA
ATATGTTGACAGACATAACCAATGGACAGGTTTGTAAATGAGTAAAGAGAGACGTAAGTGACTCCAGGAACAA
AACATACTGAAGAACGCCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA

TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTCTCTCCGAACATTATACACTGTTTATATATGTCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCAGCTTCCAGCCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCCGCTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTTGGACGCGAGAGCTGT
 TCACGCTGATTGAGCGGGCTTTCCGCGCAAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTTCCGAG
 CGCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCTACACTGTTTGTGGAACACAGTCATTAACTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCACTTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAGGAGTCAAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCGACAGCGTGCCTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGCGATTGC
 ATGAAGAGCTCAACACGCTGGAAACCGGATGGGTATCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGACAGTAAGTCAAGGTATGAA
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGAGTGAATTCATTTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTTCGCCAAGATGTGCAGAAGGGC
 CGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGTGATCTTCTGTGGTGTCTGCTGCTGCTGCTATCTGTGCTCT
 TGCGCGCTGTCTGTGGCCCCCTACAGCGCGCGAGAAAGGTGCGCAGCGAGTGGCCCCGAGCTGACCAGAAAGATGCGT
 CTTGGGCGAGGTGTTTCGAGGGCGGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCCCTGGTCAACGTTGACCGGCGAGATGG
 CCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGTGACCCCGAGGGCCGCAATAGCGTGTCTGTGGACGAGGGCTT
 CCTGGATACCTTGGCCCTGCTGTACAACACCCCGACGAGCTGAGAGCCCTGTGACCCCTGCTGTCCAGCCGAC
 CGGCCCCAGATGGAATGACCGTGTATGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGGCCCTGCCGTGTACACTCTGCGT
 GGCAGACCTGTGCAGAGGCTACGACCTGACACAGACTGAOCTACGGCCGCTCCATCTTTCAGAGGACCTGTCTGG
 CTTGAGCTGGTGGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAGAACCAACAGAGC
 CGTGGGCTGCTGTGTGTACAGCGCTGCACTGAGGGCATCACTGTTCTACGGCTGTACAACGCGCTGAA
 AGAGTTCTGCTCTCGGCACAGCTGGATCCCCCCTCTGAGACACTGGACAAGTACTACGCCGCCCTGCCCT
 AGAGCTGAAGCAGACAGAGTGAACCTGCCGCCCTGACAGAGATATGGCCCTAGGCCCTGACAGCCAGATGATA
 ATCTAGATTAACACAGCTGTGGGTGTTTCCACCCACAGGGCCCACTGGGCGCTAGCACTCTGATTTTACGAAAT
 CCTTGTGCGCCTGTTTTATATCCCTTCCCTAAATTCGAAACGTAGAAGCAATGCGCACCACTGATCAATAGTAGGG
 GTAACGCGCCAGTTACGTATGATCAAGCATATCTGTTCCCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTTACGCGGTT
 GAAGGAGAAAACGTTGCTTATCCGGCTAACTACTTCGAGAAGCCAGTAACACCATGGAAGCTGCAGGGTGTTC
 GCTCAGCACTTCCCCCGTGTAGATCAGGTGATGAGCCACTGCAATCCCCACAGGTGACTGTGGCAGTGGCTGCG
 TTGGCGCCTGCTTATGGGGAGACCCATAGGACGCTCTAATGTGGACATGGTGGGAAGCCCTATTGAGCTAGTT
 AGTAGTCTCCGCGCCCTGAATGCGGCTAATCTAATCTGCGGAGACATGCCTTCAACCCAGAGGGTAGGTGTGT
 GTAATGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTATTCTTATATTGGCTGCTTA
 GGTGACAATTACAGAATTGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGTGTAATAGAGCTGTTATATACC
 TATTTGTTGGCTTTGTACCCTAACTTTAAATCTATAACTACCCCTCAACTTTATATTAACCCCTCAATACAGTTG
 AACATGAGGCTCTGGCTGCCCTCCTACCTGATCATCTGGCCGCTGTGCTGTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGA
 TAGCGCGCGAGGCGGTGAGCGAGCGCTTGGACAAGGCTTTCCACTGCTGTCTGTAACACTACCGGACAGCCCT
 CGGTTTCTGCGGGAGAACACCCACCCAGTCACTTACACAGCAGCTGCGGAACAGCACCCTCTGTAGAGAGAAC
 GCCATCAGCTTCAACTTTTTCAGAGCTACAAACAGTACTACGTGTTCCACATGCCCAGATGCTGTTTGCGCGC
 CTTCTGGCCGAGCAGTTCTTGAACAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAGATAACAGCAGCGCTGAATACC
 TACGCCCTGGTGTCCAAGGACCTGGCCAGCTACCGGTCTCTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGC
 GAGCAGCCTACCAACCGTGCGCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCCACGTTGTGGATGCTTCCCCAGACCCACCCCT
 CACGGCTGGACAGGAGGACACACCACTCCGGCTGCAACAGACCCACTTCAACCAGACCTGCATCTCTGTTTCGAC
 GGCACAGCTGCTGTTTAGCACCTGTGACCCCTGCTGACACAGGCTTCTACCTGATCGACAGAGCTGAGATGA
 GTGAAGATCAACCTGACCGAGGATTCTTCTGTGGTCAACGTGTCCATCGACGACGACACCCCCATGCTGCTGATC
 TTGCGCCACCTGCCAGAGTGTCTGTTCAAGGCCCTTACCAGCGGGACAACCTTCATCTGCGGCAGACCGAGAAG
 CACGAGCTGTGTGTCTGTCTGTCAGAAGGACCACTGAACCCGCACTCTACCTGAAGGACCCCGACTTCTCTGGAC
 GCGGCCCTGACTTCAACTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCGGTGGACGTG
 CTGAAGTCCGACAGGTGACAGATGCTCGATGGCGGAGCGTGGAGATGGCTTGGCTATAGCCTCGCCCTGTTCT
 GCGCTGTCGACAGAGAAAGGCTGCGGCCAGTGTCACTGCCAGAGCCCTGGCATAGACAGCCGCCCTGCTG
 CAGATCCAGGAATTCATGATCAOCTGCCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACAACCCCTGCTGCTGTATCCCAACAGCC
 GTGGATCTGGCCAAAGAGGGCCCTGTGGACCCCCAACCAATCACCAGACATCAACAGCCCTGCTGCGGCTGCTGTAC
 ATCTGAGCAAGCAGAACACAGCAGCACTGATCCCCAGTGGGCGCTGAGACAGATGCGCGCACTTGGCCTGAAG
 CTGCAACAGACCCATCTGGCCAGCTTTCTGAGCGCCTTTCGCCAGCGAGGAACCTGTACCTGATGGGCGAGCTGTGTC
 CACAGCATGCTGTGTCATACACACAGGCGCGGAGATCTTCATCTGGGAGCAGGCGCTGTGTAGCCTGGCCGAG
 CTGTCCCACTTTTACCAGCTGTGTGSCCAACCTCACCAAGATACCTGAGGCACTGTACACCCCTGACGACG
 AGCGGCGACAGCGGACACAGCCTGGAACGGCTGACCAGACTGTTCCCCGATGGCACCGTGGCTGTACAGTGGCT
 GCGGCCCTGTCCATCTGTCCACATGACGCGCAGCACCTTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCTGCCCCCTG
 GCGGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTGTCCGAGCAGCTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGC
 ATCAGCTACCCCGTGTCCACACAGTCTGTGGGCGAGAGCCTGATCATCAACCCAGACGACGACAGACCAAGTGC
 GAGCTGACCCCGGACGTCACACACACACAGCATACCGTGGCCCTGAACATCAGCTGGAAACTGGCCCTTTC
 TGTGAGTGTGCCCTGGAATACAGACGATACCCAGGCGTGAATCACTGATGATGATGACGACGACGACGAC
 GTGCTGTTGCGCCCTGGACCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGAACCTACTACTGATGCTGCTGAA

AACGGCACCGTGTGGAAGTGACCGACGTGGTGGTGGACGGCACCGACTGATAAGCGGGCCGCATACAGCAGCAAT
 TGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCCTTAAATTTTATTTTATTTTCTTTCTTT
 TCCGAATCGGATTTTGTTTTTTAAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCCGCATG
 GCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAG
 CCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCTTCTTTCTACTGCCCGCTTTCAGTCGGGAAACCTGTCTG
 TGCCAGCTGCATTAAACATGGTCATAGCTGTTTCTTTCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCTGCTCACTGACTCG
 CTGCGCTCGGTCTGTTCCGGTAAAGCCTGGGGTGCCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAA
 AGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGA
 GGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACAGGCGTTTCCCCCTGGAAAGCTCCCTCGTGCCTCTCTGTTC
 CGACCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCCTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTCTCATAGCTCACGCT
 GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGTTCTCGCTCCAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCGCTTCAGCCCGACC
 GCTGCGCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCA
 CTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCT
 AACTAGAAAGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTT
 GATCCGGCAAAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTCGAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAG
 GATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGATTT
 TGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTAAATCAATCTAAA
 GTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGC
 TATCCGGTGCAGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAGATCCGCCCATTCGCCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCAC
 GGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGC
 CATTTTCCACCATAATGTTCCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCG
 CTTTCAGACCGCAACACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCTGATCCACCAGGC
 CCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAAACGGACAGGTGCGCCGGTCCA
 GGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGAT
 CCTGACCCGCACTTCGCCAGCAGCAGCAATACGCCCGCGCTTCGGTCAACCACATCCAGCAGCCGCCACACG
 GAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGG
 TTTTCACAAACAGCACCCGACGACCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCT
 GCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCA
 TACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTA
 TTTAGAAAAATAAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATAT
 TTTGTTAAATTCGCGTTAAATTTTGTAAATCAGCTCATTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCC
 TTATAAATCAAAAGATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTCCAGGCTGC
 GCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCA
 AGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCAACGCGTAATACGACTACTATAG

Vector A535: SGP-342-EV71-gHsol-2A-gL

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAAGCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCAGAAATGATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAATGAAGGAGCTCGCCCGCGTCATGAGCGACCCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCTGTGCTACGAAGGGCAAGTGCCTGTTTACCAGGATGTATACGCGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAATTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTAAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGACGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTGTGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAAAGAAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGCAGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCCGACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGGCCG
 TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCTATGGGTGTTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAAGTGAACAGCGAATTTCCACTCATTCTGCTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAAGATCAGGAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAATAATTATCTTGATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG

CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAACACCCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGCT
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTAAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGGTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAG
 CCGGCGGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGCTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCTTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTCCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACAGAAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAAATGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTCCGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAAACGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCTATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGGAAAGCTTCGATTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTCCGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTTC
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGACGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACCTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCGTTGCAACGGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTCGAAGAGTCCG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCTTAA
 AAGCCTCAGTCCAGAACAAATTAAGTGTGCTCATCTTTCCATTGCGGAAAGTATAGAATCACTGGTGTGAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCCTGCGTATATTATCATCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGATGAGTGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACGGGCGCGCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGTTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACGAGCGGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAGAGATATGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCTCGAACAGTATTCAGGAACCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGGCTGCTCGAGAACCAAGCTAGTTTCCACCCCGCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCTAGCAGTCCGCTCGGTCGAGAACCAAGCTTCTCCACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCTGTAGCAACAACAATGACGGTTTGTATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTGATGTGCCCCGCGCTCGACCAAGAAAAAGAAATTACTACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCACTCCAGGAAGGTGGAGAATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTTGTATTATCTAGTGTGAAGCTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGAAGGCTGTGA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTCGCCCTGCAAGCTGCGCAGCTTTCCAAGAAAC
 ACTCCTATTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGCTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGGCGCGCCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCATCAGGCTTACTGAAG

AATCAACGCTGGTAAATTACATATACCAAATTTAAAGAGACCAAAGAGCTGCTGCTCTTTTTTGGCGAAGACACATAAATTTGA
 ATATGTTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGACTTAAAGAGAGACGTTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAATCGCGGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGTATATGTCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATGACCGGACACTTCCAGCTCGGGGATTTGTTTCTGGAAACTGACATCGCGCTCGTTTG
 ATAAAGTGAGGACAGCCCATGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGACGCGAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCCGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCAATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACCGGCTAACCGGATACCCATGTGACAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAGGAGTCAAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCCGCCACTCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGCGGAGA
 AAGCGCTTATTTCTGTGGAGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCTGTGGCAGACCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGAGGAAGGGCATTCG
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCATATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGCTATTCCAGAAGTA
 GTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCTTAGGCTTTTGCAAAAGCTTGTATATTCATTTTCGGATCTGATCAAGAGACA
 GGATGAGGATCGTTTCCGATGATTGAATAAGATGGATTGACAGTGGTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTA
 TCTCGCTATGACTGGGCAACAATCGCTGCTGTGATGCCCGCTGATCCGGTTGTCAAGCAGCGCAGGGCGC
 CCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACTGTCCGGTGCCTGAATGAATGAAGGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGG
 CTGGCCACGACGGGCGTTCTTGGCAGTCTAGACTGGCGCGCCAAACCTGCAGGTTAAACAGCTGTGGGTTGT
 TCCCACCCACAGGGCCCACTGGGCGCTAGCACTCTGATTTACGAAATCTTGTGCGCCTGTTTATATCCCTTC
 CCTAATTCGAAACGTAGAAGCAATGCGCACCACTGATCAATAGTAGGCGTAACGCGCCAGTTACGTCATGATCAA
 GCATATCTGTTTCCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGTTTACGCGTTGAAGGAGAAAACGTTCTGTTATCCGGCT
 AACTACTTTCGAGAAGCCAGTAACACCATGGAGCTGCAAGGTGTTTTCGCTCAGCACTTCCCCGTGTAGATCAG
 GTCGATGAGCCACTGCAATCCCCACAGGTGACTGTGGCAGTGGCTGCGTTGGCGGCCTGCTATGGGGAGACCCA
 TAGGACGCTCTAATGTGGACATGGTGGCAAGAGCCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCTCTCGGCCCCGTGAATGCGGC
 TAATCCTAACTGCGGAGCACATGCTTCAACCCAGAGGGTAGTGTGTGTAATGGGCAACTCTGCAGCGGAACCG
 ACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTTATTTCTTATATTTGGCTGCTTATGTTGACAATACAGAATTTGTTACCAT
 ATAGCTATTGGATTTGGCCATCCGGTGTGAATAGAGCTGTTATATACCTATTGTTGGCTTTGTTACCACTAACTT
 TAAAATCTATAACTACCTCAACTTTTATTTAATTAACCTCAATACAGTTGAACATGAGGCGTGGCCCTGCCCTCCTA
 CTGATCATCTTGGCCGTGTGCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCGGAGGCCGTGAGCGAGCCC
 CTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAACACCCACCCAG
 TGCACCTACAACAGCGAGCCTGCGGAACAGCAGCCTGCTGAGAGAGAAACCCATCAGCTTCAACTTTTTCCAGAGC
 TACAACCACTACTACGTGTTCCACATGCCCAGATGCCCTGTTTGGCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTTCTCTGAACCA
 GTGGACCTGACCGGAGCACTGGAAGATACAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTGCCAAGGACCTTGGCC
 AGCTACCGTCTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCTTCGGCGAGCAGCCTACCACGCTGCCCTTCCC
 ATCGACCTGAGCATGCCCCACGCTGTGGATGCCCTCCCAGACACCCCTCAGCGCTGGACCGAGAGCCACACCCACC
 TCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACCAGACCTGCATCTTGTTCGACGGCCACGACCTGCTGTTTAGCACCGTG
 ACCCCCTGCTGCACAGGGCTTCTACCTGATCGACAGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCCCTGACCGAGGATTTCT
 TTGTTGTTACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTCCGCCACCTGCCCCAGAGTGTCTGTTT
 AAGGCCCTTACCAGCGGGACAATCTCATCTGCGGCCGAGCCGAGAGGACAGGCTGCTGGTGTGTTCAAGAA
 GACGACCTGAACCGGCACTCTTACTCTGAAGGACCGGAGCTTCTGGACGCGCCTTGGACTTCAACTACTTGA
 CTGAGCGCCCTGCTGAGAAAACAGCTTCCACAGATACGCGGTGACGCTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTC
 GATCGGCGGACCGTGGAGATGGCTTCCCTATGCCCTCGCCCTGTTGCGCGCTGCCAGACAGGAACAGGCTGGC
 GCGCAGGTGTGAGTGGCCAGAGCCTGGATAGACAGGCGCGCTGCTGCGAGTCCAGGAATTCATGATCACTGCT
 CTGAGCCAGACCCCTCTAGAACCACCCCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTTGGATCTGGCCAGAGGGCCCTGTGG
 ACCCCCAACAGATCAGGACATCAAGCTCTGTCGGCTGCTGTATCATCTGAGCAAGCAGAAACAGCAGCAGC
 CTGATCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCGGCTGCTTCCGCTGAACCTGCACAGACCCCTTGGCCAGCTTT
 CTGAGCGCTTCCCGAGGCAAGAACTGTACCTGATGGGCAAGCTGCTGCCACAGCATGCTGGTGCATACCAAGAG
 CGGCGGAGATCTTCTATCGTGGAGACAGGCTGTGTAGCTTGGCCGAGCTGTCCCACTTTACCCAGCTGCTGGCC
 CACCTCACCACAGATGACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGACAGCAGCAGCGGACAGCGGGACCAAGCTTGGAA
 CGGCTGACCCAGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGGCTGCTACAGTGCTTGCAGCGCTGTCTATCTCTCCACCAT
 CAGCCAGCACCTTGGAAACCTTCCCGACCTGTTCTGCTGCGCCCTGGGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTG
 TCCGAGCAGTGTCTTACATCTGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGCTCATGCTTACCCCTGTCCACCAAGTC
 GTGGGCCAGAGCCTGATCATACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGGCAGCTGACCCGGAACATGCACACCCACA
 CACAGCATCCCGTGGCCCTGAACATCAGCTTGAAGAACTGCGCTTCTGTGAGTCTGCCCTGCTGGAATACGAC
 GATACCCAGGCGTGTATCAACATCATGTACATGACAGACAGCGACAGCTGCTGTTTCCGCTTGGACCCCTACAAC
 GAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCGGGACCCACTACTGTATGCTGCTGAAGAACGGGACCTGCTGGAGGTGACCGAC
 GTGGTGGTGGAGACCCAGCTTCTGGAATTTTGAACCTTCTTAAGCTTGGCGGAGAGCTGAGTGTCTCAACCCCGG
 CCAATGTGACAGGCGGACCTGCGGCTTCAGCTTCCAGCTTGGACCGGTGAGCTGCTGTGTTGCTGCTGCTGCTG
 CTGCTATCGTGTCTTCTGCGCGCTGTCTGTGGCCCCCTACAGCGCGGAGAGGTGCCAGCGAGTGCCCGGAG

UTGACCGAGAAGATGCCTGCTGGGCGAGGTGTTCCGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGGCTGGGCGCCCTGGTCAAC
 GTGACCGGCGAGAGATGGCCCGCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGTGACCCCGAGGGCCGCCAATAGCGTG
 CTGCTGGACGAGGCTTTCTGGATACCCCTGGCCCTGCTGTACAAACACCCCGACAGCTGAGAGCCCTGCTGACC
 CTGCTGTCCAGCGACACCGCCCGCAGATGGATGACCGGTGATGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGCCCT
 GCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGAGGCTACGACCTGACCCAGACTGAGCTACGGCCGCTCCATCTTC
 ACAGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGGCCCGCCAGCCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATTCGGAACGAGGGC
 ACCAGAACCACAGAGCCGTGGCGGTGCCGTGTTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGC
 CTGTACAAACCGTGAAGAGTTCTGCCCTCCGGCACCAGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTAC
 TACGCCCGCCCTGGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCCAGAGTGAACCTGCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCC
 GTGGACGCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGCGATTGGC
 ATGCCCGCTTAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATTTTCAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCGACCTGGGCATCC
 GAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCC
 TTCTTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAGCTGCATTAAACATGGTCATAGCTGTTTCTT
 GCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTCGGCTCGGTGCTTGGGTAAAGCTGGGGTGCCCT
 AATAGCAAAAGGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCCGGTTGCTGGCGTTTTCATAGGCTCGGCC
 CCGCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGG
 CGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCCTGCCGTTACCGGATACCTGTCCGCTTTC
 TCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTCTCATAGCTCAGCGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCA
 AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCGCTTCAGCCCGACCGCTGCCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCA
 ACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCG
 GTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGC
 TGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACACCGCTGGTATCGGTTGGTT
 TTTTGTGTTTCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTTCACGGGT
 CTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGA
 TCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTATTAGA
 AAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAC
 GATCCGCCCATTCGCCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCA
 CGCCGAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCAC
 CATGGGTACACCACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCCGTTGCCAGGC
 CCTGATGTTTCTCATCCAGATCATCCTGATCCACAGCCCGCTCCATACGGGTACCGGCACGTTCAATACGAT
 GTTTCGCTGATGATCAAAACGACAGGTGCCCGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGC
 TCACTTTTTCTGCCCGGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCCATCAC
 GGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCG
 CTTTCATCCTGCAGCTCGTTACGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCAAAACAGCACCCGACGACCCCTGCGCGCTCA
 GACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACG
 CTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATC
 AGGGTTATTGTTCTCATGAGCGGATACATATTGAAATGATTTTGAAGAAATAAACAATAGGGGTTCCGCGCAT
 TTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAG
 CTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAG
 TGGCCGCTACAGGGCGCTCCATTTCGCATTACGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGGGCGCTCT
 TCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAAAGCCAGGGTTTTCCAG
 TCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A536: SGP-342-EV71-gHsol-EMCV-gL

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCAGATTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAATGAAGGAGCTCGCCCGCTCATGAGCGACCCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATACCAAGCCAAATAAGGGAGTTAGAGTCGCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAAGTTGGCTGGAGCATATCCATCACTACTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTAAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGGCCG

TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCCG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAATAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCTGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAAGTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCTTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCCAAGAAAGAAAACCTGTCAGAAAATTATAAGGGACGTCAGGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAACACCCCGTAGAGACCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTCTGTCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTGCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCTCAACCTTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATCCAGAACGAAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCCGAGTACCCAACTAAGC
 AGGACGATCTCATTTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAAATAGATTACAAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCAACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGACGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAACACTGACTGCCAAGTACCTTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCAGTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACCGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCCGCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCTCCACCAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTCCGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTCTAGACCCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGCTATAGCGCGGACGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCTATTTGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCAACCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAGGACAACTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTTGAACATTGTCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCAACAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTCGAAGAGTCCG
 AAGCCTCCACACCACTAGCACGCTGCCTTGTGCTTCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTAAGTGTGTGCTCATCTCTTCCATTGCGGAAGTATAGAATCACTGTGTGCGAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAAACAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGCTGTGATGGCCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTGCAGGCGAGACATTACCGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGCTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACGAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACTCTTACTTTCGCAAGAGTATAGGATTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCTCGAACAGTATTACAGGAACCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCAAGCACTCCTAGCAGGTCCGTCTCGAGAACAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAAGCGTTCTGAGCACAAACAATGACGGTTTGTGCGGGTG
 CATACATCTTTCTCCGACACCGGTCAAGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAG

TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTTCGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGATTACTACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTTGTATTATCTAGTGTGAACCGTGCCCTTTTCAAGCCCCAAGGTCGCGAGTGGAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTCACGCAAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCCTTAAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTTAAAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGACGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGATATGTGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAACTGACATCGCGCTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGACAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCCGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAATAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACTTGTAAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAAATTAATGGCAGACAGGTGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGGAGA
 AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTCGACCGGCACAGCGTGCCTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGCTATTTCCAGAAGTA
 GTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCTTAGGCTTTTGCAAAAGCTTGTATATCCATTTTCGGATCTGATCAAGAGACA
 GGATGAGGATCGTTTTCGCATGATTGAATAAGATGGATTGCACGTAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTA
 TTCGGCTATGACTGGGCACAACCTGACAATCGGCTGCTCTGATGCCCGCTGATCCGGTTGTGACGCGAGGGGCGC
 CCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGAAGGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGG
 CTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCACAGTCTAGACTGGCGCGCCAAACCTGCAGGTTAAAAACAGCTGTGGGTTGT
 TCCCACCCACAGGGCCCACTGGGCGCTAGCACTCTGATTTTACGAAATCCTTGTGCGCCTGTTTTATATCCCTTC
 CCTAATTCGAAACGTAGAAGCAATGCGCACCAGTGTGATCAATAGTAGGCGTAACGCGCCAGTTACGTCATGATCAA
 GCATATCTGTTCCCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTTACGCGGTTGAAGGAGAAAAAGCTTCGTTATCCGGCT
 AACTACTTCGAGAAGCCAGTAACACCATGGAAGCTGCAGGGTGTTCGCTCAGCACTTCCCCCGTGTAGATCAG
 GTCGATGAGCCACTGCAATCCCCACAGGTGACTGTGGCAGTGGCTGCGTTGGCGGCTGCTTATGGGAGACCCA
 TAGGACGCTCTAATGTGGACATGGTGCGAAGAGCCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCTCCGGCCCCCTGAATGCGGC
 TAATCCTAATGCGGAGCACATGCCCTCAACCCAGAGGGTAGTGTGTGTAATGGGCACTCTGCAGCGGAACCG
 ACTACTTGGGTGTCCGTGTTTTCTTTTATTCTTATTTGGCTGCTTATGGTGACAATTACAGAAATGTTTACCAT
 ATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGTGTAATAGAGCTGTTATATACCTATTTGTTGGCTTTGTACCACTAACTT
 TAAAATCTATAACTACCCTCACTTTATATTAACCTCAATACAGTTGAACATGAGGCTTGGCCTGCCCTCCTAC
 CTGATCATCCTGGGCGTGTGCTGTTCAGCCACTGCTGTGTCAGCAGATACGGCGCGAGGCGCTGAGCGAGCCC
 CTGGAACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAACACCCACCCAG
 TGCACCTACACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTGTGAGAGAGAACGCGATCAGCTTCACTTTTTCAGAGC
 TACAACCACTACTACGTGTTCCACATGCGCCAGATGCTGTTTGGCGGCGCTCTGGCCGAGCAGTTCTGAACCA
 GTGGACCTGACCGAGACACTGGAAGATACAGCAGCGGCTGAATACCTACGCGCTGGTGTCCAAGGACCTGGCC
 AGCTACCGGTCCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCAACCGTGCCTCCCTCCC
 ATCGACCTGAGCATCCCCACGTGTGGATGCTTCCCGAGACACCCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACACCC
 TCCGGCTGACAGACCCCACTTCAACCCAGACCTGCATCCTGTTGAGAGGCGCAGACCTGCTGTTTACGACCGTG
 ACCCCCTGCTGCACCAAGGCTTCTACCTGATCGACAGGCTGAGATACCTGAAGATCACCTGACCGAGGATTTT
 TTCGTGGTCAACGTGTCCATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCGCCAGAGTGTGTTT
 AAGGCCCCCTACAGCGGGACAACCTTCATCCTGCGGCGAGCCGAGAAGCACGAGCTGCTGGTCTGTTCAAGAAG
 GACAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCGCACTTCTGAGCGCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGAC
 CTGAGCGCCCTGCTGAGAAAACGCTTCCACAGATACGCGGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTC
 GATCGGCGGAGCGTGGAGATGGCTTCCGCTATGCGCTTCCGCTGTTCCGCGCTGCCAGACAGGAAGAGGCTGGC
 GCCCAGGTGTCAATGCGCAGAGCCCTGGATAGACAGGCGCGCTGCTGACATCCAGGAATTCATGATCACCTGC
 CTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACCCCTGCTGCTGATACCCACAGCCGTTGATCTGGCCAGAGGGCCCTGTGG
 ACCCCCAACCGATCACCGACATCACAGCCTCGTGGGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAACACGACGAC
 CTGATCCCCAGTGGGCGCTGAGACAGATCGCGCACTTCCGCTTGAAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTT
 CTGAGCGCTTCCGCGAGGAGGAAGTGTACCTGATGGGCGAGCTGGTCCACAGCATGCTGGTGCATACCCAGAG
 CCGCGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCTGTGTAGCCTGGCGAGCTGTCCACTTTACCCAGCTGCTGGCC
 CACCTCACACAGATACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGACAGCAGCAGCGGACAGCGGACCCACAGGCTGGAA
 CCGCTGACCAAGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCGCTGTCCATCCTGTCCACCATG

CAGCCAGACACCTTGGAAACCTTCGCCGACCTGTTCTGCCTTGCCTTGGCCCTGGGGCGAGAGCTTTAAGCCGCTGACCCGTG
 TCCGAGCACGTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTCT
 GTGGGCCAGAGCCTGATCATCACCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCAGAGCTGACCCGGAAACATGCACACCACA
 CACAGCATCACCCTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACTGCGCTTTCTGTCTGCTGCTGCTGCTGGAATACGAC
 DATACCCAGGGCCTGATCAACATCATCTTACATGACAGCAGCCAGCAGCTGCTGTTTGCCTTGGACCCCTACAAAC
 GAGGTGGTGTCTTTCAGCCCTCCGACCTCCTACCTTGTGTCTGCTGAGAAACCGGACCTGCTGCTGGAAGTGAACGAC
 GTGGTGGTGGAGCGCCACCGACTGATAACGCCGGGCGCCCCCTAACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGAAATAAG
 GCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATAATTGCGCTCTTTTGGCAATGTGAGGGGCCGAAACCTG
 GCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCTTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCTG
 TGAAGGAAGCAGTTCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACACGTCCTGTAGCGACCTTTGAGGCGAGCGGAACCC
 CCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCCG
 AGTGCCACCTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAGAAGTCAAATGGCTCTCTCAAGCGTATTCAACAGGGGCTGTG
 AGGATGCCGAAGAGTACCCCATTTGATGGGATCTGATCTGGGGCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGT
 CGAGGTTAAAAAACAGTCTAGGCCCCCGAACACCGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACAGATAATAATATG
 TGCAGAAGGCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGTGATCCTGCTGTGGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 ATCGTGTCTCTGCGCCCGTGTCTGTGGCCCTTACAGCGCCGAGAAAGGTGCCAGCCGAGTGCCTCGAGCTGACC
 AGAAGATGCTTCTGCTGGGCGAGGTGTTTCAGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGCTGCGGCCCTGGTCAACGTGAC
 GGCAGAGATGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGTGACCCCGAGGGCCGCAATAGCGTGTCTGCTG
 GACGAGGCCCTCTCTGGATACCTTGGCCCTGCTGTACAAACACCCCGACCGAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCCTGCTG
 TCCAGCGACACCGCCCCAGATGGATAGCCGTTGATGCTGGGGCTTACAGCGAGTGTGGAGATGCCAGCCCTGCCGTG
 TACACTGCTGCTGGACGACTGTGTCAGAGGCTACGATCTGAGCCAGCTGAGCTATCGGCGGTTCCCATCTTCACAGAG
 CACGTGCTGGGCTTCGAGCTGTGTGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGCTGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAGA
 ACCAACAGAGCCGTGCGGCTGCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCTGTAC
 AACGCCGTGAAGAGATTCTGCTTCCCGCACCGCTGGATCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCC
 GGCCTGCCCTCAGAGCTGAAGCAGACAGAGTGAAGCTGCGCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGAC
 GCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAAGTTCGCGCGGATTGGCATGCCG
 CCTTAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTCCGAATCGGATTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTCGGCATGGCATCTCCACTCTCGCGTCCGAGTCCGATGGCATCCGAAGGA
 GGACGCACGTCCTCATCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACAGTGATATCTGGCCCTCATGGCCCTCTCT
 TCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTTCTTGCGTAT
 TGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTGGGTAAAGCCTGGGGTGCTAATGAG
 CAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAGGCCGCGTGTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTG
 ACAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACAGGCGTTTC
 CCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCTGTTCGACCTTGCCTGTACCCGATACCTGTCCGCTTCTCTCCCT
 CGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGATCTCAGTTCGGTGTAGGCTGCTTCCGCTCAAGCTGG
 GCTGTGTGACGACACCCCGCTTACGCCGACCGCTGCGCCTTATCCGTTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCGG
 TAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA
 CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGC
 CAGTTACCTTCGGAAGAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGTTTTTTTTG
 TTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACG
 CTCAGTGGAAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACTAGATCCTTT
 TAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAGTATATGATGAACCTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAAT
 CATTCAGCAGCAGATAAAACGCAATACGCTGGCTTCCGGTCCGCAATGCCATACAGCAGCAGAAAAAGCATCCG
 CCCATTGCGCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCTGATAACGATCCGCCACGCCCA
 GACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCCGGCAGGCACGCATACCCATGGG
 TCACCACCAGATCTTCCGCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCCGTGCCAGGCCCTGAT
 GTTCTTTCATCCAGATCATCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCG
 COTGATGATCAACCGACAGGTGCGCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTT
 TTTCTGCGCGCGCAGATGGCTAGACAGCAGATCTGACCCGGCACTTCCGCCAGCAGCAGCAATACCGGCCGCT
 CTTGCTCACCACCATCCAGCACCAGCCGACACAGGAACCCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCGCTTCAT
 CTTGACGCTCGTTGACGCGACCGCTCAGATCGGTTTTTCAACAAACAGCAGCCGACGACCTTGCAGCTCAGACGAA
 ACACCGCGCATCAGAGCAGCCAAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCG
 GGCTACCCGCGATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTT
 ATTGTCTCATGAGCGGATACATAATTGAATGTATTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCGCGCACATTTCCCG
 GAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCAAT
 TTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCG
 CTCACGGGCGCTCCCATTCGCCATTACGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCCGTGCGGGCCTCTTCGCTA
 TTACCGCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAGTTGGGTAAAGCCAGGGTTTTCCAGTCAAC
 GCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A537: SGP-342-EV71-gL-EMCV-gHsol

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAATGGAGAAAGTTACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCGAGCGAGCTTCCCGCAGTTTGGAGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCCGCCGAGAAATGATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAAGAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCTAGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCTGTCTGCTACGAAGGGCAAGTCTGTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGACCGACAA
 GTCTCTATACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAAGTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGACGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAGGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAAGTGCAGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCTGTCACGGTGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGGCCCG
 TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCTATGGGGTGTGTTGGGCTTTTGAAGGCACAAGATAACATCTATTATTAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCTACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAGAATCAGGAAAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCGCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCACTTGTATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGCGAGGCTGACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCGGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAGGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCTGTAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGCGCAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCGAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGAATCAGTGTCTTGAATGGATGCAAAACCCCGTAGAGACCCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGGCGTTTCTTAAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAAACACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCAAAAAGCATCTCTCGCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTGCTCAACCTTGTCTTACG
 ACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCGAGTACCAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTCTTCAAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTTACAAGGTGAATGAAATCCTC
 TGTACGCAACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGACGAGGAGCCGATCGTGTGGAACCACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGCTGTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACATGGAACACTG
 TGGATTATTTGAAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGCTCTATTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCCGCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCCAACTGCCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCTCACCATAATGAACACCCACAGAGTGAATTTCTTCTATTG
 TCAGCAAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTCCGGGAAAAAGTTGTCCGTCGCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCAGGTGATGTGCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGACATAGGTTATGTTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGGCCGTCACGACCAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGGAAGCTTCGATTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTATGCGGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAAAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCACCGCATCTTTTCCGGGAACAAGACTCGACTAACCCCAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA

[illegible]

TGCAGAGGCTACGACCTGACCAGACTGAGCTACGGCCGGTCCATCTTCACAGAGCAGTGTGGGCTTCGAGCTG
 GTGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAGAACCAACGAGCCGTGCGGCTG
 CCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCTGTACACGCCGTGAAAGAGTTCTGC
 CTCGGGCAACAGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAAGTACTACGCCGGCCTGCCCCCAGAGCTGAAG
 CAGACCAGAGTGAAACCTGCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAACGCCGGCGC
 CCCCCCTAACGTTACTGGCCGAAGCGCTTGGAAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCA
 TATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTT
 CCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTGCTGAAGGAAGCAGTTCTCTGGAAGCTTCTTGAAGAC
 AAACAACGTCTGTAGCGACCCCTTTCAGGCGAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCCTCTGCGGCCAAAAGC
 CACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGCGCGCACAAACCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAAGAG
 TCAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGTGAAGGATGCCAGAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTG
 ATCTGGGGCTTCGGTGCATGCTTTACATGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAAACGTCATAGCCCCCCGACCAACG
 GGGAGCTGTTTCTTCTTGA AAAACACGATAATAATATGAGGCTGGCCCTGCCCCCTACCTGATCATCTGGCC
 GTGTGCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCGGAGGCCGTGAGCGAGCCCTGGACAAAGCTTTT
 CACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGCTTCTGCGGGAGAACACCACCCAGTGACCTAGCAACAGC
 AGCCTGCGGACACAGCACCGCTGCTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTTTTTTCAGAGCTACAAACAGTACTAC
 GTGTTCCACATGCCAGATGCCCTGTTTGGCGGCCCTCTGGCGGAGCAGTTCTTGAACAGGTGGACCTGACCGAG
 ACCTGGAAAGATACAGCAGCGCTGAATACCTACGCCCTGTGTGTCGAAGGACCTGGCCAGCTACCGGTCTCTTT
 AGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGTGCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATC
 CCCCCAGTGTGGATGCCCTCCCCAGACACCCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACCACTCCGGCTGCACAGA
 CCCCCCTTCAACAGACCTGCATCTGTTTCAGCGGCCACGACCTGCTGTTTAGCACCGTGACCCCCCTGCTGAC
 CAGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCAOCTGACCGAGGATTTCTTCGTGCTCACCCTG
 TCCATCGACGACGACACCCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCAGAGTCTGTTCAAGGCCCTTACCAG
 CGGGACAACCTTCATCCTGCGGCGAGACCGAGAAGCAGCAGCTGCTGGTGTGCTGCTCAAGAAGGACACAGCTGAACCGG
 CACTCCTACCTGAAGGACCCCGACTTCTGGACGCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTG
 AGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTCGATCGCGGAGCCGTG
 GAGATGGCTTCGCTATGCCCTCGCCCTGTTGCGCGCTGCGCAGACAGGAAGAGGCTGGCGCCAGGTGTCAGTG
 CCCAGAGCCTGGATAGACAGGCCGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCATGATCACCTGCCCTGAGCCAGACCCCC
 CCTAGAACACCCCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAGGGCCCTGTGGACCCCCAACCCAGATC
 ACCGACATACAGAAGCCTCGTGGGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAACCCAGCAGCATCCCCCAGTGG
 GCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTTCTGAGCGCTTTCGCC
 AGGCAGGAACCTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTGCATACCACCGAGCGCGCGGAGATCTTC
 ATCGTGGAGACAGGCCCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCACTTTACCCAGCTGCTGGCCCCACCTTACCACGAG
 TACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGCGAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCACAGCCTGGAACGGCTGACCAGACTG
 TTCCCGGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCGGCCCTGTCCATCCTGTCCACCATGGAGCCAGCACCCCTG
 GAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCTGCCCCCTGGGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTGTCCGAGCAGCTGTCC
 TACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTCTGGGGCAGAGCCTG
 ATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGGGAGCTGACCCGGAACATGCACACCACACACAGCATCACCGTG
 GCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACCTGCGCTTTCTGTGAGTCTGCCCTGCTGGAATACGACGATACCCAGGGCGTG
 ATCAACATCATGTACATGCACGACAGCAGCAGCTGCTGTTCCGCCCTGGACCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCC
 AGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACCGGACCGCTGCTGGAAGTGACCGCATGGTGGTGGACGCC
 ACCGACTGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCG
 CCTTAAAAATTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATATTTCAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGA
 GGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCCTTCCTT
 TCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGTCAGCTGCATTAAACATGGTCATAGCTGTTTCTTGCCTAT
 TGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCCGGTAAAGCCCTGGGGTGCCCTAATGAG
 CAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTGTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTG
 ACGAGCATCAGAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGCGTTTTT
 CCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTCCGACCTGCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTT
 CGGGAGTGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTACTCTAGTTCCGGTGTAGGTGCTTCCGCTCAAGCTG
 GCTGTGTCACGAACCCCGTTTCCAGCCGACCGCTGCGCCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAAACCCG
 TAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCAGGATGTAGGCGGTGCTA
 CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGC
 CAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTT
 TTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACG
 CTCAGTGGAAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTT
 TAAATTAAAAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATT
 CATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAGGATCCG
 CCCATTCCGCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCCA
 GACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCCGGCAGGACGCGATCACCATGGG

TCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTTCAGACGCGCAAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGAT
 GTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCG
 CCTGATGATCAAACGGACAGGTTCGCCGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTT
 TTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCG
 CTTCCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCAT
 CCTGCAGCTCGTTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTACAAAACAGCACCGGACGACCTGCGCGCTCAGACGAA
 ACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCG
 GGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTT
 ATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCC
 GAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTGTAAATCAGCTCATT
 TTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCG
 CTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTA
 TTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACAC
 GCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A554: SGP-gH-SGP-gL-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTTCTCAGAGCTTTGCGAGCGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCGCGAGAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCCGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAAGAAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTGATGAGCGACCCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCTGTCTGCTACGAAGGGCAAGTCTGTTTACCAGGATGTATACCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGATATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCTGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTGTGTGCTGCAAGTGACAGACACATGAAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCTGTCAACGGTCTGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTCACTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATCGCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTGCTAAACA
 GGTACTGACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTGCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATATTAAAGCGCAGTCA
 CAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTGATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTAAACATGATGTGCCGTGAAAGTGCAATTTAAACACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTCTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGAATCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG

CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCCG
 TCAGCAAATTTGAAGGGCAGAAGCTGTCTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGAGACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCGCGGTATGCAAAACGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAAGTTCTGTTGTATTCTTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCTTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGGAAGGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAACACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTTC
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTCGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTCGAAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCCTAGCAGCTGCCTTGCTTGTGTCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCAGTCCAGAACAAATTAAGTGTGTGCTCATCTTTCCATTGCGGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCTGCGTATATTTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCAACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAAGGACTAGAACGCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGCTGTGATGAGTGGCCCGACCCACAGGTGTGCAAGTCGAGGCGAGACATTACGCGGCCGCGCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACCTTGACACCTTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAATCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCTCGAACAGTATTGAGGAACCTCCACATCCGCTCCGCGCACAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAAGCGTTTCGTAGCACAAACAATGACGGTTTGTGCGGGTG
 CATACTCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGAGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGTATGCCCCGCGCTCGACCAAGAAAAGAGAATTAATACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCCTAGGGCATTATTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACC
 TGCATCCTGTCTCTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAAGCTGTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGCTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAGAAATTTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAAATGCCCCGATTGGATTTCGGCGGCGCTTAAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTAACATTACCAAAATTAAGAGGACAAAAGCTGCTGCTCTTTTGGCAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGACAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGAGCTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGATATGTGCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAACTGACATCGCGTCTGTTT
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACCGAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCCGGCGAAATTCATCAATACATTTGCCCACTAAAATAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACCGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTACGTACCTGAGAG
 GGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCGCTGGCTT
 GCGCTCTACCTGATCATCTGGCGGTGTGCTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCGGAGGCGCT
 GAGCGAGCGCTGGCAAGGCTTTCACCTGTGCTGTAACCTACGGTCAGACCCATCGGTTTTCGCGGGAGAA
 CACCAACCGAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTCTGTGAGAGAGAAGCGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACAGTACTAGCTGTTCCACATGCCAGATGCGTGTGCGCGGCTCTGGCGGAGCAGTT
 CCTGAACAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA

[illegible]

ATGCCGCCTTAAAAATTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCC
 GAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTG
 AATATGGCTCATAACACCCCTTGTATTACTGTTTATGTAAAGCAGACAGTTTATGTTCATGATGATATATTTT
 ATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAAGTTTGTCTGAGTT
 GAAGGATCAGATCAGCATCTTCCCGACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAAGTTCAAAATCACCAACTG
 GTCCACCTACAACAAAGCTCTCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTGAGGCCTG
 GTATGAGTCAGCAACACCTTCTTCAAGGAGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGC
 ACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGT
 GATACAGGATATATTCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTCGTTTCACTGCGGCAGCGGAAATGG
 CTACGAACGGGGCGGAGATTTCTGGAAGATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCCGCGCAAA
 GCCGTTTTTTCATAGGCTCCGCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAAATCAGTGGTGGCGAAACCC
 GACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTTCTGCTTTCCGTTT
 ACCGGTGTGATTCGCTGTTATGGCCGCGTTTGTCTCATTCCACGCCTGACACTCAGTTCGCGGTAGGCAGTTCCG
 CTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCCCCGTTTCACTCCGACCGCTGCGCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGA
 GTCCAACCGGAAAGACATGCAAAAGCACCCTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGA
 AGTATGCGCCGGTTAAGGCTAACTGAAAGGACAAGTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCAGTTACCTCGGT
 TCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCCTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTCGTTTTTCAGAGCAAGAGA
 TTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAAGATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACTCAC
 GTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACTAGATCTTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTTA
 AATCAATCTAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTATCCAGCAGACGATAAAACG
 CAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAACGATCCGCCCCATTGCGCGCCAGTTCTT
 CCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGC
 CGCTAAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACCACAGATCTTCGCCAT
 CCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCT
 GATCCACAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTTCGCTGATGATCAACCGGACAGG
 TCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCGGCGCCAGATGGC
 TAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACCTCGCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCA
 CCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTACGCGCAC
 CGCTCAGATCGTTTTTCAAAAACAGCACCGGACGACCCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCGATCAGAGCAGC
 CAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCGATGCAGGCCAT
 CCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACA
 TATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGAAAAAGTGCCACCTAAATTTGT
 AAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAAT
 CGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGC
 CATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGG
 GGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTCCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A555: SGP-gHsol-SGP-gL-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCCCGCCGAGAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTGATGAGCGACCCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTGTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGTGCAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTGCTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGCCTGGGGCCG

GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCGGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACA
 GGTAACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGGCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTGCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTAAATGATGTGCGCTGAAAGTGCATTTTAAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCAACCTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAATAGATTACAAAGGCACAGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTGCGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGAAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAAGTGGTCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCAATCG
 TCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCAATATGACA
 TAATATTTGTAAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGACATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGCTATAGCGCGGAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTTCATTGGTGACGATCGCAAGGCCCGTACGCAATCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGCAGAGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCGGTAGGACCAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACTGTGCGAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTTCAGTACGATT
 CACTGTTAGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTTGAACATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGTAAGGTATCGATGTATATCTCTCGGAGAAAGCATGGTGACGATTCAGTTCGAAATGCCCGCTCAAGTCCG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAATTAAGTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTACCGAAAGTGCTGCGTATATTCAATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAAGTTTGCTGTCAGATGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTTCGAGGCAGACATTACGCGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGGTCCATTCTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCCTCGAACAGTATTGAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAAGAACCCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACAGCCTGGTCTCCAAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTTCGTAGCACAAACAATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTATACAACAAAAATCAGTAAGGCAAAACGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTGATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAACACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCATAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAAGGAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTTGTATTTCATCTAGTGTGAACCGTGCTTTTCAAGCCCCAAGGTTCGAGTGGAAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTCTTACTGTATTATTCAGAGTACATGCTGCTATTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC

[illegible]

CCCCCGAGCGGTGCTACGACTTCAAGATGTGCAACCGGTTACCGTGGCCCTGAGATGCCCCGACGGCGAAGTGT
 GCTACAGCCCCGAGAAAAACCGCGAGATCCGGGGCATCGTGACCACCATGACCCACAGCCCTGACCCCGCAGGTGG
 TGCACAAACAGCTGACCAGCTGCAACTACAACCCCTGTACCTGGAAGCCGACGGCCGGATCAGATGCGGCAAAAG
 TGAACGACAAGGCCAGTACCTGCTGGGAGCCGCGGAAGCGTGCCCTACCGGTGGATCAACCTGGAATACGACA
 AGATCACCCGGATCGTGGCCCTGGACAGTACCTGGAAGCGGTGAAGAAAGCAAGCGGCTGGACCTGTGCAGAG
 CCAAGATGGGCTACATGCTGCAGTGATAAGGCGCGCAACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGAAATAAGGCCGGTG
 TCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGT
 CTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGA
 AGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCACC
 TGGCGACAGGTGCCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCAGTGCCA
 CGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGGCTGAAGGATGC
 CCAGAAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTCGAGGTT
 AAAAAACGTCTAGGCCCCCCGAACACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACACGATAATATGCTGCGGCTGC
 TGCTGAGACACCACTTCCACTGCTGCTGCTGTGTGCCGTGTGGGCCACCCCTTGTCTGGCCAGCCCTTGGAGCA
 CCCTGACCGCCCAACAGAACCCCTAGCCCCCTTGGTCCAAAGCTGACCTACAGCAAGGCCCAACGACCGCCCACT
 TCTACTGCCCCCTTCTGTACCCCAAGCCCTCCAGAAAGCCCTTGCAGTTCAGCGGCTTCCAGAGAGTGTCCACCG
 GCCCTGAGTGCCGGAACGAGACACTGTACCTGCTGTACAAACGGGAGGGCCAGACACTGGTGGAGCGGAGCAGCA
 CCTGGGTGAAAAAGTGATCTGGTATCTGAGCGGCCCGGAACAGACCATCTGACGCGGATGCGCCAGAACCGCCA
 CCAAGCCAGCGACGGCAACGTGCAGATCAGCGTGGAGGACGCCAAAATCTTCCGAGCCACATGCTGCCCAAGC
 AGACCAAGCTGCTGAGATTCTGTGGTCAACGACGGCACCAAGATATCAGATGTGGGTGATGAAGCTGGAAGCTGGG
 CCCACGTGTTCCGGGACTACTCCGTGAGCTTCCAGGTCCGGCTGACCTTACCGAGGCCAAACAACAGACCTACA
 CCTCTGCACCCACCCCAACCTGATCGTGTGATAAGTACCTTTGTACGCTGTTTTATACCCCTCCCTGATTTG
 CAACTTAGAAGCAACGCAAACAGATCAATAGTAGGTGTGACATACCAGTCGCATCTTGATCAAGCACTTCTGT
 TCCCCGGACCGAGTATCAATAGACTGTGCACACGGTTGAAGGAGAAAAAGTCCGTTACCCGGCTAACTACTTCCGA
 GAAGCCTAGTAACGCCATTGAAGTTGCAGAGTGTTCGCTCAGCACTCCCCCGTGTAGATCAGGTGCGATGAGTC
 ACCGATTTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGCTGCTATGGGGTAACCCATAGGACGCTCT
 AATACGGACATGGCGTGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACT
 GCGGAGCACATACCCTTAATCCAAAGGGCAGTGTGTGTAACGGGCACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGG
 TGTCCGTGTTTCTTTTATTCTGTATTGGCTGCTTATGGTGACAATTAAAGAATTGTTACCATATAGCTATTGG
 ATTGGCCATCCAGTGTCAAACAGAGCTATTGTATATCTCTTTGTTGGATTACACCTCTCACTCTTGAACGTTA
 CACACCTCAATTACATTATACTGTGAACACGAAGCGCATATGCGGCTGTGCAGAGTGTGGCTGTCCGTGTGCC
 TGTGTGCCGTGGTGTGGGCCAGTGGCCAGAGAGACAGCCGAGAAAGAAACGACTACTACCGGGTGGCCCACTACT
 GGGATGCTGTCAGCAGAGCCCTGCCCGACAGACCCGGTACAAATACGTGGAGCAGCTCGTGGACCTGACCCCTGA
 ACTACCCTACGACGCCAGCCAGCCCTGGACAACCTTGCAGCTGCTGAAGCGGATCAACGTGACCGAGGTGTCCT
 TGCTGATCAGCGACTTCCGGGCGCAGAACAGAAAGAGGGCGGCAACCAACAGCGGACCACTTCAACCGCGCTGGCT
 CTCTGGGCCCTCAGGCCAGATCCCTGGAATTGAGCGTGCAGGCTGTTCCGCAAGTGATAACGTTGCATCCTGCAGG
 ATACAGCAGCAATTTGGCAAGCTGCTTACATAGAATCGCGCGATTGGCATGCCGCTTAAATTTTTATTTAT
 TTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTGTTTAAATATTTTCAAAAAAAGAAAAAAGAAAAA
 AAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGAT
 GGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTAT
 TACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAAATCAGAGAT
 TTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAATTTTGTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCAGCATCTTCCCG
 ACAACGACAGCCGTTCCGTGGCAAGCAAAAGTTCAAAATCACCAACTGGTCCACCTCAACAAAGCTCTCATCA
 ACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTACGGCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTAC
 GAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGTCT
 TCATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTGCAGAGAATATGTGATACAGGATATATCCGCTTCTCTG
 CTCCTGACTCGCTACGCTCGGTGCTTCCGCTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTG
 GAAGATGCCAGGAAGATACTTAAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGGCAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCC
 CTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAAGGCT
 TTCCCCTGCGGGCTCCCTCGTGCCTCTCTGTTTCTGCTTTCGGTTTACCGGTGTCATTCCGCTGTTATGGCC
 GCGTTTGTCTCATTCCACGCTGACACTCAGTTCGGGTAGGCAGTTCGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAAC
 CCCCCGTTCACTCCGACCGCTGCGCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAGACATGCAAAAG
 CACCACTGGCAGCAGCACTGGTAATTGATTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCATGCGCCGGTTAAGGCTAAACT
 GAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACC
 TTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTCGTTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAA
 GAAGATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTA
 TCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAAGTGTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
 ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCA
 ATGCCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCA
 ATATCTTGATAAGCATCCGCCACGCCAGCGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAACGGCCATTTTCCACCTA
 ATGTTCCGACAGGCACGATACCATGGGTACCAACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTTCAGACGCGCA

AACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGG
GTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGA
CGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACT
TCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGGCCGCTTCGGTCACCCATCCAGCACCCGCCACACGGAACACCGGTGGTG
GCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCCGCTCAGATCGGTTTTTCAAAAACAGC
ACCGGACGACCCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAG
CCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTT
CAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAA
CAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTG
CGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAG
AATAGCCGAGTGGGTTGAGTGGCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTGAGGTCGCAATGTTGGGAA
GGGCGTTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTG
GGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A556: SGP-gHsol6His-SGP-gL-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAAGGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACACCCCTTTTATGTTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCGGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCCAGCGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCACTGCGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
GGCTCAACCGAGCTATAGTCGTCAACGGTCGACCCAGAGAAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCTGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACATTGG
AGATCGGGCTGAGAACAAAGATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
GCTCAGTGGAGACCTCGTGGCTTGATAAAGTTTACGATACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
CAATACCCGCTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACA
GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTGCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
CTTAAACAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAGTCTGGCATCATTAAGGCGCAGTCA
CCAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAACTGTGTCAGAAATTATAAGGAGGTCAAGAAAATGAAAG
GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAACACCCCGTAGAGACCTGTATA
TTGACGAAGCTTTTGCTTGTATGCAGGTAATCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
TCTGCGGGGATCCAAACAGTGCGGTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCAATTTTAACCACGAGATTTGCA
CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCAACCTGTTTTACG
ACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
AGGAGGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
TGACGCGAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAGGTGTGTATGCCGTTTCGGTACAGGTAAGGTAAGGTAAGGTA
TGTACGACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGAGGACCGCATCGTGTGGAAAAACTAG
CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACGCTCTTCCAGAATAAGGCAACG
TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
TGGATTATTTTGAACGGAACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGAGGTACCCACAACCTGCCTCGG
CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC

CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTTCG
 TCAGCAAATTAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGAGACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTTCATTGGGTACGATCGCAAGGCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCCTCGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTTCATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAACAGCTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGTCAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTG
 AAGCTTCCACACCCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 CACTGTTGTCCACCGCATCTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTTGAAGCACTTTGCTAGCAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCCGTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTCGAAATGCCCGTCGAAGAGTCTGG
 AAGCTTCCACACCCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTAAGTGTGTCTCATCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCTGCGTATATTTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGCATGAGTGGCCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTCTGGTCCATTCCCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATATGACACCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACCTCTTACTTCGCAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTAGGAACCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAAGCGTTTCGTAGCACAACAACATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTTGGAGATTTCTGATGCCCCGCGCTCGAACAGAAAAAGAAATTAAGTACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCCTTTGTATTTCATCTAGTGTGAACCGTGCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGAAGCCTGT
 ACGCCATGTTGAAAGAGAATCTTCCGACTGTGCTTCTTACTGTATTATTCAGAGTACGATGCCATTTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAGCTGCGCAGCTTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGCTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTACGCAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCCTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTACATTACCAATTAAGAGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGACAGACATACCAATGGACAGGTTTGAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGATATGTGCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAACTGACATCGCGCTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCTACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATGTGAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACCGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAG
 AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAACCTCTGCGAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCCTAACTCTCTACGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGTGAAGCTTGGCCT
 GGCCTCTCTCTGATCATCTTGGCGGTGTGCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGGCGAGGCGGT
 GAGCGAGCCCTGGACAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGAGAA
 CACCACCCAGTGGACCTTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCAGCTGCTGAGAGAGAAGCCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACCACTACTACGTGTTCCACATGCCAGATGCCCTGTTTGGCGGCCCTCTGCGGAGCAGTT
 CCTGAACAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGCTGTCCAA
 GGACTGCGCAGCTACCGGTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCTTACCACCGT

GCCCCCTCCCATGACCTGAGCATCCCCACGTGTGGATGCCTCCCCAGACCACCCCTCACGGCTGGACCGAGAG
 CCACACCACCTCCGGGCTGCACAGACCCCACTTCAACCAGACCTGCATCCTGTTCGACGGCCACGACCTGCTGTT
 TAGCACCGTACCCCTGCCTGCACAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGAC
 CGAGGATTTCTTCCTGGTCAACCTGTCCATCGACACGACACCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCCAG
 AGTGCTGTTCAAGGCCCTTACCAGCGGGACAACCTTCTCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTGGTGGT
 GGTCAAGAAAGGACCAGCTGAACCGGCACTCTTACCTGAAGGACCCCGACTTCTTGGACGGCCCTTGGACTTCAA
 CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTG
 CCAGATGCTCGATCGGCGGACCGTGGAGATGGCCCTTCGCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGGCCGCTGCCAGACAGGA
 AGAGGCTGGCGCCAGGTGTCAGTGCCCGAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCGCTGCTGCAGATCCAGGAATTCTAT
 GATACCTGCTGAGCCAGACCCCTTAGAACACCCCTGCTGCTGTACCCACAGCCCTGGATCTGCCAAGAG
 GGGCTGTGGACCCCCAACAGATCACCGACATCACAAGCCTCGTGCGGCTGCTGTACATCCTGACCAAGCAGAA
 CCAGCAGACCTGATCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAGACCCATCT
 GGGCAGCTTTCTGAGCGCCTTCGCCAGGCAGGAACGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTGCAT
 TACCACCGAGCGGCGGACATCTTCTGCTGGAGACAGGCCCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCCACTTTACCCA
 GCTGTGCTGGCCGACCTCACCAGAGTACCTGAGCGACCTGTATACACCCCTGCAGCAGCAGCGGCACCGGACCA
 CAGCCTGGAACGGCTGACCAGACTGTTCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCGCTGTCCATCCT
 GTCCACCATGCAGCCAGCACCCCTGGAAACCTTCCCGACCTGTTCTGCTGCCCTGGGCGAGAGCTTTAGCGC
 CTTGACCGTGTCCGAGCAGGTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGTACCCCGTGTG
 CACCACAGTGTGGGCCAGAGCCTGATCATCACCAGACCTTACAGCCAGACCAAGTTCGAGCTGACCCGGAACAT
 GCACACCACACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACCTGCGCTTTCTGTCAGTCTGCCCTGCT
 GGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGACGTGTTCTGCCCTGGA
 CCCCACAAAGAGGTGGTGGTGTCCAGCGCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAAGACCGCTGCTGGGA
 AGTGACCGAGCTGGTGGTGGTGGACGCCACCGACCGGACGGGATCTGGGTCCCACCATCACCATCACCATTGATAATC
 TAGAGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATCTGCAGAAG
 GCCCCGACTGCTGCTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTT
 CTCTGCCGCT
 CTTGCTGGGCGAGGTGTTTCGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCTGCTTCAACGTGACCGGCAGAGA
 TGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGCTACAGACCCCTGACCCCGGAGGCGCCCAATAGCGTGTGCTGCGACGAGGC
 CTTCTCTGGATACCTTGGCCCTGCTGTACAACAACCCCGACCGAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCCTGCTGTCCAGCGA
 CACCGCCCCCAGATGGATGACCGTGTATGCGGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGCCCTGCCGTGTACACCTG
 CCGTGGACGACCTGTGCGAGGGCTACGACCTGACAGACTGAGCTACGGCCGCTCCATCTTACAGACACAGTGTCT
 GGGCTTCGAGCTGGTGGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCCGAACGAGGCGACCAACCAACAG
 AGCCGTGCGGCTGCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCTGTACAACGCCCT
 GAAAGAGTTTGGCTTCCGGCACAGCTGGATCCCCCTTCTGAGACACCTGGACAAGTACTACCGCGGCTTGGC
 CCCAGAGCTGAAGCAGACAGAGTGAACCTGCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCGCTGGAGCCCAAGATG
 ATAACGCCGCGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATG
 GCCCCAAGGACCTGACCCCTTCTGACAACCTGTGGCTGCTCCTGGGCCATAGCAGAGTGGCTAGAGTGGCGG
 CCGAGGAATGCTGCGAGTTTATCAACGTGAACCAACCCCGGAGCGGTGCTACGACTTCAAGATGTGCAACCGGT
 TCACCGTGGCTTGAATGCCCCGACGGCGAAGTGTGCTACAGCCCCGAGAAAACCGCCGAGATCCGGGGCATCG
 TGACCACCATGACCCACAGCCTGACCCCGCAGGTGCTGCACAACAAGCTGACCACTGCAACTACAACCCCTGT
 ACCTGGAAGCGCAGCGCCGGATCAGATGCGGCAAGTGAACGACAGGCGCAGTACCTGCTGGGACCGCGCGAA
 GCGTGGCTTACCGGTGGATCAACCTGGAATACGACAAGTACCCCGATCGTGGGCTGGACCACTACCTGCGGCA
 GCGTGAAGAAGCAAGCGGCTGGACGTGTGAGAGCGCAAGATGGGCTACATGCTGCACTGATAGCGCGCCAA
 CGTTACTGGCCGAAGCGCTTGGAAAGCGCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCGGTC
 TTTTGGCAATGTGAGGGCCCGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGC
 CAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTGCTGAAGGAAGCAGTTCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTC
 TGTAGCGACCTTTGCGAGCGAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCAGTGTATA
 AGATACACCTGCAAGGCGGCACAACCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAGAGTCAAATGGCT
 CTCCTCAAGCTATTCAACAAGGGGTGAAGGATGCCAGAAGGTACCCATTGTATGGGATCTGATCTGGGGCC
 TCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTGGAGTTAAAAAACGTCTAGGCCCCCGAACCCACGGGGACGTGGT
 TTTCTTTGAAAAACAGATAATATGCTGCGGCTGCTGCTGAGACACCACTTCCACTGCCTGCTGCTGTGTGCGG
 TGTGGGCCACCCCTTGTGTGGCCAGCCCTTGGAGCACCTTACCGCCAACCAAGAACCTAGCCCCCTTGGTCCA
 AGCTGACCTACAGCAAGCCCCACGACCGCGCCACCTTCTACTGCCCCCTTCTGTACCCAGCCCTCCAGAAGCC
 CCTGCGAGTTACGCGCTTCCAGAGAGTGTCCACCGGCTGAGTGCCGGAACGAGACACTGTACCTGCTGTACA
 ACCGGGAGGGCCAGACACTGGTGGAGCGGAGCAGCACCTGGGTGAAAAAAGTGATCTGGTATCTGACCGGCCGA
 ACCAGACCATCTGACCGCGATGCCAGAACCGCCAGCAAGCCAGCGACGGCAACGTGCAGATCACCGTGGAGG
 ACGCCAAATCTTCGAGCCCATGCTGCCCCAAGCAGACCAAGCTGCTGAGATTCTGTGTAACGACCGGACCA
 GATATCAGATGTGGAGCTGGAAAGCTGGGCCACAGTGTTCGGGACTACTCCGTGAGCTTCCAGGTCC
 GGCTGACCTTACCGAGGCCAACCAACAGACCTACACCTTCTGACCCACCCCAACCTGATCTGTGATAAGTAC
 CTTTGTACGCTGTTTATACCCCTCCCTGATTTGCAACTTGAAGCAACGCAACACAGATCAATAGTAGGTGT
 GACATACAGTGCATCTTGATCAAGCACTTCTGTATCCCCGACCGAGTATCAATAGACTGTGCACACGGTTGA

AGGAGAAAACGTCCGTTACCCGGCTAACTACTTTCGAGAAGCCTAGTAACGCCATTGAAGTTGCAGAGTGTTCGCTC
 TCAGCACTCCCCCGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTT
 GGCGGCCTGCCTATGGGGTAACCCATAGGACGCTCTAATACGGACATGGCGTGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTAG
 TAGTCCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACATACCCCTAATCCAAAGGGCAGTGTGTCGT
 AACGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTATTCTTGTATTGGCTGCTTATG
 GTGACAATTAAAGAATTGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCAGTGTCAAACAGAGCTATTGTATATCTC
 TTTGTTGGATTACACCTCTCACTCTTGAACGTTACACACCCTCAATTACATTATACTGCTGAACACGAAGCGC
 ATATGCGGCTGTGCAGAGTGTGGCTGTCCGTGTGCTGTGTGCGGTGGTGTGGGCCAGTGGCCAGAGAGAGACAG
 CCGAGAAGAACGACTACTACCGGTGCCCCACTACTGGGATGGCTGCAGCAGAGCCCTGCCCCAGCAGACCCGGT
 ACAAATACGTGGAGCAGCTCGTGGACCTGACCCTGAACCTACCACTACGACGCCAGCCACGGCCCTGCACAACCTCG
 ACGTGTGAAGCGGATCAACGTGACCGAGGTGTCCCTGCTGATCAGCGACTTCCGGCGGCGAGAACAGAAGGGCG
 GCACCAACAAGCGGACCACTTCAACGGCGGTGGCTCTCTGGCCCTCAGCCAGATCCCTGGAAATTCAGCTGCG
 GGCTGTTGCGCAACTGATAACGTTGCATCCTGCAGGATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGC
 GGCGATTGGCATGCGCCCTTAAAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATAT
 TTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGAC
 CTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACG
 TTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATG
 ATATATTTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTTGTAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAATTT
 TTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCAGCATCTTCCGACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAGCAAAAGTTCAAAA
 TCACCAACTGGTCCACCTACAACAAAGCTCTCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTCTGGCTGGATGAGGGCGA
 TTCAGGCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTACGAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGATACTGGCTTA
 CTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAG
 CAGAATATGTGATACAGGATATATTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTGCTTCGACTGCGGCGA
 GCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTGGAAGATGCCAGGAAGATACTTAAACAGGGAAGTGAGAGGG
 CCGCGGCAAAAGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGT
 GGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGCGTTTTCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCTCTGC
 CTTTCGGTTTACCGGTGTCAATCCGCTGTTATGGCCGCGTTTTGTCTCATTCCACGCTGACACTCAGTTCGGGT
 AGGCAGTTCGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCCCCGTTTCACTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACT
 ATCGTCTTGAGTCCAACCCGAAAGACATGCAAAAGCACCACCTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAG
 TTAGTCTTGAAGTCATGCGCCGGTTAAGGCTAAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAG
 TTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCTTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTCGTTTTCA
 GAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAAGATCATCTTATTAAAGGGTCTGACGCTCAGTGGAAC
 GAAAACTCAGCTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAA
 TGAAGTTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGA
 CGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAGATCCGCCCATTCGCCG
 CCCAGTCTTCCGCAATATCAGGGGTGGCCAGCGCAATATCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAA
 TCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCCGCAGGCACGCATCACCATGGGTACACCACAGA
 TCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCC
 AGATCATCCTGATCCACCAGGCGCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCTGATGATCA
 AACGGACAGGTGCGCGGTTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGC
 GCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCCAATCAGGCCCCGCTTCGGTCAAC
 ACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGCCAGCCAGCTCAGACGCGCGCTTCATCCTGCAGCTCG
 TTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTCAAAACAGCACCGGACGACCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCA
 TCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCA
 TGCAAGGCATCCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCATG
 AGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCA
 CCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAAT
 AGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGC
 TCCCATTCGCCATTACGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCT
 GGCGAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACCGGTAATACGA
 CTCACTATAG

VVZ gB

MFVTA VVSVPSSFYESLQVEPTQSEDI TRSAHLGDGDEIREA IHKSQDAETKPTFYVCP PP
 TGSTIVRL EPPRTC PDYHLGKNFTEGIAV VYKENIAAYKFKATVYYKDVIVSTAWAGSSYTQ
 ITNRYADRVPIPVSEITDTIDKFGKCSSKATYVRNNHKVEAFNEDKNPQDMPLIASKYNSVG
 SKAWHTTNDTYMVAGTPGTYRTGTSVNCIIEEVEARSIFPYDSFGLSTGDI IYMSPPFGLRD
 GAYREHSNYAMDRFHQFEGYRQRDL DTRALLEPAARNFLVTPHLTVGWNWPKRTEVCSLVK
 WREVEDVVRDEYAHNFRFTMKTLS TTFISETNEFNLNQIHL SQCVKEEARAIINRIYTRYN

SSHVRTGDIQTYLARGGFVVVFQPLLSNSLARLYLQELVRENTNHS PQKHPTRNTRSRRSV P
 VELRANRTITTTSSVEFAMLQFTYDHIQEHVNEMLARISSSWCQLQNRERALWSGLFPINPS
 ALASTILDQRVKARILGDVISVSNCP ELGSDTRIILQNSMRVSGSTTRCYSRPLISIVSLNG
 SGTVEGQLGTDNELIMSRDLLEPCVANHKRYFLFGHHYVYEDYRYVREIAVHDVGMISTYV
 DLNLTL LKDRFEMPLQVYTRDEL RDTGLLDYSEIQRRNQMHSLRFYDIDKVQYDSGTAIMQ
 GMAQFFQGLGTAGQAVGHVVLGATGALLSTVHGFTTFLSNPFGALAVGLLVLAGLVAAFFAY
 RYVLKLTSPMKALYPLTTKGLKQLPEGMDPFAEKP NATDTPIEEIGDSQNT EPSVNSGFDP
 DKFREAQEMI KYMTLVSA AERQESKARKKNKTSALLTSRLTGLALNRNRGYSRVRTENVTGV

VVZ gH

MFALVLAVVILPLWTTANKSYVTPTPATRSIGHMSALLREYSDRNMSLKLEAFYPTGFDEEL
 IKSLHWGNDRKHVFLVIVKVNPTTHEGDVGLVIFPKYLLSPYHFKA EHRAPFPAGRFGFLSH
 PVTDPVSFFDSSFAPYLTTQHLVAFTTFFPNPLVWHLERAETAATAERPFGVSLLPARPTVP
 KNTILEHKAHFATWDALARHTFFSAEAIITNSTLR IHVPLFGSVWPIRYWATGSVLLTSDSG
 RVEVNIGVGFMSLISLSSGLPIELIVPHTVKLNAVTS DTTWFQLNPPGPDGPGSYRVYLL
 GRGLDMNFSKHATVDICAYPEESLDYRYHLSMAHTEALRMTTKADQHDINEESYHIAARIA
 TSIFALSEMGR TTEYFLLDEIVDVQYQLKFLNYILMRIGAGAH PNTISGTSDLIFADPSQLH
 DELSLLFGQVKPANVDYFISYDEARDQLKTAYALSRGQDHVNALSLARRVIMSIYKGLLVKQ
 NLNATERQALFFASMILLNFREGLENSSRVLDGR TLLMTSMCTAAHATQAALNIQEGLAY
 LNPSKHMFTIPNVYSPCMGSLRTDLTEEIHVMNLLSAIPTRPGLNEVLHTQLDESEIFDAAF
 KTMMIFTTWTAKDLHILH THVPEVFTCQDAAARNGEYVLILPAVQGH SYVITRNKPQRGLVY
 SLADV DVYNPISVVYLSKDT CVSEHGVETVALPHPDNLKECLYCGSVFLRYLTGAIMDII
 IIDSKDTERQLAAMGNSTIPFPNPD MHGDDSKAVLLFPNGTVVTL LGFERRQAIRMSGQYL G
 ASLGGAF LAVVGFGIIGWMLCGNSRLREYNKIPLT

5

VVZ gL

MASHKWLLQMIVFLKTITIA YCLHLQDDTPLFFGAKPLSDVSLIITEPCVSSVYEAWDYAAP
 PVSNLSEALSGIVVKTKCPVPEVILWFKDKQ MAYWTNPYVTLKGLTQSVGEEHKSGDIRDAL
 LDALSGVWDSTPSSTNIPENGCVWGADRLFQ RVCQ

VVZ gI

MFLIQCLISAVIFYIQVTNALIFKGDHVS LQVNSSLTSILIPMQNDNYTEIKGQLVFIGEQL
 PTGTNYSGTLELLYADTVAF CFRSVQVIRYDGCPRIRTSAFISC RYKHSWHYGNSTDRISTE
 PDAGVMLKITKPGINDAGVYVLLVRLDHSRST DGFILGVNVYTAGSHHNIHGVIYTSPLQN
 GYSTRALFQQARLCDLPATPKGSGTSLFQHMLDLRAGKSLEDNPWLHEDVVT TETKSVVKEG
 IENHVYPTDMSTLPEKSLNDPPENLLIIIPIVASVMILTAMVIVIVISVKRRRIKKHPIYRP
 NTKTRRGIQNATPESDVMLEAAIAQLATIREESPPHSV VNPVFK

VVZ gE

MGTVNKPVVGVLMGFGIITGTLRITNPVRASVLRYYDDFHIDEDKLDTNSVYEPYYHSDHAES
 SWVNRGESSRKAYDHNSPYIWPRNDYDGFLENAHEHHGVYNQGRGIDSGERLMQPTQMSAQE
 DLGDDTGIHVIPTLNGDDRHKIVNVDQRQYGDVFKGDLNPKPQGQRLIEVSVEENHPFTLRA
 PIQRIYGVRYTETWSFLPSLTCTGDAAPAIQHICLKHTTCFQDVVVDVDAENTKEDQLAEI
 SYRFQGGKEADQPWIVVNTSTLFDELELDPPEIEPGVLKVLRTKQYLGVIWNMRGSDGTS
 TYATFLVTWKGDEKTRNPTPAVTPQPRGAEFHMWNYHSHVFSVGDTFSLAMHLQYKIHEAPF
 DLLLEWLYVPIDPTCQPMRLYSTCLYHPNAPQCLSHMNSGCTFTSPHLAQRVASTVYQNCHEH
 ADNYTAYCLGISHMEPSFGLILHDGGTTLKFVDTPESLSGLYVFVVYFNGHVEAVAYTVVST
 VDHFNVAIEERGFPPTAGQPPATTKPKEITPVNPGTSPLLRYAAWTGGLAAVLLCLVIFLI
 CTAKMRVKAYRVDKSPYNQSMYYAGLPVDDFEDSESTDTEEEFGNAIGGSHGGSSYTVYID
 KTR

VVZ VEERep.SGPgB

1_

ataggcggcgcatgagagaagccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacgttgacatc
gaggaagacagcccatctcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
ggctactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcactctggcttcaaaactgatcgaaacgg
aggtggaccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcgagaatgtattctaagcac
aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
gctgaagaaaaactgtaaggaaaataactgataagggaattggacaagaaaaatgaaggagctcgccgcg
tcatgagcgaccctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatgcgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaa
taagggagtttagagtcgctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggtg
gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaaccggtgttaacggctcgtaacataggccta
tgcagctctgacgttatggagcgggtcacgtagagggtatccattcttagaaagaagtatgtgaaacc
atccaaagattgtctattctctgttggtcgacctctaccacgagaagagggtacttactgaggagct
ggcactgcccgtctgtatttctacttacgtggcgaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacggcctgtatgggaagccttcaggcta
tgctgctacgatgcacgcgagggattcttctgtgctgcaaagtgcagacacattgaacggggagaggg
tctcttttcccgtgtgcagctatgtgccagctacattgtgtgaccaaataactggcactactggcaaca
gatgtcagtgccgacgacgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacgggtcg
caccagagaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgccgtagtgcccaggcatttgctaggt
gggcaaggaatataagggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtttagtc
atgggggtgtgtgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggtataccaaac
catcatcaaagtgaacagcgatttccactcatctgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
gaggacgtacaagaagctaaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
cgcagctctaccacctttggcagctgatgtgaggagccactctggaagccgatgtagacttgatgt
tacaagaggctggggcgggtcagtgaggacacctcgtggcttgataaaaggttaccagctacgatggc
gaggacaagatcggctcttacgctgtgctttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
catccacccctctcgctgaacaagtcatagtataacacactctggccgaaaagggttatgcccgtgg
aaccataccatggtaaagttagtggtgccagagggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctg
agtgaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccac
acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
aatacctgtacgacatcgacaggaacagtcggtcaagaaagaactagtcactgggttagggctcaca
ggcgagctggtggatcctccctccatgaattcgccctacgagagcttgagaacacgaccagccgctcc
ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcggtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
cagtcaccaaaaaagatctagtgggtgagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaatggatgcaaca
ccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttggcttgctcatgcaggtaactctcagagcgtcatag
ccattataagacctaaaaaggcagtgctctgcggggatccaaacagtcggttttttaacatgatg
tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacaaagtcttccacaaaagcatctctgcgcttg
cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtaaccaaacctaagcaggacgatctcattctcact
tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaataatgacggcagctgc
ctctcaagggctgaccgtaaaaggtgtgtatgcccgttcgggtacaaggtgaatgaaaatcctctgtacg
caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggacgcgcatcgtgtggaacacta
gcccgcgaccatggataaaaaactgactgccaaagtacctgggaatttactgcccagatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagaccggaccctaccgacgtcttcc
agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggtcttagtgccggtgctgaagaccgctggcatagacatg
accactgaacaatggaacactgtggattatgttgaacgggacaaagctcactcagcagagatagttat
gaaccaactatgctgaggttctttggactcgatctggactccggtctattttctgcacccactgttc
cgttatccattaggaataatcactgggataactccccgtcgccctaacatgtacgggctgaataaagaa
gtggctcgtcagctctctcgcaggtaaccacaaactgcctcgggcagttgccactgggaaggtctatga
catgaacactggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaaacctagtaacctgtaaacagaagactgc
ctcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgacttttcttcatctcgtcagcaaatg
aagggcagaactgtcctgggtggctcggggaaaagtgtcgcgtcccaggcaaaatgggtgactgggtgtc
agaccggcctgaggctacctcagagctcggctggatttaggcacccagggtgatgtgcccacaaatag
acataatatttggtaattgtgaggacccccatataaatccatcactatcagcagtgtaagaccatgcc
attaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcactgaatcccgccggaacctgtgtcagcat
aggttatgggtacgctgacagggccagcgaaagcatcattgggtgctatagcgcggcagttcaagtttt
ccgggtatgcaaacccgaaatcctcacttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
cgcaaggcccgtagcacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag

actccacgaagccggatgtgcaccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
gagtgattataaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcggaggggtgtgaggagcgtgtataag
aaatccccggaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactggtcaaaggtgcagc
taaacatatcatcatgccgtaggaccaaacttcaacaaagtctcggaggttgaaggtgacaaacagt
tggcagaggcttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaagttagtagcgattcca
ctgttgtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgcgtgac
agctttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggaacaagaaatgggaaatgactctca
aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatgtcatatccgacgactcttcagtgacagaa
cctgatgcagagctggtgaggggtgcacccgaagagtctcttgggtggaaggaagggctacagcacaag
cgatggcaaaactttctcatatttgggaagggaccaagtctcaccaggcggccaaggatatagcagaaa
ttaatgccatgtggcccggttgaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatctcctcggaagaaagc
atgagcagatttaggtcgaaatgccccgtcgaaagctcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
ttgcttgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgccctaaaagcctcacgtccagaacaaa
ttactgtgtgctcatcctttccattgcccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
cagcctatatgttctcaccgaaagtgcctgcgtatatcattcaaggaagtatctcgtggaaacacc
accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaacaaatccacagaggggacacctgaacaaccac
cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
gatagcataagtttgtgtcagatggcccgaccaccagggtgctgcaagtcgagggcagacattcacgg
gccgcctctgtatctagctcatcctggtccattcctcatgcacccgactttgatgtggacagtttat
ccacttgacacccctggagggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaacctctac
ttcgaagaggtatggagtttctggcgcgacgggtgctgcgctcgaacagattcaggaacctcc
acatcccgctccgcgcacaagaacaccgtcacttgacccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgcttaccctgctacgc
actcctagcaggtcggtctcgagaaccagcctggtctccaacccgcccaggcgtaaatagggtgattac
aagagaggagtttgaggcgcttcgtagcacacaacaatgacggtttgatgcccgtgtcatcatctttt
cctccgacaccggtcaagggcatttacaacaaaatcagtaaggcaaacggtgctatccgaagtgtgt
ttggagaggacccaattggagatttctgtatgccccgcgctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaca
tgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggcagaaggaaggtg
gagtgctaccgaacctgcatcctgttctttgtattcatctagtgtgaaccgtgcttttcaagccc
caaggtcgagtggaagcctgtaacgcatgttgaaagagaacttccgactgcttcttactgtat
ttattccagagtacgatgcttatttgacatggttgacggagcttcatgctgcttagacactgcccgt
tttgcgctgcaagctgcgcgactttccaaagaaacactcctatttggaaaccacaatacgatcggc
agtgcttcagcgatccagaacacgctccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaattgcaatg
tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaat
gcgtgtaataatgaatattgggaacgtttaagaaaaaccccatcaggttactgaagaaaacgtggt
aaattacattacaaaattaaaaggacaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
tgttgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaaagagagacgtgaaagtgactccagga
acaaaacatactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacagcgtat
tctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaaatgcggctcctgcttccgaacattcatacac
tgtttgatattgcggtgaagactttgacgcttatagccgagcacttccagcctgggattgtgtt
ctggaaactgacatcgcgctggttgataaaaagtgaggacgacgccatggctctgacccgcttaatgat
tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgatgagggcggtttcggcgaaatttcat
caatacatttgcccactaaaactaaatttaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctccaca
ctgtttgtgaacacagtcattaacattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtcaaatcggaacaaattaatggcag
acaggtgcgccacctggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggcgagaaagcgct
tatttctgtggaggggttattttgtgtgactccgtgacgggcacagcgtgccgtgtggcagacccct
aaaaaggtggtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaaggg
cattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggttatctttcagagctgtgcaaggcagtagaa
tcaaggtatgaaacgtaggaacttccatcatagtattggccatgactactctagctagcagtggttaa
atcattcagctacctgagagggggccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagt
ctagtgcagctctagtgcagccaccatgttctgtagccgctggtgtcctgttccccagcagctttt
acgagagcctgcaggtcgagcccacccagagcagggacatcacaagatctgccacctgggcgacggc
gacgagatcagagagggccatccacaagagccaggacccgagacaaagcccacttctacgtgtgccc
cccactacccgctctacaattgtgcggctggaacccccagaaacctgacctgattaccagctgggca
agaacttcaccgaggggaattgcccgtggtgtacaagagaatatcgccgctacaagttcaaggccacc
gtgtactacaaggacgtgatcgtgtccaccgctgggcccgcagcagctacaccagatcaccaacag
atagcccgaccgggtgcccattcccgtgtctgagatcaccgacacccatcgacaagttcggcaagtgc
gcagcaaggccacctacgtgcggaacaaccacaaggtggaagccttcaacgaggacaagaacccccag
gacatgccccgtgcgcccagcaagtaacaacagcgtgggctccaaggcctggcaccacacacgacac
ctacatggtggccggcacccccggcacatacagaacaggcaccagcgtgaactgcatcatcgaggaag
tggaagcccggtccatcttcccatacgacagcttcggcctgagcaccggcgacattatctacatgagc

cctttcttcggcctgcgggacggcgccctacagagagcacagcaactacgccatggaccgggtccacca
 gttcaggggctacagacagcgggacctgggacacaaagagccctgctggaacctgcccagaaaacttcc
 tgggtacccctcacctgaccgtgggctggaactggaagcccaagcggaccgaagtgtgcagcctggtc
 aagtggcgaggtggaagatgtcgtgcgggatgagtagcggccacaacttccgggtcaccatgaagac
 cctgagcaccaccttcatcagcgagacaaacgaggttcaacctgaaccagatccacctgagccagtgcg
 tgaagaggaagccagagccatcatcaaccggatctacaccaccgggtacaacagcagccacgtgcg
 accggcgatatccagacctaactggctagaggcggttcgtgggtggtgtttcagccctgctgagcaa
 cagcctggctagactgtacctgcaggaactcgtcagagagaacaccaaccacagccccagaagcacc
 ccaccgggaataccagatccagacgcagcgtgcccgtggaactgagagccaaccggaccatcaccacc
 accagcagcgtggaattcgccatgctgcagttcacctacgaccacatccaggaaacagtgaaacgagat
 gctggcccggtcagcagcagtggtgccagctgcagaatcggaagggccctgtggtccggcctgt
 tccccatcaatccaagcgccctggccagcaccatcctggaccagagagtgaagccagaatcctgggg
 gacgtgatcagcgtgtccaactgtcctgagctgggcagcgacaccggatcatcctgcagaacagcat
 ggggtgtccggcagcaccaccagatgctacagcagaccctgatcagcatcgtgtcctgaacggca
 gggcacagtggaggccagctgggcaccgatcaacgagctgatcatgagccgggacctgctcgaaccc
 tgcgtggccaatcacaagcggtacttctgttcggccaccactacgtgtactatgaggactacagata
 cgtgcgcgagatcgccgtgcagcagctgggcatgatcagcacctacgtggaacctgaacctgaacctgc
 tgaaggacgcgagttcatgccactgcaggtctacaccgggacgagctgagagataccggcctgctg
 gactacagcgagatccagcggcggaaccagatgcaactcctgcggttctacgacatcgacaaggtggt
 gcagtacgacagcggcaccggccatcatgcagggcatggccagttctttcagggcctgggaacagcgg
 gacggcgtgggacatgtggtgctgggagctacagggcgccctgctgtctacgtgcacggcttccac
 accttctgagcaaaccttcgggacccctgggactgctgggtcctggtggaacctgagctggcgcc
 cttctttgcctaccgtacgtgctgaagctgaaaaccagccccatgaaggccctgtacccctgacca
 ccaagggcctgaagcagctgctgagggcatggacccttcgcccagagaagcccaatgccaccgcaccc
 cccatcgaggaaatcggcgacagccagaacaccagaccctccgtgaacagcggttcgaccccgacaa
 gtttcgagggccaggaatgatcaagtagactgacctgggtgtctgctgcgagcggcaggaagca
 aggcgggaagaaagaaacagacctccgcccgtgctgaccagcagactgacaggctggccctgggaac
 agacggggctatagcagagtgcggaccgagaatgtgaccggcgtgtaatctagacgcggccgcataca
 gcagcaattggcaagctgctacatagaactcggcgagattggcatgccgcttaaaatttttat
 atttttctttcttttccgaatcggttttgttttaatatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaagggtcgcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccgaaggaggac
 gcagctcaactcgatggctaaaggagagccagctttaaaccagctccaattcgccctatgtgagtc
 gtattacgcgcgctcactggccgtcgttttaaacgtcgtgactgggaaaacctggcgttaccac
 ttaatcgccctgcagcacatcccccttcggccagctggcgtaatagcgaagaggcccgaccgatcgc
 ccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcattaagcgcggc
 ggggtggtggttacgcgcagcgtgacgcgtacacttgccagcgccctagcggccgctccttcgctt
 tcttccctccttctcgcgcacgttcgcggcttcccgctcaagctctaaatcgggggctcccttta
 ggggttcgatttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatgggtcacgtag
 tgggcatcgccctgatagacggttttgcgctttgacggttgagtcacgcttcttaatatgtggac
 tcttgctccaaactggaacaacactcaacctatctcggtctatcttttgattataagggttttg
 ccgatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaat
 attaacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacctcttctgtttat
 ctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataacctgataaatgcttcaataatattgaa
 aaaggaagagtatgagtattcaacatttcggtgctgcgcttattccctttttgcggcattttgcctt
 cctgtttttgctcaccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagt
 ggggtacatcgaaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgcccgaagaacgttttc
 caatgatgagcacttttaaagtctcgtatgtggcggtattatccgctattgacgcgggcaagag
 caactcggctgcgcgcatacactattctcagaatgacttgggtgagtactcaccagtacagaaaagca
 tcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtataactgcgg
 ccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcaaacatgggggat
 catgtaactcgcttgatcgttgggaacgggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacac
 cagatgcctgtagcaatggcaacaacggttgcgcaactattaactggcgaactactctagctt
 cccggcaacaattaatagactggatggaggcggaataaagtgcaggaccacttctgcgctcgccctt
 ccggctggctggtttattgctgataaatctggagccgggtgagcgtgggtctcgcggtatcatgagc
 actggggccagatggtaagccctccgctatcgtagtattctacacgacggggagtacggcaactatgg
 atgaacgaaatagacagatcgctgagatagggtgctcactgattaaagcattggtaactgtcagaccaa
 gttactcatataactttagattgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatctaggtgaagat
 cctttttgataatctcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagacccg
 tagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaactcgtgcttgcaaacaaaa
 aaaccaccgctaccagcgggtggtttgtttgcgggatcaagagctaccaactcttttccgaaggtaac
 tggcttcagcagagcgcagataccaaactgcttctctagttagcgttagttaggcaccactca
 agaactctgtagcaccgctacataacctcgtctgctaactcgttaccagtgcgtgctgacgagtg
 gataagtcgtgcttaccgggttggaactcaagacgatagttaccggataaggcgacgcggtcggtg

aacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctaaccgaactgagatacctacagc
 gtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaaggagaaaggcggacaggtatccggttaagcggcagg
 gtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagtccctgtcgg
 gtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggaggagcctatggaaaa
 acgccagcaacgcggcctttttacgggttcctggccttttgcctggccttttgcctcacatgttctttcct
 gcgttatccccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgagctgataccgctcgcgcag
 ccgaacgaccgagcgcagcagtcagtgagcaggaagcgggaagagcgcccaatacgcaaaccgcctc
 tccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcagcaggtttcccgactggaaagcgggcagt
 gagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccccaggctttacactttatgtccc
 ggctcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatgaccatgatt
 acgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggcccacgcgtataacg
 actcactatag_13339

VVZ VEERep.SGPgH

1_ ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctaaccacaaatggagaaagttcacgttgacatc
gaggaagacagcccatttctcagagctttgcagcggagcttccgcagtttgaggtagaagccaagca
ggtcactgataaatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
aggtggacccatccgacacgatccttgacatttggagtgccgcccgcgcagaaatgtattctaagcac
aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgccc
tcatgagcgaccctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatcgcgggttgacggacgcgacaagtctctatcaccaagccaa
taaggaggttagagtcgctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
gagcatatccatcatactctaccaactgggcccgcgaaacggtgttaacggctcgtaacataggccta
tgcagctctgacgttatggagcgggtcacgtagagggtatgtccattcttagaaagaagtatttgaacc
atccaacaatgttctattctctgttggctcgacctctaccacgagaagagggacttactgaggagct
ggcacctgcccgtctgtatttcaactacgtggcgaagcaaaattacacatgtcggtgtgagactatagtt
agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcaggcctgtatgggaagccttcaggcta
tgctgctacgatgcacgcgagggatcttctgtgctgcaagtgacagacacattgaacggggagaggg
tctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaataactggcactactggcaaca
gatgtcagtgccgacgacgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
caccagagaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgcgcgtagtggccaggcatttgcctaggt
gggcaagggaataaaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
atgggggtgtgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggataccacaaac
catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
cgcagctctaccacctttggcagctgatgttagaggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
tacaagaggttggggccggctcagtgagacacctcgtggcttgataaagggtaccagctacgatggc
gaggacaagatcggctcttacgctgtgctttctccgagggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttg
catccacctctcgtgaacaagtcatagtataacacactctggccgaaaaggcgcttatgccgtgg
aaccataccatggtaagtagtggtgccagagggacatgcaatacccgccaggactttcaagctctg
agtgaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccac
acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
aatacctgtacgacatcgacaggaacagtgctcaagaaagaactagtcaactgggctagggtcaca
ggcgagctggtggatcctccctccatgaattcgcctacgagagcttgagaacacgaccagccgctcc
ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
cagtcacccaaaaagatctagtgtgagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgatggatgcaaaaca
ccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttgcctgtcatgcaggtactctcagagcgctcatag
ccattataagacctaaaaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgcggttttttaacatgatg
tgctgaaagtgcatttttaaccacgagatttgacacaaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttg
cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaacctgttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtaacaaacctaacgaggacgatctcattctcact
tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
ctctcaagggctgaccgtaaggtgtgtatgccgttcggtaacaggtgaatgaaaatcctctgtacg
caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgaccgcacggaggaccgcatcgtgtggaacacta
gccggcgacccatggataaaaaactgactgcaagtaacctgggaatttcaactgccacgatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatctggagagaccggacctaccgacgtcttcc
agaataaggcaaacgtgtgttggggccaaggctttagtgcgggtgctgaagaccgctggcatagacatg
accactgaacaatggaacactgtggattattttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagatt

gaaccaactatgogtgagggttctttggactcgatctggactccgggtctatctttctgcacccactgttc
 cgttatccattaggaataatcactgggataactccccgtcgccataacatgtacgggctgaataaagaa
 gtgggtcogtcagctctctcgaggtaaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
 catgaacactggtagactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtacctgtaaacagaagactgc
 ctcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgaactttcttctcattcgtcagcaaatg
 aagggcagaactgtcctgggtgggtcggggaaaagtgtcgcgtccaggcaaaatgggtgactgggtgtc
 agaccggcctgaggctaccttcagagctcggctggatttaggcacccaggtgatgtgcccaaatatg
 acataatatttgttaatgtgaggaccccatataaataccatcactatcagcagtgatgaagaccatgcc
 attagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcactctgaatccccggcggaacctgtgtcagcat
 aggttatgggtacgctgacaggggccagcgaaagcatcattgggtgctatagcgcggcagttcaagtttt
 cccgggtatgcaaacccgaaatcctcacttgaagagacggaagttctgtttgtattcatttgggtacgat
 cgcaaggcccgtagcaccaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatcacaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcacctcatatcatgtgggtgcgaggggatattgccacggccacggaag
 gagtgtattataaatgctgctaacagcaaaaggacaacctggcgagggggtgtgcggagcgtgtataag
 aaatccccggaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaggtgacgc
 taacatattcattcatgcccgtaggaccaaacttcaacaaagtctcggaggttgaaggtgacaaacagt
 tggcagaggcttatgagtcctcgttaagattgtcaacgataacaattacaagtcagtgcagcatcca
 ctgttgtccacggcatctttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaacctttgtgcac
 agctttagacacccactgatgcagatgtagccatatactgcagggaacaaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatgtgcataatccgacgactcttcagtgcacagaa
 cctgatgcagagctggtaggggtgcacccaagagttctttgggtggaaggaagggctacagcacaaag
 cgtggcgaacactttctcatatttggaaagggaacaaagtccaccaggcgcccaaggtatagcaga
 ttaatgccatgtggcccggttgcaacggagggcaatgagcaggtatgcagtgatctcctcgggagaaagc
 atgagcagttataggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
 ttgcttgtgcacccatgccatgactccagaagagtagcagcgcctaaaagcctcacgtccagaacaaa
 ttactgtgtgctcactcttccattgcgaagtagaatcactgggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatattgtttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcattccaaggaagtattcgtggaaacacc
 accggtgagcagactccggagccatcggcagagaaaccaatccacagaggggacacctgaacaaaccac
 cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataagtttgcgtgcagatggcccgacccaccaggtgctgcaagtgcaggcagacattcacgg
 gccgcctctgtatctagctcactcctgggtccattcctcatgcacccgactttgatgtggacagtttat
 ccatctgacacccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaacctttac
 ttgcgaagagtagtgagtttctggcgcgacccggtgcctgcgcctcgaacagttatcaggaaacctcc
 acatcccgctccgcgcacaagaacacccgtcacttgcacccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
 ttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgttaccocgtcacgc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctgggtctccaacccggccaggcgtaaatagggtgattac
 aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatcttt
 cctccgacacccgtcaaggccatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtg
 ttggagaggagccgaattggagatttctgatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaaca
 tgaaagccataacagctagacgtatttctgcaaggcctagggcattatttgaaggcagaaggaaaagt
 gagtgtacccgaacccctgcacccctgttctcttctgtattcattcagtgtagaccgtcctttcaagccc
 caaggtcgcagtggaagcctgtaacgcatgttgaaagagaacttccgactgtggcttcttactgta
 ttattccagagtagcatgcctatttggacatgggtgacggagcttcatgctgcttagacactgcccagt
 ttttgccctgcaagctgcgcagcttccaaagaaacactcctatttggaaaccacaaatcagatcggc
 agtgccctcagcgatccagaacacgctccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
 tcacgcaaatgagagaattgcccgatttggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaatatt
 gcgtgtaataatgaatatgggaaacgtttaaagaaaaacccatcaggcttactgaagaaaacgtgggt
 aaattacattaccaaattaaaaggacaaaaagctgctgctctttttgcgaagacacataatttgaata
 tggtgcaggacataccaatggacaggttttgtaatggacttaagagagagcgtgaaagtgaactccagga
 acaaaacataactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgcccagcctagcaacacagcga
 tctgtgcgaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcggctcctgcttccgagacattcatcac
 tgtttgatattgtcggctgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatttgtgtt
 ctggaaactgacatcgcgctcgtttgataaaagtgaggacgacgccatggctctgaccgcgttaatgat
 totggaagacttaggtgtggacgacagctgttgacgctgattgaggcggcttccggcgaatattcat
 caatacatttgcccactaaaactaaatttaaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctcaca
 ctggtttgtgaacacagtcatttaacattgttaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaacccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtcacaaatcggaacaaatattggcag
 acaggtgcgccacctgggtgaatatggaaagtcaagattatagatgctgtgggtggcgagaaagcgcct
 tatttctgtggagggtttattttgtgtgactccgtgaccggccacagcgtgcctgtgtggcagacccct
 aaaaaggctgttttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaaggg
 cattgcatgaagagtcacacgctggaaccgagtggttattcttccagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaagggtatgaaaccgttaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa

atcattcagctacctgagagggggccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagtg
 ctagtgcagtgctagtgcagccaccatgttgcgcctgggtgctggccgtgggtcatcctgcctctgtgga
 ccaccgccaaacaagagctacgtgacccccacaccgccaccagatccatcggaacacatgagcgccctg
 ctgagagagtagacgagccggaacatgagcctgaagctggaagccttctacccccaccggcttcgacga
 ggaactgatcaagagcctgcactggggcaacgacccggaagcagctgttctcgtgatcgtgaaagtga
 accccaccaccacgagggcgagctggcctgggtcatcttccccaaagtacctgctgagccctaccac
 ttcaaggccgagcacagagccccccttccctgctggcgcctttggctttctgagccaccctgtgacccc
 cgacgtgtcattcttcgacagcagcttcgccccctacctgaccacacagcacctgggtggccttcacca
 ccttcccccccaatcctcctcgtgtggcacctggaagagccgagacagccgccaccgcgaaagacct
 tttggcgtgtcctcgtgcccgcagacacctacgtgcccagaacacaccatcctggaacacaaggccca
 cttcgccacctgggatgcctggccagacacaccttcttagcgccgagggccatcatcaccaacagca
 ccttgagaatccacgtgccccctgttcggcagcgtgtggcccatcagatactggggccacaggcagcgtg
 ctgctgaccagcgatagcggcagagtggaagtgaacatcggcgtgggttcatgagcagcctgatcag
 cctgagcagcggcctgcccctcagagctgattgtggtgccccacaccgtgaagctgaacgcctgacca
 ggcacaccacctgggtccagctgaacccccctggcctgatcctggcctagttaacagagtgtaacctg
 ctgggcagagggcctggacatgaacttcagcaagcagccaccgtggacatcctgcgcctacctgagga
 aagcctggactacagataccacctgagcatggcccacaccgagggcctgagaatgaccaccaaggccg
 accagcagacatcaacgaggaaagctactaccacattgcccgcagaaatcgccaccagcatcttcgcc
 ctgagcgagatgggcccggaccaccgagtaacttctgctggacgagatcgtggacgtgcagtaccagct
 gaagtctctgaactacatcctgatgaggatcggcgtggcgcgccaccctaataccatcagcggcacca
 ggcacctgatcttcgccgatcctagccagctgcacgacgagctgagcctgctgttcggcctacctgagga
 ccgccaaacgtggactacttcatcagctacgacgagggcccggaaccagctgaaaaacagcctacgcct
 gtccagaggccaggatcatgtgaacgcctgtcctggccaggcgcgtgatcatgagcatctacaagg
 gcctgctggtcaagcagaacctgaacgccaccgagcggcaggccctgttcttcgccagcatgatcctg
 ctgaactctcagagagggcctggaaaaacagcagcgggtgctggatggcagaaacacctgctgctgat
 gaccacatgtgcacagccgcctatgccacacagggcgcctgaatatccaggaaaggcctggcttacc
 tgaaccccagcaagcacatgttaccatccccaaacgtgtacagccccctgcatgggcagcctgagaacc
 gacctgaccgaagagatccacgtgatgaacctgctgtccgccatccccaccagaccggactgaatga
 ggtgctgcacaccacgtggacgagtcagagatcttcgacgcgccttcaagaccatgatgatcttta
 ccacctggaccgccaaggacctgcacatcctgcacacacagctgcccgaggtgttcacatgccaaagt
 gccgcgctcggaacggcgagtagtgcctgatctgcctgcgtgcagggccagctacgtgatcac
 ccggaacaagccccagcggggcctggtgtatagcctggctgacgtggacgtgtacaacccccatcagcg
 tgggtgtacctgagcaaggatacctgcgtgtccgagcagggcgtgatcgaacagtgggcctgcccac
 ccgacaacctgaaagagtgcctgtactgcggctccgtgttctgcggtatctgaccaccggcgccat
 catggacatcatcatcatcgacagcaaggacaccgagagacagctggccgccatgggcaacagcacca
 tcccccccttcaaccccagacatgcacggcgagtagcaaggccgtgctgctgttccccaacggcacc
 gtggtcacactgctgggcttcgagcggagacaggccatcagaatgagcggccagtaacctgggcgcctc
 tctgggtggtgccttctggccgtcgtgggctttggcatcatcggtggatgctgtgcggcaacagca
 gactgcgcgagtacaacaagatccccctgacctaatctagacgcggccgcatacagcagcaattggca
 agctgcttacatagaactcgccgcgattggcatgcgccttaaaattttattttttttttttttcttct
 tttccgaatcggattttgttttttaatatattcaaaaaaaataaaaaaaataaaaaaaataaaaaaagg
 gtccgcatggcatctccacctcctcgccgtccgacctgggcatccgaaggaggacgcacgtccactcg
 gatggctaaggagagccacgtttaaaccagctccaattcgccctatagtgagtcgtattacgcgcgc
 tcaactggccgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaacctggcgttacctaaacttaacgccttgc
 agcacatcccccttccgcagctggcgtaatagcgaagaggccgcaccgatcgcccttccccacagt
 tgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcattaagcgcggcggtgtggtggtt
 acgcgcagcgtgaccgtacacttgcagcgccttagcgcgcctccttctgccttcttcccttctt
 tctcgccacgttcgcggcttccccgtcaagctctaaatcgggggtcctttaggggttcggattta
 gtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattaggggtgatggttacagtagtgggcatcgccc
 tgatagacgggttttgcgcctttgacgttgaggtccacgttctttaatagtggactctgttccaaac
 tggaaacaactcaacctatctcggtctattcttttgatttataagggttttgcgatttcggcct
 attggttaaaaaatgagctgatttaaaaaaatttaacgcgaattttaaaaaatattaacgcttaca
 atttaggtggcacttttcggggaatgtgcgcggaacccctatttgtttatttttctaaatacattca
 aatatgtatccgctcatgagacaataacctgataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtag
 gagtattcaacatttcggtgtgcgccttattcccttttttgccgcattttgccctcctgttttgcctc
 accagaaaacgtggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggtgtacatcgaa
 ctggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcac
 ttttaaagttctgctatgtggcgcggtattatcccgatttgacgcgggcaagagcaactcggtcgcc
 gcatacactattctcagaatgacttggttgagtagtaccagtcacagaaaagcatcttacggatggc
 atgacagtaagagaattatgcagtgctgccataacctgagtgataaactgcggccaacttactctc
 gacaacgatcggaagcgaaggagctaacgcctttttgcacaacatgggggatcatgtaactcgcc
 ttgatcgttgggaacggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacaccacgatgcctgta
 gcaatggcaacaacgttgcgcaaacctattaactggcgaactacttactctagcttccccgcaacaatt

aatagactggatggaggcggataaagttgcaggaccacttctgcgctcggcccttcgggctggctggt
ttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagat
ggtaagccctccggtatcgtagttatctacacgacggggagt caggcaactatggatgaacgaaatag
acagatcgctgagataggtgcctcactgattaaagcattggtaactgtcagaccaagtttactcatata
tactttagattgatttataaacttcatTTTTAATTAAAAGGATctaggtgaagatcctttttgataat
ctcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaa
aggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaaaaaccacgctac
cagcgggtggtttgtttgcgggatcaagagctaccaactccttttccgaaggtaactggcttcagcaga
gcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagc
accgctacatacctcgtctgtctaatcctgttaccagtggtgctgctgccagtggcgataagtctgtgc
ttaccgggttggtactcaagacgatagttaccggataaggcgcagcggtcgggctgaacgggggggttcg
tgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgaga
aagcgccacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggtatccggtgaagcggcaggggtcggaacaggag
agcgcacgagggagcttccagggggaacgcctggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctc
tgacttgagcgtcgatTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGC
ggcctTTTTACGGTTCTCGCCTTTTGTGGCCTTTTGTCCATGTTCTTTCTGCGTTATCCCTG
attctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgtgctgataccgctcgcgcagccgaacgacccgag
cgcagcgtgagtgagcaggaagcgggaagagcgcccaatacgcacacccgctctccccgcgcttg
gccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaa
ttaatgtgagttagctcactcatttaggcaccccaggctttacactttatgctcccggtcgtatgttg
tgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatgaccatgattacgccaagcgcgc
aattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccgggcccacgcgtaatacgaactcactatag_1
3258

VVZ VEERep.SGPgI

1

aTaggcgggcgcatgagagaagcccagaccaattacctaaccacaaaatggagaaagttcacggttgacatc
 gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaaagca
 ggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcgtttgcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
 aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcagaaatgtattctaagcac
 aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
 gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcg
 tcatgagcgacccctgacctggaaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
 gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatagcgggttgacggaccgacaagtcctctatcaccaagccaa
 taaggaggttagagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
 gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaacccgtgttaacggctcgtaacataggccta
 tgcagctctgacgttatggagcgggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagttttgaaacc
 atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
 ggcacctgcgctctgtatttcacttacgtggcaagcaaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
 agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacggcctgtatgggaagccttcaggcta
 tgcgtctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgcaaaagtgcagacacattgaacggggagaggg
 tctcttttcccggtgtgacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaataactggcactactggcaaca
 gatgtcagtgcgacgacgcgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgctcaacggctcg
 caccagagaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgccgtagtggcccaggcatttgcctaggt
 gggcaaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
 atgggggtgttgttgggcttttagaaggcacaagataaacatctatttataagcgcggcgataccaaac
 catcatcaaagtgaacagcgatttccactcatctgtgctgcccaggataggcagtaaacacattggaga
 tccggctgagaacaagaatcaggaaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
 gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
 cgagctctaccacctttggcagctgatgttagggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
 tacaagaggctggggccggctcagtgaggacacctcgtggcttgataaagggttaccagctacgatggc
 gaggacaagatcggctcttaacgtgtgctttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttg
 catccacctctcgctgaacaagtcatagtgataaacacactctggccgaaaaggcgcttatgcccgtgg
 aaccataccatggtaaaagttagtgggtgccagagggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctg
 agtgaaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccac
 acatggaggagcgctgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
 aatacctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgctcaagaaagaaactagtcactgggctagggtcaca
 ggcgagctgggtggatcctccctccatgaattcgctacgagagctctgagaacacgaccagccgctcc
 ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
 cagtcaccaaaaaagatctagtggtgagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
 aagaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaaatggatgcaaac
 ccccgtagagacctgtatattgaogaagcttttgcctgtcatgcaggtaactctcagagcgctcatag

ccattataagacctaataaaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgcggttttttaacatgatg
 tgccctgaaagtgcattttaaccacgagatttgccacacaagctctccacaaaagcatctctcgccgttg
 cactaaatctgtgacttcgggtcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaatgagaaacgacgaatccga
 aagagactaagatttgtgattgacactaccggcagtagccaaacctaaagcaggacgatctcattctcact
 tgtttcagagggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
 ctctcaagggtgacccgttaaagggtgtgtatgcccgttcgggtacaagggtgaatgaaaatctctgtacg
 caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcatcgtgtggaaaacta
 gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtacctgggaatttactgccacgatagagga
 gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatctggagagacgggacctaccgacgtcttcc
 agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagtgccggtgctgaagacggctggcatagacatg
 accactgaacaatggaacactgtggattattttgaaacggacaaaagctcactcagcagagatagtatt
 gaaccaactatgctgaggttctttggactcgatctggactccggtctattttctgacccactgttc
 cgttatccattaggaataatcactgggataaactccccgtcgccataacatgtaacgggtgaataaagaa
 gtggctcgtcagctctctcgaggtacccacaactgctcgggcagttgccactggaagagtctatga
 catgaacactggtacactgcccattatgatccgcgcataaaacctagtacctgtaaacagaagactgc
 ctcatgctttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgacttttcttcatctgctcagcaaatg
 aagggcagaactgtcctgggtgggtcggggaaaagtgtcctcctccaggcaaaaatgggtgactgggtgtc
 agaccggcctgaggtcacttccagagctcggtggatttaggcacccagggtgatgtgcccataatg
 acataatatttggttaatgtgaggaccccatataaataccatcactatcagcagtggaagaccatgcc
 attagccttagcatgttgaccaagaaagcttgctgcactctgaatccggcggaacactgtgtcagcat
 aggttatgggtacgctgacagggccagcgaagcatcattgggtgctatagcggcgagctcaagttt
 cccgggtatgcaaacgaaatctcacttgaagagacggaagttctgttgtattcattgggtacgat
 cgcaaggccgtacgcacaatcttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcacctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccacccaag
 gactgattataaatgctgctaacacgcaaaaggacaacctggcgaggggtgtgcccagactgtataag
 aaatcccggaagcttcgatttacagccgatcgaagttaggaaaagcgcagctgggtcaaaggtgcagc
 taaacatatcatctcgcgtaggaccaaacttcaacaaagtctcgagggttgaaaggtgacaaacagt
 tggcagaggcttatgagtcctcgttaagattgtcaacgataacaaattacaagtcagtagcgattcca
 ctggtgtccaccggcatctttccgggaacaaagatcgactaacccaatcatgaaaccatttgcctgac
 agctttagacacactgatgcagatgtagccatatactgcagggaacaaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatgtcatatccgacgactctcagtgacagaa
 cctgatgcagagctggtaggggtgcacccaagagttctttggctggaagggaagggtacagcacaag
 cgatggcaaacctttctcatatttggaagggaaccaagttccaccaggccggccaaggatatagcagaaa
 ttaatgccatgtggccggttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcatgtatatctcggagaaagc
 atgacagatttaggtcgaaatgcccgtcgaaagagtcgaaagcctccacaccactagcagctgccc
 ttgcttgcctcatgcatgactccagaaagagtacagcgctaaaaagcctcagctccagaaacaaa
 ttactgtgtgctcatcttccattgcccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatatgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatctcgtggaacacc
 accggtagacgagactccggagccatcgccagagaaccaatccacagaggggacacctgaacaaccac
 cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataagtttgctgtcagatggcccgaccaccagggtgctgcaagtgcaggcagacattcacgg
 gccgcccctctgtatctagctcatcctgggtccattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
 ccatacttgacacctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttac
 ttgcgaagagataggagttcttgccgcgacccggtgctgcctcgaacagttatcaggaacctcc
 acatcccgtccgcgcacagaacacccgtcacttgacccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
 tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgttaccctgcagc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctgggtctccaaccgcagggcgttaaatagggtgattac
 aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacaacaacaatgacggtttgatgcgggtgcatacatcttt
 cctccgacaccggtcaagggtcttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggt
 ttggagaggaccgaattggagatttgcgtatgcccgcgctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatccacacctgctaacagaagcagataccagtccaggaagggtggagaaca
 tgaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggtatttgaaggcagaaggaaaagtg
 gagtgtaccgaacctgcatcctgttctttgtattcatctagtgtgaacgggtgcttttcaagccc
 caaggctcgagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaacttccgactgtggcttcttactgta
 ttattccagagtacgatgcctatttgacatgggtgacggagcttcatgctgcttagacactgacagt
 ttttgccctgcaaaagctgcgcagctttccaaagaaacactcctatttggaacccacaatacagtcggc
 agtgccctcagcgatccagaacacgctccagaacgctcctggcagctgccacaaaagaatttgaatg
 tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaat
 gcgtgtaataatgaatatgggaaacgtttaagaaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtgggt
 aattacattaccaaattaaaggacaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
 tgttgacagacataccaatggacaggtttgtaattggacttaagagagacgtgaaagtgactccagga
 acaaacatactgaagaaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacagcgt
 tctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcggtcctgcttccgaacattcatacac

tgtttgatattgtcggtgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatttgtgtt
 ctggaaactgacatcgctcggtttgataaaagttaggacgacgccatggctctgaccgcttaattgat
 tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgtgacgctgattgaggcggtttcggcgaatttcat
 caatacatttgcctactaaaactaaatttaaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcatttaacattgtaattcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggacaaat taatggcag
 acaggtgcgccacctgggtgaaatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggcgagaaagcgct
 tttttctgtggagggtttattttgtgtgactcgtgacggcgacagcgtgccgtgtggcagacccct
 aaaaaggctgtttaagcttggaacacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaagg
 cattgcatgaagagtcaacacgctggaacogagtggtattctttcagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtatgaaacgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa
 atcattcagctacctgagaggggccctataactctctacggctaaccctgaatggactacgacatagt
 ctagtgcagctctagtgcagccaccatggccagccacaagtggctgctgcagatgatcgtgttctga
 aaaccatcacatcgctactgctgcatctgcaggacgacacccctctgttctcggcgccaagcct
 ctgagcgacgtgtccctgatcatcaccgagccttgctgtccagcgtgtacgaggcctgggattatgc
 cggccctcccggtgtccaatctgagcgaagccctgagcggcatcgtggtcaagaccaagtggccgctgc
 ccgaagtgatcctgtggttcaaggacaagcagatggcctactggaccaacccctacgtgacctgaag
 ggctgaccagagcgtgggcgaggaacacaagagcggcgacatcagagatgacctgctggatgacct
 gtccggtgtctgggtggacagcacacccctccagcaccaacatccccgagaacggctgtgtgtggggag
 ccgacggctgttccagagagtggtgagtaattctagacggcgccgcatcacgagcaattggcaagc
 tgcctacatagaactcgcggcgattggcatgcgccttaaaattttattttatttttttttttttt
 ccgaatcggattttgttttaataatttcaaaaaaaaccccccccccccccccccccccccccccc
 ggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccgaaggaggacgcacgtccactcggat
 ggctaaggaggagaccagtttaaacacagctccaattcgccctatagttagtgcgtattacggcgctca
 ctggcgctcggtttacaacgtcgtgactgggaaaacccctggcggtaccaccaacttaatcgcttgcagc
 acatcccccttccgacagctggcgtaatagcgaaggagcccgccacccgatcgcccttcccaacagttgc
 gcagcctgaatggcgaatgggaagcgccctgtgagcgccatgaagcgcggtggtggtggttaacg
 cgcagcgtgacgcctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgcttcttcccttcttct
 cggcacgttcgcccgtttcccgctcaagctctaaatcgggggctccctttagggttcogatttagtg
 ctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggcatcgccctga
 tagacgggttttccgctttagcgttgaggtccacgttctttaaagtggactctgttccaaactgg
 aacaacactcaacctatctcggtctattcttttgatttataagggttttccgatttcggctatt
 gggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatataacgcttacaatt
 taggtggcacttttccgggaaatgtgcgcggaacccctattttgtttattttttctaaatcattcaaat
 atgtatccgctcatgagacaataacccctgataaatgcttcaataatattgaaaaagggaagagtatgag
 tattcaacatttccgtgtcgcccttattcccttttttggcgcattttgccctcctgtttttgtcacc
 cagaaacgctggtgaaagttaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggttacctgaactg
 gatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttt
 taaagtctctgctatgtggcggtatttatccgctattgacgcgggcaagagcaactcggcgccgca
 tacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatcttacggatggcatg
 acagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtgataaactgcggccaacttactctgac
 aacgatcggagaccgaaggagctaacgcttttttcacaacatgggggatcatgtaactcgccttg
 atcgttgggaacggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacaccacgatgctgtagca
 atggcaacaacgttgcgcaactattaaactggcgaaactacttactctagcttcccgcaacaattaat
 agactggatggaggcgataaaagtgcaggaccacttctgcgctcggcccttccggctggctgggtta
 ttgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcatgacgactggggccagatggg
 aagccctccgctatcgtagtattctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagaca
 gatcgtgagataggtgacctcactgattaaagcattggtaactgtcagaccaagttaactcatatatac
 ttttagattgatttaaaactcatttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataatctc
 atgacaaaaatcccttaacgtgagttttcggttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaagg
 atcttcttgagatcctttttctgcgctaaactcgtctgttgcacaaacaaacaccccgctaccag
 cgggtgggtttgtttccggatcaagagctaccaactcttttccgaaggtaacttccgctcagcagcg
 cagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcacc
 gctacatacctcgctctgctaactcctgttaccagtggtgctgcccagtgggcgataagtgcgtgtctta
 ccgggttgactcaagacgatagttaccggataaggcgacggtcgggtgaaacgggggggttcgtgc
 acacagcccagcttgagcgaacgaactacacgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaag
 cgccacgcttccgaaggagaaaggcggaaggatccggtaagcgcgagggtcggaacaggagagc
 gcacgaggagcttccaggggaaacgctggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctga
 cttgagcgtcgattttgtgtgctcgtcagggggcgagcctatggaaaaacgccagcaacgcggc
 ctttttacgggtcctggcctttgtgtgctttgtgtcacatgttcttctcgtgttatccctgatt
 ctgtggataacgctattaccgctttagtgagctgataccgctcggcgagccgaacgcagcagcgc
 agcgagtcagtgagcaggaagcggaagagcgcccaatagcgaacccgctctcccgcgcttgcc
 gattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaatta

atgtgagttagctcactcatttaggcacccccaggtttacactttatgtctcccggtcgtatgttgtgt
ggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatgaccatgattacgccaaagcgcgaat
taaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccgggcccacgcgtaatacactcactatag_1121
5

VZV VEERep.SGPgH-SGPgL

1_
ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctaccctacccaaaatggagaaagttcacgttgacatc
gaggaagacagcccatttctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
ggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgccccggccgcagaatgtattctaagcac
aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagatttgtataagtatgcaactaa
gctgaagaaaaactgttaaggaaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgctg
tcatgagcgcacccctgacctggaaaactgagactatgtgcctccacgcacgacgagtcgtgtcgctacgaa
gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatacgcggttgacggacccgacaagtccttatcaccaagccaa
taaggaggttagagtcgctactggataggttttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggtctg
gagcatatccatcatactctaccaactggggccgacgaacccgtgttaacggctcgtaacataggccta
tgcagctctgacgttatggagcgggtcacgtagaggatgtccattcttagaaagaagtatttgaaacc
atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagaggggacttactgaggagct
ggcacctgccgtctgtatttcaacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcggtgtgagactatagtt
agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacaggcctgtatgggaagccttcaggcta
tgctgctacgatgcaccgcgagggattcttctgtcgtgcaagtgcagacacattgaacggggagaggg
tctcttttcccgctgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaatagactggcataactggcaaca
gatgtcagtgccgacgacgcgcaaaaactgctgggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
caccagagaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgcgcgtagtgggccaggcatttgcgtaggt
gggcaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtttagtc
atggggtgttgttgggcttttagaaggcacagataaacatctatttataagcgcgggatacccaaac
catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgtgctgccaggataggcagtaaacatttgagga
tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaaggagccgtcacctctcattaccgcc
gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatagggtcaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
cgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagccactctggaagccgatgtagacttgatgt
tacaagaggctggggccggctcagtgaggacacctcgtggcttgataaagggtaccagctacgatggc
gaggacaagatcggctcttacgctgtgctttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
catccaccctctcgctgaacaagtcatagtataacacactctggccgaaaaggcggttatgcccgtgg
aaccataccatggtaaaagttagtggtgccagagggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctg
agtgaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgcccac
acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagccagcgagcagcagcgcg
aatacctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggtcaca
ggcgagctggtggatcctccctccatgaattcgccctacgagagcttgagaacacgaccagccgctcc
ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
cagtcaccaaaaaagatctagtggtagcgcgaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggaactc
aagaaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaatggatgcacaa
ccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttgcttgatgcaggtactctcagagcgtcatag
ccattataagacctaaaaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgcggttttttaacatgatg
tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacacagctctccacaaaagcatctctcgccgttg
cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtaacaaacctaagcaggacgatctcattctcact
tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
ctctcaagggctgaccgtaaaaggtgtgtatgccgttcggtaacaaggtgaatgaaaatcctctgtacg
caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgaccgcacggaggacccgcatcgtgtggaaaacacta
gcccggcagcccatggataaaaaacactgactgccaagtaccctgggaatttcaactgccacgatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagacgggaccctaccgacgtcttcc
agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggcttttagtgccggtgctgaagaccgctggcatagacatg
accactgaacaatggaacactgtggattatttgaaacggacaaaagctcactcagcagagatagatt
gaaccaactatgcgtgaggttctttggactcgatctggactccggtctattttctgcaccactgttc
cgttatccattaggaataatcactgggataactccccgtcgccataacatgtacgggctgaataaagaa
gtggtccgtcagctctctcgcaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
catgaacactggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtagctgtaacagaaagactgc
ctcatgcttttagtctccaccataatgaacacccacagagtgaacttttcttcattcgtcagcaaatg
aagggcagaactgtcgtggtgggtcggggaaaagtgttcggtcccaggcaaaaatgggtgactggtgtgc
agacggcctgaggtacctcagagctcgggtggatttaggcacccaggtgatgtgcccaaatatg
acataaatatttgtaaatgtgaggaccccatataaataccatcactatcagcagtggtgaagaccatgcc

attaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcatctgaatcccgccggaacctgtgtcagcat
 aggttatgggtacgctgacagggccagcgaaagcatcattgggtgctatagcgcgaggttcaagtttt
 cccgggtatgcaaaccgaaatcctcacttgaagagacgggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
 cgcaaggcccgtagcgacacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcaacctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
 gagtgtattataatgctgctaacagcaaggacaacctggcgaggggtgtgcggagcgctgtataag
 aaattcccggaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactggtcaaaggtgcagc
 taaacatatcattcatgccgtaggaccaaaacttcaacaaagtctcgaggttgaaggtgacaaacagt
 tggcagaggttatgagtcctcgctaagattgtcaacgataacaattacaagttagtagcgattcca
 ctgttgtccacggcatctttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgtgac
 agcttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatatgcatatccgacgactctcagtgacagaa
 cctgatgcagagctggtgaggggtgcatccgaagagttctttggctggaaggaagggctacagcacaag
 cgatggcaaaactttctcatatttggaagggaccaagtttaccaggcgcccaaggatatagcagaaa
 ttaatgccatgtggccgcttgcaacggagggccaatgagcaggtatgcatgtatatcctcggagaaagc
 atgacagtagttagggtcgaaatgccccgtcgagagtgcggaagcctccacaccacttagctggcc
 ttgcttgtgcatccatgccatgactccagaagagtacagcgctaaaagcctcagctccagaacaaa
 ttactgtgtgctcatcctttccattgcccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatatgtttctcaccgaaagtgcctgcgtatatcattccaaggaagtatctcgtggaacacc
 accggttagcaggtcagctccgagccatcgccagagaaccaatccacagaggggacacctgaacacac
 cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataggtttgctgtcagatggcccgaccaccaggtgctgcaagtgcagggcagacattcacgg
 gccgcccctctgtatctagctcatcctggtccattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
 ccatactgacaccctggaggagctagcgtgacagcggggcaacgtcagccgagacattcaggaacctcc
 ttcgcaagagtagtgaggtttctggcgcgacgggtgcctgcgctcgaacagtagttcaggaacctcc
 acatccgctcccgccacaagaacaccgtcacttgcacccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
 tttccaccccgccaggcgctgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgcttaccgccgtcacgc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctggtctccaaccccgccaggcgtaaatagggtgattac
 aagagaggaggttgaggcgctcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatatctttt
 cctccgacaccgggtcaagggtatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtggg
 ttggagaggaccgaattggagatttctgtatgccccgcgctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataaccagtccagggaagtgagaaaca
 tgaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggtcattttgaaggcagaaggaaaaagtg
 gagtgtacccaacccctgcatcctgttccctttgtattcatctagtgtgaaccgtgccttttcaagccc
 caaggtcgagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaactttccgactgtggcttcttactgta
 ttattccagagtagctgctattttggacatgggtgacggaagcttcatgctgcttagacactccagc
 ttttgccctgcaaagctgcgcagcttttccaaagaaacactcctatttggaacccacaatacagatcggc
 agtgccctcagcgatccagaacacgctccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
 tcagcgaatgagagaattgcccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaat
 gcgtgtaataatgaatattgggaaacgtttaaagaaaaacccatcaggcttactgaagaaaacgtggt
 aaattacattacaaaattaaaaggaccaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
 tggtgcaggacataccaattggacaggtttgtaattggacttaagagagacgtgaaagtgactccagga
 acaaaacatactgaagaaacggcccaaggtacaggtgatccaggtgcgcatccgctagcaacagcgta
 tctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaaatgcggtcctgcttccgaacattcatacac
 tgtttgatattgtcggtgaagactttgacgctattatagccgagcactccagcctggggatttgtgtt
 ctggaaactgacatcgctcgtttgataaaagttaggacgacgccatggctctgacccgcttaatgat
 tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgataggcggttccggcgaaatttcat
 caatacatttgcccaactaaaactaaatttaaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctccaca
 ctgtttgtgaacacagtcatttaacattgtaattcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggaacaaat taatggcag
 acaggtgcgccacctggttgaaataggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgct
 tatttctgtggaggggttattttgtgtgactccgtgacggccacagcgtgctgtggcagacccct
 aaaaaggctgtttaagcttggaacacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaaggg
 cattgcatgaagagtcacacgctggaaccgagtggttattcttccagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtgtaa
 atcattcagctacctgagagggggccctataactctcagggctaacctgaatggactacgacatagt
 ctagtgcagcttagtcgacgcccacatgttgcgctggtgctggcgtggtcatcctgcctctgtgga
 ccaccgccaacaagagctacgtgacccccacaccgcccacagatccatcggaacatgagcgccctg
 ctgagagagtacagcgaccggaacatgagcctgaagctggaagccttctaccccacggcttcgacga
 ggaactgatcaagagcctgcactggggcaacgacgggaagcacgtgttctcgtgatcgtgaaagtga
 accccaccacccacgaggcgacgtcgccctggtcatcttccccaaagtacctgctgagccctaccac
 ttcaaggccgagcacagagcccccttccctgctggcgctttggctttctgagccacctgtgacccc
 cgacgtgtcattcttcgacagcagcttcgccccctacctgaccacacagcacctgggtggccttccaca

ccttcccccccaatcctctcgtgtggcacctggaaagagccgagacagccgccaccgcccgaagacct
 tttggcgtgtcctcgtgcccgcagacctaaccgtgcccgaagacaccatcctggaacacaaggccca
 cttcggccactgggatgcctggccagacacaccttcttagcgccgagggccatcatcaccacacagca
 ccttgagaatccacgtgcccgtgttcggcagcgtgtgcccacatcagatactgggcccacaggcagcgtg
 ctgctgaccagcgatagcggcagagtggaagtgaacatcgccgtgggcttcatgagcagcctgatcag
 cctgagcagcggcctgcccacagcgtgatgtgtgtgcccacacccgtgaagctgaacgcgctgacca
 ggcacaccacctgggtccagctgaacccccctggccctgatcctggccctagttaacagagtgtaacctg
 ctgggcagaggcctggacatgaacttcagcaagcacgcccacccgtggacatctgcgcctaccctgagga
 aagcctggactacagataccacctgagcatggcccacaccgagggcctgagaatgaccaccaaggccg
 accagcacgacatcaacgaggaaagctactaccacattgcccgcagaaatcgccaccagcatcttcgcc
 ctgagcagatgggcccgaaccacagtagtactttctgctggacgagatcgtggacgtgcagtaccagct
 gaagtctcctgaactacatcctgatgcggtacggcgctggcgcacccctaataccatcagcggcaca
 ggcacctgatcttcgcgcatcctagccagctgcacgacgagctgagcctgctgttcggccaggtcaaa
 cccgccaaactggactacttcatcagctacgacgagggcccggaaccagctgaaaacagcctacgccc
 gtccagaggccaggatcatgtgaacgcctgtccctggccaggcgcgtgatcatgagcatctacaagg
 gctgtcgtggaacagac
 ctgaacttcagagaggcctggaaaacagcagcgggtgtggatggcagaaccacccctgctgctgat
 gaccagcatgtgcacagcggccatgccacacagggccgcccgaatccaggaaggcctggcttacc
 tgaaccccagcaagcacatgttaccatccccacacgtgtacagccctgcatgggcagcctgagaacc
 gacgtctcagagagatccacgtgatgaactgtctgcgcacccccacagaccagcctgacatga
 ggtgctgcacacccagctggacgagtcgagatcttcgacgcgccttcaagaccatgatgatcttta
 ccacctggaccgccaaggacctgcacatcctgcacacacacacacacacacacacacacacacacac
 gccgcgctcggaacggcagtagtctgctgatcttcgctgcccgtgcagggccacagctacgtgatcac
 ccggaacacagccacgcccgtggtgtatagcctggctgacgtggacgtgtacaaccccacagcgc
 tgggtgacctgagcaaggatcctgctgtccgagcacggcgtgatcgaaacagtgggcctgcccac
 cccgacaacactgaaagagtgcctgtactgcggctccgtgttctgcggtatctgaccaccgcgccat
 catggacatcatcatcatcgacagcaaggacacccgagagacagctggccgcccagggcaacagcaca
 tcccccttcaaccccacatgcacggcagcagtagcaaggccgtgctgctgttccccacggcacc
 gtggtcacactgctgggcttcgagcggagacaggccatcagaatgagcggccagtagcctggcgccct
 tctgggtggtgcttcttggcgtcgtgggcttggcatcatcggtggatgctgtgcggcaacagca
 gactgcgcgagtacaacaagatccccctgacctaactagacgtcgccagcaccacaggtccgctat
 aactctcctacggctaactgaatggactacgacatagctagtcgacgcacacacacacacacacacac
 tggctgctgcagatgatcgtgttctgaaaacacatcacatcgccactgctgcatctgcaggacga
 cccccctcgttcttcggcgccaagcctctgagcgcagctgtccctgatcatcaccgagccttgcgtgt
 ccagcgtgtacagggcctgggattatgcgcgcctcccgctgtccaactctgagcgaagcctgagcggc
 atcgtggtcaagaccaagtgcgcgcgtgcgaagtagctcctgtggttcaaggacacagcagatggccta
 ctggaccaacccctacgtgacccctgaaggccctgacccagagcglgggcgaggaacacaagagcggcg
 acatcagagatgcctgctggatgcccgtgtccggtgtctgggtggacagcacaccctccagcaccac
 atccccgagaacggctgtgtgtggggagccgacggcgtgttccagagagtgtgtcagtaacttagacg
 cggccgcatacagcagcaattggcgaagctgcttacatagaactcgcggcgatggcagccgcttaa
 aatttttatttttatttttcttttcttttccgaatcggattttgtttttaatatttcaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcat
 ccgaaggaggacgcagctccactcggatggctaaggagagccacgctttaaaccagctccaatccgcc
 ctatagtgagtcgtattacgcgcgctcactggcgcgtcgttttacaacgctcgtgactgggaaacccctg
 gcgttaccacacttaactgccttgcagcacatcccccttccgccagctggcgtaatagcgaaggcc
 cgcaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctctagcggcgc
 attaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgacccgtacacttgcagcgccttagcgcgcg
 ctcccttgcgttcttcccttcccttctcgcacagttcgcgcgcttcccgctcaagctctaaatcgg
 gggctccctttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtga
 tgggtcacgttagtggccatcgccctgatagcgggttttccgccccttgacgttggagtcacagttct
 ttaatagtggaactctgttccaaactggaacaacactcaacccatctcgtgtctattcttttgattta
 taagggttttgcgatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaa
 ttttaacaaaatattaacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctat
 ttgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataacccctgataaatgcttc
 aataatattgaaaaaggaagagtatgagtaattcaacatttccgtgtcgccttattccctttttgcg
 gcattttgccttccgtttttgctcaccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagtt
 ggggtgcacgagtggttacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgcgcgcg
 aagaacgttttccaatgatgagcacttttaaagttctgctatgtggcgcggtattatcccgatttgac
 gccgggcaagagcaactcggctgcgcgcatacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagt
 cacagaaaagcatctacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgtgccataaccatgagtg
 ataacactgcggccaacttacttctgacaacgatcggaggacgaaggagtaaccgcttttttgac
 aacatgggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaacgggagctgaatgaagccataccaaacga
 cgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcgaactattaaactggcgaaactac

ttactctagcttcccggaacaattaatagactggatggaggcggataaaagttgcaggaccacttctg
cgctcgcccttccggctggctgggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcg
tatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagttatctacacgacggggagtc
aggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggtaa
ctgtcagaccaagtttactcatatatacttttagattgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggat
ctaggtgaagatccttttggataatctcatgaccaaaatcccttaacgtgagtttctgttccactgag
cgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaaatctgctgc
ttgcaaacaaaaaaccccgctaccagcgggtggttgttggccggatcaagagctaccaactccttt
tccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttag
gccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaatacctgttaccagtggct
gctgccagtggcgataaagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccggataaggcgca
gcggtcgggctgaacgggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactga
gatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttccgaagggagaaaggcggacaggtatccg
gtaagcggcagggctcggaacaggagagcgcacgaggagcttccaggggaaacgcctggtatcttta
tagtcctgtcgggttccgccacctctgacttgagcgtcgatttttgatgctcgtcagggggcgga
gcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttcttggccttttgctggccttttgctcac
atgttctttcctgcttatccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgcgtgatac
cgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcagtcagtgcagcaggaagcgggaagagcgcccaatac
gcaaaccgcctctccccgcgcttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactgg
aaagcgggcagtgagcgaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccacaggtttaca
ctttatgctcccggtcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagct
atgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccgggccc
acgcgtaatacgactcactatag_13827

VVZ VEERep.SGPgE

1_ ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacgttgacatc
gaggaagacagcccatttcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
ggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcagaaatgtattctaagcac
aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgccc
tcatgagcgacccctgacctggaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatcgcgggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaa
taaggaggttagagtcgcctactggataggttttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcaaaacggtgttaacggctcgtaacataggccta
tgacgtctgacgttatggagcggtcacgtagagggtatgtccattcttagaaagaagtatttgaaacc
atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
ggcaccctgcgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcggtgtgagactatagtt
agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcaggcctgtatgggaagccttcaggcta
tgctgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgcaaagtgcagacacattgaacggggagaggg
tctcttttccgctgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaataactggcactactggcaaca
gatgtcagtgccgacgacgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
caccagagaaaacaccaataccatgaaaaattacottttgcccgtagtgcccagggcatttgcctaggt
gggcaaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtttagtc
atgggggtgttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgccccgataacccaaac
catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggaggttgcg
cgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagccactctggaagccgatgtagacttgatgt
tacaagaggctggggccggctcagtgagacacccctcggtggcttgataaagggttaccagctacgatggc
gaggacaagatcggctcttacgctgtgctttctccgcagggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttg
catccaccctctcgctgaacaagtcatagtataacacactctggccgaaaaggcgcttatgccgtgg
aaccataccatggtaaaagttagtggtgccagaggacatgcaatacccgccaggactttcaagctctg
agtgaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccac
acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
aatacctgtacgacatcgacaggaaaacagtcgctcaagaaagaactagtcactgggctagggtcaca
ggcgagctggtggatcctcccttccatgaattcgctacgagagtcgtgagaacacgaccagccgctcc
ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
cagtcaccaaaaaagatctagtggtgagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataaggagcgtc
aagaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgatggatgcaaca
ccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttgcctgtcatgcaggtaactctcagagcgctcatag

tggttgatattgtcggtgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatttggtt
 ctggaaactgacatcgctcgtttgataaaagtgaggacgacgcatggctctgaccgcttaattgat
 tctggaagacttaggtgtggacgacagagctgttgacgctgattgaggcggtttcggcgaaatttcat
 caatacatttggccactaaaactaaatttaatttcggagccatgatgaaatctggaatgttctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcattaacattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcgacaaaattaatggcag
 acaggtgcgccacctggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgct
 tttttctgtggagggtttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgcccgtgtggcagacccct
 aaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaagg
 cattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggttattctttcagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtatgaaaccgttaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtgtaa
 atcattcagctacctgagaggggcccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagt
 ctagtccagctctagtccagccaccatgggcaacctgaacaagcctgtcgtggcgctgctgatgggct
 tcggcatcatcaccggcaccctgagaatcaccacccctgtgcgggcccagcgtgctgagatcagacgac
 ttccacatcgacgaggacaagctggacaccaacagcgtgtacgagccctactaccacagcgaccacgc
 cgagagcagctgggtcaacagaggcgagagcagcgggaaggcctacgaccacaacagccctacatct
 ggccccggaacgactacgacggcttctggaaaacgcccacgagcaccacggcgtgtacaatcagggc
 agaggcatcgacagcgcgagagactgatgcagcccacacagatgagcgcccaggaagatctggcgga
 cgacacaggcatccacgtgatccccacctgaacggcgacgacgggcacaagatcgtgaacgtggacc
 agcggcagtcaggcgacgtgttcaaggcgacctgaaccctaaagccccaggggcagagactgatcgag
 gtgtcgtggagaagaaccaccttccacctgagagccccctccagagaattctacggcgtgctgtga
 taccgagacttgagcttctgtcccagcctgacctgtacaggcgacgcccgtcctgccatccagcaca
 tctgctgaagcacaccacctgtttccaggacgtggtggtggacgtggactgcgcgagaaacacaaa
 gaggaccagctggccgagatcagctaccggttccagggaagaaagaggccgaccagccctggatcgt
 ggtcaatcaggcacccctgttcgacgagctggaactggaccccccgagattgaacccggcgctgctga
 aggtgctgcgacgagaagcagtaacctggcgctgtacatctggaacatcgcgggctcgcagcgccac
 tctacctacgccaccttctggtcacatggaaggcgacgagaaaaacccggaacctacctgcccgt
 gacccctcagcctagaggcgccgagttccatattgtggaattaccactcccacgtgttcagcgtggcg
 acaccttcagcctggccatgcatctgcagtacaagatccacgagggcccccttcgacctgctgctggaa
 tggctgtacgtgcccctcgacccctacctgccagcccctgcccgtgtacagcacctgtctgtaccacc
 caacgccccctcagtgctgagccacatgaacagccctgcaccttcaccagccctacctggtcaga
 ggggtggccagcacccgtgtaccagaattgcgagcagccgacaaactacaccgctactgctgggcac
 agccacatggaacccagcttcggcctgatcctgcacgatggcgggcaccacctgaagtctgtggacac
 acccgagagcctgagcggcctgtacgtgttcgtggtgtacttcaacggccacgtggaagcctggcct
 acaccgtggtgtccaccgtggaccacttcgtgaacgccatcgaggaaagaggcttcccacccacagcc
 ggacagcctccagccaccaccaaagcccaagaaatcaccctcgtaaccccgccaccagccctgct
 gagatatgctgcttgacagggcggactggccgctgtggtgctgctgtgctgctgctgctgctgct
 gcaccgccaagcggatgagagtgaaggcctaccgggtggacaagtccccctacaaccagagcatgtac
 tacgcccggcctgcccgtggacgatttcgaggatagcgagagcaccgacaccgaggaagagttcggcaa
 gccatcgccggatctcacggcgccgacgactacacgtgtacatcgacaagaccagataatctagac
 cgcccgcatcacgacgcaattggcaagctgcttacatagaactcgccgcatggcgagctgctgctta
 aaatttttattttattttttctttcttttccgaatcggtttttgttttttaatatctcaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcgccatggcatctccacctctcgcggtccgacctgggca
 tccgaaggaggacgcacgtccactcggtggctaaggagagccacgtttaaacagctccaattcgc
 cctatagttagtctattacgcgcgctcactggccgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaaacct
 ggcttaccacaacttaatcgcttgcagcacatcccccttccgacagctggcgtaatagcgaagaggc
 ccgacccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcg
 cattaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgcagcgccctagcggcc
 gctcctttcgctttcttcccttcttctgcgacgttcgcccgttccccgtcaagctctaaatcg
 ggggtccctttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtg
 atggttcacgtagtggccatcgccctgatagacgggttttgcgctttgacgttgaggtccagctt
 ttaatatgtggactcttggtccaaactggaacaacactcaacctatctcggtctattcttttgatt
 ataagggttttgcgatttcggcctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcga
 attttaacaaaaatattaacgcttacaatttaggtggcacttttcgggaaatgtgcgcggaaaccccta
 tttgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaacctgataaatgct
 caataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccttattccctttttg
 ggcattttgccttctgtttttgctcaccagaaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagt
 tgggtgcacgagtggttacatcgaaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccc
 gaagaacgtttccaatgatgagcacttttaaaagtctgctatgtggcgcggtattatcccgattga
 cgccgggcaagagcaactcggtcgccgcatacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccag
 tcacagaaaagcatctacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccaataacctgagt
 gataaacactgcccgaacttactctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaacccgttttttgca
 caacatgggggatcatgttaactcgcttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacg

acgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaaactattaactggcgaacta
 cttactctagcttcccggcaacaattaatagactggatggaggcggataaaagttgcaggaccacttct
 gcgctcgcccttccggctggctggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcg
 gtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgtatcgtagttatctacacgacggggagt
 caggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggta
 actgtcagaccaagtttactcatatatactttagattgattttaaacttcatttttaatttaaaggga
 tctaggtgaagatcctttttgataatctcatgaccaaatacccttaacgtgagttttcgttccactga
 gcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcctcttgagatcctttttttctgcgcgtaatctgctg
 cttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactcctt
 ttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttta
 ggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgtctctgctaactcctgttaccagtggc
 tgctgccagtgccgataagtctgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccggataaggcgc
 agcggctcgggctgaacggggggttcgtgcacacagcccagcttgagcgaacgacctacaccgaactg
 agatacctacagcgtgagctatgagaaagcgcacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggtatcc
 ggtaagcggcagggctcggaaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaaacgcctggtatcctt
 atagtctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcagggggggcgg
 agcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacgggttcttggccttttgcctggccttttgcctca
 catgttctttctgcttatccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgagctgata
 ccgctcgcgcagccgaacgacccgagcgcagcaggtcagtgagcaggaagcgggaagagcgcaccaata
 cgcaaacgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactg
 gaaagcgggcagtgagcgaacgcaattaatgtgagtttagctcactcattaggcaccacaggtttac
 actttatgctcccgctcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagc
 tatgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggc
 cacgcgtaatacgactcactatag_12604

VVZ VEERep.SGPgl

1_ ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctaaccacaaatggagaaagttcacggtgacatc
gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttccccagctttgaggtagaagccaagca
ggctcactgataatgaccatgctaatagccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcgagaatgtattctaagcac
aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcg
tcatgagcgaacctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatcgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaa
taagggagttagagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggtcg
gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaacccgtgttaacggctcgtaacataggccta
tgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagtatttgaaccc
atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
ggcacctgcccgtctgtatttcacttacgtggcgaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacggcctgtatgggaagccttcaggcta
tgctgctacgatgcacgcgagggattcttgtgctgcaagtgcagacacattgaacggggagaggg
tctcttttcccggtgtgcagctatgtgccagctacattgtgtgaccaaattgactggcatactggcaaca
gatgtcagtcgagcgcgcgcaaaaaactgctggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggtcg
caccagagaaaacaccaataccatgaaaaattaccttttggccgtagtggcccaggcatttgctaggt
gggcaaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaagggccactaggactacgagatagacagttagtc
atgggggtgttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcgcggataccacaa
catcatcaaagtgaacagcgtatttcactcattcgtgctgccaggataggcagtaaacacattggaga
tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgce
gaggacgtacaagaagctaagtcgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagtgcg
cgcagctctaccaccttggcagctgatgttgaggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
tacaagaggctggggccggctcagtgagacacctcgtggcttgataaaggttaccagctacgatggc
gaggacaagatcggtcttaogctgtgctttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
catccacccctctcgctgaacaagtcatagtgataaacacactctggccgaaaagggcgttatgcccgtgg
aaccataccatggtaagtagtggtgccagagggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctg
agtgaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccac
acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgcgacgcagcggcg
aatacctgtacgacatcgacaggaaaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggctcaca
ggcgagctgggtggatcctccctccatgaattcgccctacgagagctctgagaacacgaccagccgctcc
ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
cagtcacccaaaaagatctagtggtgagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaaatggatgcaaca

ccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttgccttgcacgaggtactctcagagcgctcatag
ccattataagaccctaaaaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgccggttttttaacatgatg
tgccctgaaagtgcattttaaccacgagatttgccacacaagctctccacaaaagcatctctgcgcttg
cactaaatctgtgacttcgggtcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaatgagaaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtagccaaacctaaagcaggacgatctcattctcact
tgcttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcgagctgc
ctctcaagggtgacccgtaaaagggtgtgtatgccgttcgggtacaagggtgaatgaaaatcctctgtacg
caccacctcagaaatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcatcgtgtgaaaaacta
gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtacctgggaatttcactgccacgatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagacccggacctaccgacgtctcc
agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggcttttagtgccgtgctgaagaccgtggcctagacatg
accactgaacaatggaaactgtggattattttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagtatt
gaaccaactatgcgtgaggttctttggactcgatctggactccggtctattttctgcacccactgttc
cgttatccattaggaataatcactgggataaactccccgtcgccataacatgtacgggtgaataaagaa
gtggtccgtcagctctctcgcaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
catgaacactgggtacactgcgaattatgatccgcgcataaacctagtacctgtaaacagaacatgc
ctcatgcttttagtctccaccataatgaacaccacacagagtgactttcttcattcgtcagcaaatg
aagggcagaaactgtcctgggtgggtcggggaaaagtgtccgtcccaggcaaaatgggtgactgggtgtc
agaccggctcagagctacctcagagctcggctggatttaggcatcccagggtgatgtgcccacaaatg
acataatatttggttaatgtgaggaccccatataaataccatcactatcagcagtggtgaagaccatgcc
ataagcttagcatgttgaccaagaaagcttgctgcacatcgaatccccggcggaacctgtgtcagcat
aggttatgggtacgtcgcagggccagcgaaagcatcattgggtgctatagcggcgagttcaagtttt
ccccgggtatgcaaacgaaatcctcacttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
cgcaaggcccgtagccacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacattttatacaggttccag
actccacgaagccggatgtgcacctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
gagtgattataaatgctgctaacagcaaaaggacaacctggcgaggggtgtgcccagcgtgtataacg
aaatccccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtgggaaaagcgcgagctggtcaaggtgcagc
taaacatatcattcactgcgttaggaccaaacttcaacaaagtctcgagggttgaaggtgacaaacagt
tgccagaggtcttatgagtcacatcgctaagattgtcaacgataacaattacaagttagtagcattcca
ctgttgctccaccggcatctttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgctgac
agctttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggaacaaagaaatgggaaatgactctca
aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatagcatatccgacgactcttcagtgacagaa
cctgatgcagagctggtgaggggtgcacccaagagttctttggctggaaggaagggctacagcacaag
cgatggcaaaactttctcatatttggaagggaaccaagtctcaccaggcgcccaaggatatagcagaaa
ttaatgccatgtggcccggttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatctcctgggaaagc
atgagcagttataggtcgaaatgcccgtcgaaagctcggaagcctccacaccctagcacgctgccc
ttgcttggtcatccatgcatgactccagaagagtagcagcgctaaaagcctcagctccagaacaaa
ttactgtgtgctcatcctttccattgcccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
cagcctatattgtttctcaccgaaagtgcctcgctatattcatccaaggaagtatctcgtggaaacacc
accggtagacgagactccggagccatcgccagagaaccaatccacagaggggacacctgaacaaccac
cacttataacggaggatgagaccaggactagaaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
gatagcatcatttgctgtcagatggcccgacccaccagggtgctgcaagtgcaggcagacattcacgg
gccgcccctctgtatctagctcatcctgggtccattcctcatgcacogactttgatgtggacagtttat
ccataacttgacacccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttac
ttcgcaagagtagtgagtttctggcgcgaccggtgcctgcgcctcgaacagttatcaggaacctcc
acatcccgctccgcgcacaaacacccgtcacttgaccacgagggcctgctcgagaaccagcctag
tttccaccggccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgttaccctgcacgc
actcctagcaggtcggtctcgagaaccagcctggtctccaacccggcaggcgtaaatagggtgattac
aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatctttt
cctccgacaccggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtg
ttggagaggacccaattggagatttcgtatgcccgcgctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
caagaaattacagttaaatccacacctgtcaacagaagcagataccagtcaggaagggtggagaaca
tgaaagccataaacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaaggcagaaggaaaagtg
gagtgctaccgaacctgcatcctgttcccttgattcatctagtgtgaacctgacctttcaagccc
caaggctgcagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaacttccgactgtggctcttactgta
ttattccagagtagcatgctattttggacatggttgacggagctcactgctgcttagacactgcccag
ttttgccttgcaagctgocgagctttccaaagaaacactcctatttggaaccacaaatcagtcggc
agtgccctcagcgatccagaacacgctccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
tcacgcaaatgagagaattggccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaat
gctgtgaataatgaatatgggaaacgtttaagaaaaaccccatcaggcttactgaagaaaaacgtgggt
aaattacattaccaaataaaaggacaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
tggtgcaggacataccaatggacaggtttgtaattggacttaagagagacgtgaaagtgactccagga
acaaaacatactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacagcgtg

tctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcggtcctgcttccgaacattcatcac
 tgtttgatatgtcggtgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatgtgtt
 ctggaaactgacatcgctcgtttgataaaagttaggacgagccatggctctgaccgcttaatgat
 tctggaagacttaggtgtgacgagagctgtgacgctgattgaggcggttctcgcgaaatttcat
 caatacatttggccactaaaactaaattttaaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcattaaatgttaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgacgacttctattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggacaaattaatggcag
 acaggtgcccacctgggtgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgct
 tatttctgtggagggtttattttgtgtgactcgtgacggcacagcgtgctgtggtgagacccct
 aaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaagg
 cattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggttattctttcagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtatgaaaccgttaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa
 atcattcagctacctgagaggggccccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagt
 ctagtctagctctagtctgacgcccacatgtttctgatccagtgcctgatcagcgccgtgatctctata
 ttcaagtcacaaacgcccctgatctttaaggcgacacagctgtcactgcaggtcaacagcagcctgacc
 agcatcctgatccccatgcagaacgacaattacaccgagatcaaggggcagctggtgttcatcggcga
 gcagctgcccacggccaccaattacagcggcaacctggaactgctgtacgcccgtacccgtggcctct
 gcttcagaagcgtgcaggtcatcagatacagcggctgccccggatcagaaccagcgcttcatcagc
 tgccggtacaagcacagctggcactacggcaacagcaccgacggatcagcaccgaacctgatgccgg
 cgtgatgctgaagatcaccaagcccggcatcaacgacggcggtgtacgtgctgctcgtgcccgtgg
 atcacgcagaagcaccgacggcttcatcctggcggtgaacgtgtacaccggcgagccaccacaac
 atccacggcgtgatctacaccagcccagcctgcagaacggctacagcaccagacccctgttccagca
 ggccagactgtgcatctgcccgcacacctaaggggcagcgccacaagcctgttccagcacatgctgg
 acctgagagcgggcaagagcctggaagataacctctggctgcacgaggacgtggtcaccaccgagaca
 aagagcgtggtcaaagagggcatcgagaaccacgtgtaccccacggacatgagcacctgcccagaa
 gtccctgaacgacccccctgagaacctgctgatcatcatccccatcgtggccagcgtgatcctga
 ccgcatggtcatcgtgatcgtgatcagcgtgaagcggcgagaaatcaagaagcaccocatctaccg
 cccaacaccaagaccagacggggcatccagaacggccacctgagtcagcgtgatgctggaagccgc
 cattgcccagctggccaccatcagagaggaaagccccctcacagcgtcgtgaacctctcgtgaagt
 aatctagacggcgccgcatacagcagcaattggcaagctgcttacatagaactcgcggcgatggcat
 gcgccttaaaatttttattttattttctttctttctttccgaatcggattttgttttttaattttcaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcgccatggcatctccactctcgcggctcg
 acctgggcatccgaaggaggacgcacgtccactcggatggctaaggggagagccacgtttaaaccagct
 ccaattcgccctatagtgagtcgtattacgcgcgctcactggcgtcgttttacacgctcgtgactgg
 gaaaaccttggcgttacccaacttaatcgcttgcagcacatcccccttccgccagctggcgtaatatg
 cgaagaggcccgaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcct
 gtacggcgcattaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgtacacttccagcgcc
 ctacggccgctcctttcgtttcttcccttcttctcgcacgttcgcggcttcccgctcaagc
 tctaaatcgggggctccctttagggtccgattagtgctttacggcacctcgacccccaaaaacttg
 attagggtgatggttcacgtagtgggcatcgccctgatagacgggttttccgctttgacgttggag
 tccaggttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaacctatctcgtctattc
 tttgatttataagggttttgcgatttcggctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaat
 ttaacgcgaattttaacaaaatattaacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcg
 gaaccttattgtttattttttaaatacatccaatatgtatccgctcatgagacaataacctga
 taaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtttcaacatttccgtgtcgcccttattcc
 cttttttgcggcattttgccttctgttttgcctcaccagaaacgctggtgaaagttaaagatgctg
 aagatcagttgggtgcacgagtggttacatcgaactggatctcaacagcggttaagatccttgagagt
 tttcgcggcgaagaacgttttccaatgatgagcacttttaaagttctgctatgtggcgcggtattatc
 ccgtattgacgcgggcaagagcaactcggctgcgcgcatacactattctcagaatgacttgggtgagt
 actcaccagtacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccata
 acctgagtgataacactgcggccaacttactctcgacaacgatcgaggaccgaaggagctaaacgc
 ttttttgcaacaacatgggggatcatgttaactcgcttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagcca
 taccaaacgacgagcgtgacaccacgatgctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaaactattaact
 gggaactacttactctagcttcccggaacaataatagactggatggaggcgataaagtgtcagg
 accacttctgcgctcggcccttccggctggctggtttattgctgataaatctggagccgggtgagcgtg
 ggtctcgcgggtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagtattctacaacg
 acggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgtgagatagtgccctcactgattaa
 gcattggtaactgtcagaccaagtttactcatatatacttttagattgatttaaaacttcatttttaaat
 taaaaggatctaggtgaagatcctttttgataatctcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcg
 ttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgt
 aatctgctgcttgcacaaaaaaaccacgcgtaccagcggtggtttgtttgcggatcaagagctac
 caactcttttccgaaggtaactggcttcagcagcgagataaccaatactgttctctagtgtag
 ccgtagtttagggccaccacttcaagaactctgtagcaccgctacatacctcgtctgctaatcctgtt

accagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccgg
 ataaggcgagcggtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctac
 accgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttccgaaggagaaaggcgga
 caggatatccggttaagcggcagggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcct
 ggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatTTTTgtgatgctcgtca
 ggggggaggagcctatggaaaaacgcccagcaacgcggcctttttacggttcctggccttttgcctggcc
 ttttgcctacatgttcttttctgcgttatccctgattctgtggataaacgctattaccgcctttgagt
 gagctgataccgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcgagtcagtgagcgaggaagcggaagag
 cgcccaatacgcaaacgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtt
 tcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcacccc
 aggctttacactttatgctcccggtcgtatgttggtgtggaattgtgagcggataaacaatttcacaca
 ggaaacagctatgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctggg
 taccggggccacgcgtataacgactcactatag_11797

VVZ VEErep.SGPgE-SGPgl

1
ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctaaccacaaatggagaaagttcacgttgacatc
gaggaagacagcccatctcctcagagctttgcagcggagcttcccgagtttgaggtagaagccaagca
ggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcggttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccggccgcagaatgtattctaagcac
aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgccc
tcatgagcgacccctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaa
taaggaggttagagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggtcg
gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaacccgtgttaacggctcgtaacataggccta
tgcagctctgacgttatggagcgggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagtatttgaaacc
atccaacaatgttctattctctgttggtcgacctctaccaagagaagagggaacttactgaggagct
ggcacctgcccgtctgtatcttacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcggtgtgagactatagtt
agttgcgacgggtacgtcggttaaaagaatagctatcagtcacggcctgtatgggaagccttcaggcta
tgctgctacgatgcacgcgagggatcttctgtgctgcaaagtgcagacacattgaacggggagaggg
tctcttttcccggtgtgcagctatgtgccagctacattgtgtgaccaaagtactggcatactggcaaca
gatgtcagtgccgacgacgcgcgaacaaactgctgggtggggtcaaccagcgtatagtcgtcaacgggtcg
caccagagaaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgcccgtagtgcccgagcatttgctaggt
gggcaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
atgggggtgtgttggtgggttttagaaggcacaagataacatctattataagcgcccgatacccaaac
catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcggtgctgcccaggataggcagtaacacattggaga
tcgggctgagaacaagaatcaggaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
gaggagctacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
cgagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagccactctggaagccgatgtagacttgatgt
tacaagaggctggggccggctcagtgagacacctcgtggcttgataaagggtaccagctacgatggc
gaggacaagatcggtctctacgctgtgctttctccgaggtgtactcaagagtgaaaaaattatcttg
catccaccctctcgctgaacaagtcatagtgataacacactctggccgaaaaggcggttatgcccgtgg
aaccataccatggtaaagttagtggtgccagagggacatgcaataaccggtccaggactttcaagctctg
agtgaagtgcaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgccac
acatggaggagcgtgaacactgatgaagaattatacaaaactgtcaagcccagcgagcagcagcgcg
aatacctgtacgacatcgacaggaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggtcaca
ggcgagctggtggatcctccctcccatgaattcgctacgagagcttgagaaacacgaccagccgctcc
ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
cagtcaccaaaaaagatctagtggtgagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaaatggatgcaaca
cccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttgcttgctcatgcaggtactctcagagcgctcatag
ccattataagacctaaaaaggcagtgctctcgggggatcccaaacagtgccggttttttaacatgatg
tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacaaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttg
cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggtttacgacaaaaaatgagaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtaaccaaacctaagcaggacgatctcattctcact
tggttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
ctctcaagggtgaccgtaaggtgtgtatgccgttcgggtacaaggtgaatgaaaatcctctgtacg
caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcagggaggaccgcatcgtgtggaaaacacta
gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtacctgggaatttactgccacgatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatctggagagaccggaccctaccgacgtcttcc
agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggttttagtgccgggtgctgaagaccgctggcatagacatg

accactgaacaatggaacactgtggattatTTTgaaacggacaaaagctcactcagcagagatagtatt
 gaaccaactatgcgtgaggttctTTTggactcgatctggactccgggtctatTTTctgcaccactgttc
 cgttatccatttaggaataatcactcgggataaactccccgtcgcctaacatgtacgggctgaataaagaa
 gtgggtccgtcagctctctcgcaggtacccacaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
 catgaacactgggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtacctgtaaacagaagactgc
 ctcatgcttttagtccctccaccataatgaacacccacagagtgaactTTTcttcatctcgtcagcaaatg
 aagggcagaactgtcctgggtgggtcggggaaaagtTgtccgtcccaggcaaaatgggtgactgggtgtc
 agacgggctgaggtaccttcagagctcgggtggatttaggcacccaggtgatgtgcccaaatatg
 acataatattTgttaatgtgaggaccccatataaataccatcactatcagcagtggtgaagaccatgcc
 attaagcttagcatgttgaccaagaaagctTgtctgcacatctgaatcccggcggaacctgtgtcagcat
 aggttatgggtacgctgacagggccagcgaaagcatcattgggtgctatagcgcggcagttcaagtttt
 cccgggtatgcaaacccgaaatcctcacttgaagagacggaagttctgTTTgtattcattgggtacgat
 cgcaaggcccgtagcacaatccttacaagctTtcatcaaccttgaccaacatttatcaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcaccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
 gagtgtattataaatgctgctaacagcaaggaacacctggcgaggggtgtgcggagcgtgtataag
 aaatccccggaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaggtgcagc
 taacatatcattcatgcctgtaggacaaacttcaacaaagtTtcggaggttgaaggtgacaaacagt
 tggcagaggtttatgagtcctcgttaagattTgtcaacgataacaattacaagtcagtacgcatcca
 ctgtTgtccaccggcatctTTTccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccattTgtgac
 agcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatattgcataccgacgactcttcagtgcagaaa
 cctgatgcagagctgggtgaggggtgcacccgaagagtTctTgggtggaaggaagggctacagcacaag
 cgatggcaaaactTtcatattTggaaagggaaccaagtTtaccaggcgcccaagatatagcagaaa
 ttaatgccaatgtggcccgTtgcacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatatcctcggagaaagc
 atgagcagatttaggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcagcgtgcc
 ttgctTgtgcacccatgccatgactccagaaagagtagcagcgctaaaagcctcagctccagaaacaaa
 ttactgtgtgctcatctTtccattgcccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatattgtTtccaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtattcgtggaaacacc
 accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaaccaatccacagagggggacacctgaacaaaccac
 cacttataaccgaggtatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataagttTgtgtcagatggcccgacccaccaggtgctgcaagtgcaggcagacattcacgg
 gcgcctctgtatctagctcatcctggTccattcctcatgcacccgactTtgatgtggacagtttat
 ccatcttgacaccctggagggagctagcgtgacagcggggcaacgtcagccgagactaacctttac
 ttccgaaagagtattggagttTctggcgcgacccggtgcctgcgcctcgaacagttatcaggaaacctcc
 acatcccgtccgcgcacaagaacacccgtcactTgcacccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
 Tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgttaccctcgtcacgc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctgggtctccaaccgcccaggcgtaaatagggtgattac
 aagagggagttTtaggcgtTcgtagcacaacaacaatgacggTtgatgcgggtgcatacatctTt
 cctccgacacccggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtggTg
 ttggagaggaccgaattggagattTcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaca
 tgaaagccataaacagctagacgtattTctgcaaggcctagggcattattTgaaggcagaaggaaaagtg
 cgtgctaccgaacctgcacctgTtctctTgtattcattagtgtagtgaaccgtgcctTtcaagccc
 caaggtcgcagtggaagcctgtaacgccatgtgaaagagaactTtccgactgtggctTcttactgta
 ttattccagagtacgatgcctattTggacatggTtgacggagctTcatgctgcttagacactgccagt
 TttTgcccTgcaaagctgcgcagctTtccaaagaaacactcctattTggaacccacaatacagatcggc
 agtgccTtcagcgatccagaacacgctccagaacgTcctggcagctgccacaaaaagaaatTgcaatg
 tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcgccTttaatgtggaatgctTcaagaaatatt
 gcgtgtaataatgaatattTgggaaacgtTtaagaaaaaccccatcaggcttactgaagaaaaagtggt
 aaattacattaccaaattaaaaggacaaaagctgctgctctTttTgcaagacacataattTgaata
 TgtTgcagacataaccaatggacaggtTtgtaattggaactaaagagagagctgaaagtgactccagga
 acaaaacagatacgaagacggcccaaggtacaggtgactccaggctgccgatccgctagcaacagcgta
 tctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaaatgcggTcctgctTccgaacattcatacac
 TgtTtgatattgtcggctgaagactTtgacgctattatagccgagcactTccagcctggggattgtgtt
 ctggaaactgacatcgctcgtTtgataaaagtgaggacgacgccatggctctgaccgctTaatgat
 TctggaagacttaggtgtggacgcagagctgtTgacgctgattgaggcggctTcggcgaaattTcat
 caatacattTgcccactaaaactaaattTaaattcggagccatgatgaaatctggaatgtTcctcaca
 ctgtTtgTgaacacagtcattaaactTgtaatcgcaagcagagtgTtgagagaacggctaaacgggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagTcaaatcggaacaaatTaatggcag
 acaggtgcgccacctggTtgaaatTggaagtcaagattatagatgctgtggTggcgagaagcgcct
 tattTctgtggagggTtattTtTgtgTgactccgtgacccgacagcgtgcctgtggcagacccct
 aaaaaggctgtTtaagctTggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaaggg
 cattgcatgaagagTcaacacgctggaaccgagTgggtattTctTcagagctgtgcaaggcagtagaa

tcaaggtatgaaacggtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa
 atcattcagctacctgagagggggccctataactctctacggctaaccctgaatggactacgacatagt
 ctagtctagcttagtgcagcggccaccatgggacccgtgaacaagcctgtcgtggcgctgctgatgggct
 tcggcatcatcaccggcaccctgagaatcaccacccctgtgcggggccagcgtgctgagatagcagcag
 tccacatcgacgaggacaagctggacaccaacagcgtgtacgagccctactaccacagcgaccacgc
 cgagagcagctgggtcaacagagggcgagagcagccggaaggcctacgaccacaacagccctacatct
 ggccccggaacgactacgacggcttccctggaaaacgcccacgagcaccacggcggtgtacaatcagggc
 agaggcatcgacagcggcgagagactgatgcagcccacacagatgagcgcccaggaagatctgggcga
 cgacacaggcatccacgtgatccccaccctgaacggcgacgacgggcacaagatcgtgaacgtggacc
 agcggcagtagcggcgacgtgtcaaggggcgacctgaaccctaagccccagggccagagactgatcgag
 gtgtcgtgggaagagaaccaccccttaccctgagagcccccacagagaatctacggcgctgcggtat
 taccgagacttggagcttccctgcccagcctgacctgtacaggcgacggcgctcctgccatccagcaca
 tctgctgaagcacaccacctgtttccaggacgtgggtggacgtggactgcgcgagaaacacccaaa
 gaggaccagctggcggagatcagctaccgggttccaggggcaagaaaggcggccagaccagccctggatcgt
 ggtcaataccagcaccctgttcgacgagctggaactggaccccccgagatgaacccggcgctgctga
 aggtgctgcggaccgagaagcagtagctgggctgtacatctggaacatgcggggctccgacggcacc
 tctacctaagccaccttccctgggtcacatggaaggcgagcagagaaaacccggaacccctaccctgccc
 gacccctcagcctagaggcgccaggttccatagtgtgaattaccactcccacgtgttcagcgtgggcg
 acaccttccagcctggccatgcactctgcagtagaagatccacgaggccccccttcgacctgctgctggaa
 tggctgtacgtgcccacagccctacctgccagcccatgcccgtgtacagcaccctgtctgtaccaccc
 caacgccccctcagtgctgagccacatgaacagcggctgcaccttaccagccctcaccctggctcaga
 gggtggccagaccgtgtaccagaattgcgagcagccgacaaactacacccgctactgctgggcatc
 agccacatggaacccagcttcggcctgatcctgcacgatggcgccaccacccctgaagtctgtggacac
 acccgagagcctgagcggcctgtacgtgttcgtgggtgtacttcaacggccacgtggaagcgtggcct
 acacgctgggtgtccacgctggaccacttccgtgaacggccatcgaggaaagaggttcccacccacagcc
 ggacagcctccagccacccacaaagcccaagaaatcacccccgtgaaccccgccaccagcccccctgct
 gagatgctgctgttggacaggcggaactggcgcgtgtgggtgctgctgtgctgctgctgctgctgct
 gcacccgcaagcggatgagagtgaaggcctaccgggtggacaagtccccctacaaccagagcatgtac
 tacgcccggctgcccgtggacgatttcgaggatagcgagagcaccgacaccgaggaagaggttcggcaa
 cgccatcgccggatctcacggcgccagcagctacacgctgtacatcgacaagaccagataatctagac
 gtgcgaccacccaggatccgctataactctctacggctaaccctgaatggactacgacatagtctag
 tcgacggccaccctgtttctgatccagtgcctgatcagcgccgtgatctctatattcaagtacaaaac
 gccctgatctttaaggcgacacagctgtcactgcaggtcaacagcagcctgaccagcatcctgatccc
 catgcagaacgacaattacacggagatcaaggggccagctgggtgttcatcggcgagcagctgcccaccg
 gcaccaattacagcggcaccctggaaactgctgtacgcccgtacccgtggccttctgcttcagaagcgtg
 caggtcatcagatagcagcggctgccccggatcagaaccagcgccttcatcagctgcccgggtacaagca
 cagcctggcactacggcaacagcaccgacggatcagcaccgaacctgatgcggcgctgatgctgaaga
 tcccaagccccggcatcaacgaagcggcgctgtacgtgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgct
 accgacggcttcatcctggcgctgaacgtgtacacggccggcagccaccacaacatccacggcgctgat
 ctacaccagccccagcctgcagaacggctacagcaccagagccctgttccagcaggccagactgtgcg
 atctgcccggcacacctaaggggcagcggcacaaggcctgttccagcacatgctggacctgagagccggc
 aagagcctggaaagataaacccctggctgcacgagcagctgggtcaccaccgagacaaagagcgtgggtcaa
 agagggcatcgagaaccagctgtacccccacgacatgagcaccctgcccagagaagtccctgaacgacc
 cccctgagaacctgctgatcatcctcccatcgtggccagcgtgatgatcctgacggccatgggtcatc
 gtgatcgtgatcagcgtgaagcggcgagaaatcaagaagcaccatctacccggcccaacaccaagac
 cagacggggcatccagaacggccaccctgagtcggacgtgatgctggaagcggccattgcccagctgg
 ccaccatcagagagggaagccccctcacagcgtcgtgaaccccttctgtaagtatctagacggcg
 cgcatacagcagcaattggcaagctgcttacatagaactcgcgcgatggcatgcgccttaaaatt
 tttattttttttttttttttttttccgaatcggattttgtttttaattttcaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccga
 aggagacgcacgtccactcggatggctaaggagagccacgtttaaacacagctccaaattccgccc
 atagttagtctgtattacgcgcgctcactggcgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaacccctggcgt
 taccacacttaattgccttgcagcacatcccccttccgacagctggcgtaatagcgaagaggcccgca
 ccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcat
 agcggcggggtgtgggtgtacgcgcagcgtgacgcctacacttgccagcgcctagcgcgcgtcc
 tttcgctttcttcccttcccttctcgccacgttcgcggcttcccgctcaagctataaatcgggggg
 tccctttagggttccgatttagtgcttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatgg
 tcacgtagtgggcatcgccctgatagacgggttttccgcttggacgttggaagtcacggttctttaa
 tagtggaactctgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataag
 ggattttgccgatttcggcctattgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatataacgcgaatttt
 aacaaaaatataacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgoggaacccctattt
 ttattttttcaaatatgtatccgctcatgagacaataaacctgataaatgcttcaata
 atattgaaaaagggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccttattcccttttttgcggcat

ttgacctcctgtttttgtcaccagaaacgctgggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggt
 gcacgagtggttacatcgaaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaaga
 acgttttccaatgatgagcacttttaaagttctgctatgtggcgcggtattatcccgatttgacgccc
 ggcaagagcaactcggtcgcccgcatacactattctcagaatgacttgggttgagtactcaccagtaca
 gaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgcctgccataaccatgagtataa
 cactgcggccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcacaaca
 tgggggatcatgtaactcgcttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgag
 cgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgcttgcgcaactattaaactggcgaaactacttac
 tctagcttcccggaacaattaatagactggatggaggcggataaagtgcaggaccacttctgcgct
 cggcccttccggtggtgtttattgctgataaatctggagccgggtgagcgtgggtctcgcggtatc
 attgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagtatatcacacgacggggagtcaggc
 aactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcatggtaactgt
 cagaccaagttaactcatatatacttttagattgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatctag
 gtgaagatcctttttgataatctcatgacaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtc
 agaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatcctttttttctgcgcgtaactctgctgcttgc
 aaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtggtttgtttgcccggatcaagagctaccaactccttttccg
 aaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggcca
 ccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaactcctgttaccagtggctgctg
 ccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggaactcaagacgatagttaccggataaaggcgcagcgg
 tcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaaacgacctacaccgaactgagata
 cctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggtatccggtaa
 gcggcagggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggatctttatagt
 cctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcagggggcgagcct
 atggaaaaacgcccagcaacgcggcctttttacgggttccctggccttttgcctggccttttgcctcacatgt
 tctttcctgcgttatccctgattctgtggataaacggtattaccgcctttgagtgagctgataccgct
 cgccgcagccgaacgaccgagcgcagcagtcagtgagcaggaagcggaagagcgcccaatacgcaa
 accgcctctccccgcgcttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaag
 cgggcagtgagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccocaggctttacacttt
 atgctcccgctcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataaacaatttcacacaggaaacagctatga
 ccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggccacgc
 gtaatacgactcactatag_13775

Replicón que codifica eGFP basado en VEE

```

nsP1
1 ATAGGCGGCG CATGAGAGAA GCCCAGACCA ATTACCTACC CAAAATGGAG AAAGTTCAAG
nsP1
61 TTGACATCGA GGAAGACAGC CCATTCTCA GAGCTTTGCA GCGGAGCTTC CCGCAGTTTG
nsP1
121 AGGTAGAAGC CAAGCAGGTC ACTGATAATG ACCATGCTAA TGCCAGAGCG TTTTCGCATC
nsP1
181 TGGCTTCAA ACTGATCGAA ACGGAGGTGG ACCCATCCGA CACGATCCTT GACATTGGAA
nsP1
241 GTGCGCCCGC CCGCAGAATG TATTCTAAGC ACAAGTATCA TTGTATCTGT CCGATGAGAT
nsP1
301 GTGCGGAAGA TCGGACAGA TTGTATAAGT ATGCAACTAA GCTGAAGAAA AACTGTAAGG
nsP1
361 AAATAACTGA TAAGGAATTG GACAAGAAAA TGAAGGAGCT CGCCGCCGTC ATGAGCGACC
nsP1
421 CTGACCTGGA AACTGAGACT ATGTGCCTCC ACGACGACGA GTCGTGTGCG TACGAAGGGC
nsP1
481 AAGTCGCTGT TTACCAGGAT GTATACGCGG TTGACGGACC GACAAGTCTC TATCACCAGG
nsP1
541 CCAATAAGGG AGTTAGAGTC GCCTACTGGA TAGGCTTTGA CACCACCCCT TTTATGTTTA
nsP1
601 AGAACTTGGC TGGAGCATAT CCATCATACT CTACCAACTG GGCCGACGAA ACCGTGTTAA
nsP1
661 CGGCTCGTAA CATAGGCCTA TGCAGCTCTG ACGTTATGGA GCGGTCACGT AGAGGGATGT

```

```

nsP1
721 CCATTCTTAG AAAGAAGTAT TTGAAACCAT CCAACAATGT TCTATTCTCT GTTGGCTCGA
nsP1
781 CCATCTACCA CGAGAAGAGG GACTTACTGA GGAGCTGGCA CCTGCCGTCT GTATTTCACT
nsP1
841 TACGTGGCAA GCAAAATTAC ACATGTCGGT GTGAGACTAT AGTTAGTTGC GACGGGTACG
nsP1
901 TCGTAAAAAG AATAGCTATC AGTCCAGGCC TGTATGGGAA GCCTTCAGGC TATGCTGCTA
nsP1
961 CGATGCACCG CGAGGGATTG TTGTGCTGCA AAGTGACAGA CACATTGAAC GGGGAGAGGG
nsP1
1021 TCTCTTTTCC CGTGTGCACG TATGTGCCAG CTACATTGTG TGACCAAATG ACTGGCATA
nsP1
1081 TGCCAACAGA TGTCAGTGCG GACGACGCGC AAAAAGTGTG GGTGGGCTC AACCAGCGTA
nsP1
1141 TAGTCGTCAA CGGTGCGACC CAGAGAAACA CCAATACCAT GAAAAATTAC CTTTGTCCCG
nsP1
1201 TAGTGGCCCA GGCATTGCT AGGTGGGCAA AGGAATATAA GGAAGATCAA GAAGATGAAA
nsP1
1261 GGCCACTAGG ACTACGAGAT AGACAGTTAG TCATGGGGTG TTGTTGGGCT TTAGAAGGC
nsP1
1321 ACAAGATAAC ATCTATTAT AAGCGCCCGG ATACCCAAAC CATCATCAAA GTGAACAGCG
nsP1
1381 ATTTCCACTC ATTCGTGCTG CCCAGGATAG GCAGTAACAC ATTGGAGATC GGGCTGAGAA
nsP1
1441 CAAGAATCAG GAAAAATTTA GAGGAGCACA AGGAGCGGTC ACCTCTCATT ACCGCCGAGG
nsP1
1501 ACGTACAAGA AGCTAAGTGC GCAGCCGATG AGGCTAAGGA GGTGCGTGAA GCCGAGGAGT
nsP1
1561 TGCGCGCAGC TCTACCACCT TTGGCAGCTG ATGTTGAGGA GCCACTCTG GAAGCCGATG
nsP2
nsP1
1621 TAGACTTGAT GTTACAAGAG GCTGGGGCCG GCTCAGTGGA GACACCTCGT GGCTTGATAA
nsP2
1681 AGGTTACCAG CTACGATGGC GAGGACAAGA TCGGCTCTTA CGCTGTGCTT TCTCCGAGG
nsP2
1741 CTGTACTCAA GAGTGAAAAA TTATCTTGCA TCCACCCTCT CGCTGAACAA GTCATAGTGA
nsP2
1801 TAACACACTC TGGCCGAAAA GGGCGTTATG CCGTGGAACC ATACCATGGT AAAGTAGTGG
nsP2
1861 TGCCAGAGGG ACATGCAATA CCGTCCAGG ACTTTCAAGC TCTGAGTGAA AGTGCCACCA
nsP2
1921 TTGTGTACAA CGAACGTGAG TTCGTAAACA GGTACCTGCA CCATATTGCC ACACATGGAG
nsP2
1981 GAGCGCTGAA CACTGATGAA GAATATTACA AAAGTGTCAA GCCAGCGAG CACGACGGCG
nsP2
2041 AATACCTGTA CGACATGAC AGGAAACAGT GCGTCAAGAA AGAACTAGTC ACTGGGCTAG
nsP2
2101 GGCTCACAGG CGAGCTGGTG GATCCTCCCT TCCATGAATT CGCCTACGAG AGTCTGAGAA
nsP2
2161 CACGACCAGC CGCTCCTTAC CAAGTACCAA CCATAGGGGT GTATGGCGTG CCAGGATCAG

```

```

nsP2
2221 GCAAGTCTGG CATCATTAAA AGCGCAGTCA CCAAAAAAGA TCTAGTGGTG AGCGCCAAGA
nsP2
2281 AAGAAAAC TG CAGAAAATT ATAAGGGACG TCAAGAAAAT GAAAGGGCTG GACGTCAATG
nsP2
2341 CCAGAACTGT GGACTCAGTG CTCTTGAATG GATGCAAACA CCCCCTAGAG ACCCTGTATA
nsP2
2401 TTGACGAAGC TTTTGCTTGT CATGCAGGTA CTCTCAGAGC GCTCATAGCC ATTATAAGAC
nsP2
2461 CTAAAAAGGC AGTGCTCTGC GGGGATCCCA AACAGTGGG TTTTTTTAAC ATGATGTGCC
nsP2
2521 TGAAAGTGCA TTTTAACAC GAGATTGCA CACAAGTCTT CCACAAAAGC ATCTCTGCCC
nsP2
2581 GTTGCACTAA ATCTGTGACT TCGGTCGTCT CAACCTGTT TTACGACAAA AAAATGAGAA
nsP2
2641 CGACGAATCC GAAAGAGACT AAGATTGTGA TTGACACTAC CGGCAGTACC AAACCTAAGC
nsP2
2701 AGGACGATCT CATTCTCACT TGTTCAGAG GGTGGGTGAA GCAGTTGCAA ATAGATTACA
nsP2
2761 AAGGCAACGA AATAATGACG GCAGCTGCCT CTCAGGGCT GACCCGTAAA GGTGTGTATG
nsP2
2821 CCGTTCGGTA CAAGGTGAAT GAAAATCCTC TGTACGCACC CACCTCAGAA CATGTGAACG
nsP2
2881 TCCTACTGAC CCGCACGAG GACCGCATCG TGTGGAAAAC ACTAGCCGAC GACCCATGGA
nsP2
2941 TAAAAACACT GACTGCCAAG TACCTGGGA ATTTCACTGC CACGATAGAG GAGTGGCAAG
nsP2
3001 CAGAGCATGA TGCCATCATG AGGCACATCT TGGAGAGACC GGACCCTACC GACGTCTTCC
nsP2
3061 AGAATAAGGC AAACGTGTGT TGGGCCAAGG CTTTAGTGCC GGTGCTGAAG ACCGCTGGCA
nsP2
3121 TAGACATGAC CACTGAACAA TGGAACACTG TGGATTATTT TGAAACGAC AAAGCTCACT
nsP2
3181 CAGCAGAGAT AGTATTGAAC CAACTATGCG TGAGGTTCTT TGGACTCGAT CTGGACTCOG
nsP2
3241 GTCTATTTTC TGCACCCACT GTTCCGTTAT CCATTAGGAA TAATCACTGG GATAACTCCC
nsP2
3301 CGTCGCCTAA CATGTACGGG CTGAATAAAG AAGTGGTCCG TCAGCTCTCT CGCAGGTACC
nsP2
3361 CACAACCTGCC TCGGGCAGTT GCCACTGGAA GAGTCTATGA CATGAACACT GGTACACTGC
nsP2
3421 GCAATTATGA TCCGCGCATA AACCTAGTAC CTGTAAACAG AAGACTGCCT CATGCTTTAG
nsP2
3481 TCCTCCACCA TAATGAACAC CCACAGAGTG ACTTTTCTTC ATTGCTCAGC AAATTGAAGG
nsP2
3541 GCAGAACTGT CCTGGTGGTC GGGGAAAAGT TGTCGCTCCC AGGCAAAATG GTTGAAGTGT
nsP2
3601 TGTCAGACCG GCTGAGGCT ACCTCAGAG CTCGGCTGGA TTAGGCATC CCAGGTGATG
nsP2
3661 TGCCCAAATA TGACATAATA TTTGTTAATG TGAGGACCCC ATATAAATAC CATCACTATC
nsP2

```

```

3721 AGCAGTGTGA AGACCATGCC ATTAAGCTTA GCATGTTGAC CAAGAAAGCT TGTCTGCATC
      nsP2
-----
3781 TGAATCCCGG CGGAACCTGT GTCAGCATAG GTTATGGTTA CGCTGACAGG GCCAGCGAAA
      nsP2
-----
3841 GCATCATTGG TGCTATAGCG CGGCAGTTCA AGTTTTCCCG GGTATGCAAA CGGAAATCCT
      nsP2
-----
3901 CACTTGAAGA GACGGAGTIT CTGTTTGTAT TCATTGGGTA CGATCGCAAG GCCCGTACGC
      nsP2
-----
3961 ACAATCCTTA CAAGCTTTCA TCAACCTTGA CCAACATTTA TACAGTTTCC AGACTCCACG
      nsP3
-----
      nsP2
-----
4021 AAGCCCGATG TGCACCCTCA TATCATGTGG TGC3AGGGGA TATTGCCACG GCCACCGAAG
      nsP3
-----
4081 GAGTGATTAT AAATGCTGCT AACAGCAAAG GACAACCTGG CGGAGGGGTG TGCGGAGCGC
      nsP3
-----
4141 TGTATAAGAA ATTCCCGGAA AGCTTCGATT TACAGCCGAT CGAAGTAGGA AAAGCGCGAC
      nsP3
-----
4201 TGGTCAAAGG TGCAGCTAAA CATATCATTG ATGCGTAGG ACCAACTTC AACAAAGTTT
      nsP3
-----
4261 CGGAGGTTGA AGGTGACAAA CAGTTGGCAG AGGCTTATGA GTCCATCGCT AAGATTGTCA
      nsP3
-----
4321 ACGATAACAA TTACAAGTCA GTAGCGATTC CACTGTTGTC CACCGGCATC TTTCCGGGA
      nsP3
-----
4381 ACAAAGATCG ACTAACCCAA TCATTGAACC ATTTGCTGAC AGCTTTAGAC ACCACTGATG
      nsP3
-----
4441 CAGATGTAGC CATATACTGC AGGGACAAGA AATGGGAAAT GACTCTCAAG GAAGCAGTGG
      nsP3
-----
4501 CTAGGAGAGA AGCAGTGGAG GAGATATGCA TATCCGACGA CTCTTCAGTG ACAGAACCTG
      nsP3
-----
4561 ATGCAGAGCT GGTGAGGGTG CATCCGAAGA GTTCTTTGGC TGGAAAGGAAG GGCTACAGCA
      nsP3
-----
4621 CAAGCGATGG CAAACTTTTC TCATATTTGG AAGGGACCAA GTTTCACCAG GCGGCCAAGG
      nsP3
-----
4681 ATATAGCAGA AATTAATGCC ATGTGGCCCG TTGCAACGGA GGCCAATGAG CAGGTATGCA
      nsP3
-----
4741 TGTATATCCT CGGAGAAAGC ATGAGCAGTA TTAGGTCGAA ATGCCCGGTC GAAGAGTCGG
      nsP3
-----
4801 AAGCCTCCAC ACCACCTAGC ACGCTGCCTT GCTTGTGCAT CCATGCCATG ACTCCAGAAA
      nsP3
-----
4861 GAGTACAGCG CCTAAAAGCC TCACTGCCAG AACAAATTAC TGTGTGCTCA TCCTTCCAT
      nsP3
-----
4921 TGCCGAAGTA TAGAATCACT GGTGTGCAGA AGATCCAATG CTCCAGCCT ATATTGTTCT
      nsP3
-----
4981 CACCGAAAGT GCCTGCGTAT ATTCATCCAA GGAAATATCT CGTGGAAACA CCACCGGTAG
      nsP3
-----
5041 ACGAGACTCC GGAGCCATCG GCAGAGAACC AATCCACAGA GGGGACACCT GAACAACCAC
      nsP3
-----
5101 CACTTATAAC CGAGGATGAG ACCAGGACTA GAACGCTGGA GCCGATCATC ATCGAAGAGG
      nsP3
-----
5161 AAGAAGAGGA TAGCATAAGT TTGCTGTGAG ATGGCCCGAC CCACCAGGTG CTGCAAGTGC
      nsP3
-----

```



```

5221 AGGCAGACAT TCACGGGCGG CCCTCTGTAT CTAGCTCATC CTGGTCCATT CCTCATGCAT
      nsP3
5281 CCGACTTTGA TGTGGACAGT TTATCCATAC TTGACACCCT GGAGGGAGCT AGCGTGACCA
      nsP3
5341 GCGGGGCAAC GTCAGCCGAG ACTAACTCTT ACTTCGCAA GAGTATGGAG TTTCTGGCGC
      nsP3
5401 GACCGGTGCC TGGCCTCGA ACAGTATTCA GGAACCCCTC ACATCCCGCT CCGCGCACAA
      nsP3
5461 GAACACCGTC ACTTGACCCC AGCAGGGCCT GCTCGAGAAC CAGCCTAGTT TCCACCCCGC
      nsP3
5521 CAGGCGTGAA TAGGGTGATC ACTAGAGAGG AGCTCGAGGC GCTTACCCCG TCACGCACTC
      nsP3
5581 CTAGCAGGTC GGTCTCGAGA ACCAGCCTGG TCTCCAACCC GCCAGGCGTA AATAGGGTGA
      nsP4
      nsP3
5641 TTACAAGAGA GGAGTTTGAG GCGTTCGTAG CACAACAACA ATGACGGTTT GATGCGGGTG
      nsP4
5701 CATACATCTT TTCTCCGAC ACCGGTCAAG GGCATTACA ACAAAAATCA GTAAGGCAAA
      nsP4
5761 CCGTGCTATC CGAAGTGGTG TTGGAGAGGA CCGAATTGGA GATTTCGTAT GCCCGCGGCC
      nsP4
5821 TCGACCAAGA AAAAGAAGAA TTAATACGCA AGAAATTACA GTTAAATCCC ACACCTGCTA
      nsP4
5881 ACAGAAGCAG ATACCAGTCC AGGAAGGTGG AGAATCATGA AGCCATAACA GCTAGACGTA
      nsP4
5941 TTCTGCAAGG CCTAGGGCAT TATTTGAAGG CAGAAGGAAA AGTGGAGTGC TACCGAACCC
      nsP4
6001 TGCATCCTGT TCCTTTGTAT TCATCTAGTG TGAACCGTGC CTTTCAAGC CCCAAGGTGG
      nsP4
6061 CAGTGGAAGC CTGTAACGCC ATGTTGAAAG AGAACTTCC GACTGTGGCT TCTTACTGTA
      nsP4
6121 TTATTCCAGA GTACGATGCC TATTTGGACA TGGTTGACGG AGCTTCATGC TGCTTAGACA
      nsP4
6181 CTGCCAGTTT TTGCCCTGCA AAGCTGCGCA GCTTTCCAAA GAAACACTCC TATTTGGAAC
      nsP4
6241 CCACAATACG ATCGGCAGTG CCTTCAGCGA TCCAGAACAC GCTCCAGAAC GTCCTGGCAG
      nsP4
6301 CTGCCACAAA AAGAAATTGC AATGTACGCG AAATGAGAGA ATTGCCCCGTA TTGGATTCCG
      nsP4
6361 CGGCCTTTAA TGTGGAATGC TTCAAGAAAT ATGCGTGTA TAATGAATAT TGGGAAACGT
      nsP4
6421 TTAAAGAAAA CCCCATCAGG CTTACTGAAG AAAACGTGGT AAATTACATT ACCAAATTAA
      nsP4
6481 AAGGACCAAA AGCTGCTGCT CTTTTGCGA AGACACATAA TTTGAATATG TTGCAGGACA
      nsP4
6541 TACCAATGGA CAGGTTTGTA ATGGACTTAA AGAGAGACGT GAAAGTGACT CCAGGAACAA
      nsP4
6601 AACATACTGA AGAACGCCCC AAGGTACAGG TGATCCAGGC TGCGATCCG CTAGCAACAG
      nsP4
6661 CGTATCTGTG CGGAATCCAC CGAGAGCTGG TTAGGAGATT AAATGCGGTC CTGCTTCGGA
      nsP4

```

```

6721 ACATTCATAC ACTGTTTGAT ATGTCGGCTG AAGACTTTGA CGCTATTATA GCCGAGCACT
      nsP4
6781 TCCAGCCTGG GGATTGTGTT CTGGAACTG ACATCGCGTC GTTTGATAAA AGTGAGGACG
      nsP4
6841 ACGCCATGGC TCTGACCGCG TTAATGATTC TGGAGACTT AGGTGTGGAC GCAGAGCTGT
      nsP4
6901 TGACGCTGAT TGAGGCGGCT TCGGCGAAA TTTCATCAAT ACATTTGCCC ACTAAAATA
      nsP4
6961 AATTTAAATT CGGAGCCATG ATGAAATCTG GAATGTTCTT CACACTGTTT GTGAACACAG
      nsP4
7021 TCATTAACAT TGTAATCGCA AGCAGAGTGT TGAGAGAAGC GCTAACCGGA TCACCATGTG
      nsP4
7081 CAGCATTGAT TGGAGATGAC AATATCGTGA AAGGAGTCAA ATCGGACAAA TTAATGGCAG
      nsP4
7141 ACAGGTGCGC CACCTGGTTG AATATGGAAG TCAAGATTAT AGATGCTGTG GTGGGCGAGA
      nsP4
7201 AAGCGCCTTA TTTCTGTGGA GGGTTTATTT TGTGTGACTC CGTGACCGGC ACAGCGTGCC
      nsP4
7261 GTGTGGCAGA CCCCCTAAAA AGGCTGTTTA AGCTTGGCAA ACCTCTGGCA GCAGACGATG
      nsP4
7321 AACATGATGA TGACAGGAGA AGGGCATTGC ATGAAGAGTC AACACGCTGG AACCGAGTGG
      nsP4
7381 GTATTCTTTC AGAGCTGTGC AAGGCAGTAG AATCAAGGTA TGAACCGTA GGAACCTCCA
      nsP4
7441 TCATAGTTAT GGCCATGACT ACTCTAGCTA GCAGTGTTAA ATCATTGAGC TACCTGAGAG
      subgenomic promoter
      nsP4
7501 GGGCCCCCTAT AACTCTCTAC GGCTAACCTG AATGGACTAC GACATAGTCT AGTCGACGCC
      eGFP
7561 ACCATGGTGA GCAAGGGCGA GGAGCTGTTT ACCGGGGTGG TGCCCATCCT GGTCGAGCTG
      eGFP
7621 GACGGGACG TAAACGGCCA CAAGTTCAGC GTGTCCGGCG AGGGCGAGGG CGATGCCACC
      eGFP
7681 TACGGCAAGC TGACCCGTAA GTTCATCTGC ACCACCGCA AGCTGCCCGT GCCCTGGCCC
      eGFP
7741 ACCCTCGTGA CCACCCGTAC CTACGGCGTG CAGTGCTTCA GCGCTACCC CGACCACATG
      eGFP
7801 AAGCAGCACG ACTTCTTCAA GTCCGCCATG CCCGAAGGCT ACGTCCAGGA GCGCACCATC
      eGFP
7861 TTCTTCAAGG ACGACGGCAA CTACAAGACC CGCGCGAGG TGAAGTTGGA GGGCGACACC
      eGFP
7921 CTGGTGAACC GCATCGAGCT GAAGGGCATC GACTTCAAGG AGGACGGCAA CATCCTGGGG
      eGFP
7981 CACAAGCTGG AGTACAACTA CAACAGCCAC AACGTCTATA TCATGGCCGA CAAGCAGAAG
      eGFP
8041 AACGGCATCA AGGTGAACTT CAAGATCCGC CACAACATCG AGGACGGCAG CGTGCAGCTC
      eGFP
8101 GCCGACCACT ACCAGCAGAA CACCCCATC GCGACGGCC CCGTGTGCT GCCCGACAAC
      eGFP
8161 CACTACCTGA GCACCCAGTC CGCCCTGAGC AAAGACCCCA ACGAGAAGCG CGATCACATG
      eGFP

```

```

8221 GTCCTGCTGG AGTTCGTGAC CGCGCCCGGG ATCACTCTCG GCATGGACGA GCTGTACAAG
      eGFP                                     3'UTR
8281 TGATAATCTA GACGGCGCGC CCACCCAGCG GCCGCATACA GCAGCAATTG GCAAGCTGCT
      3'UTR
8341 TACATAGAAC TCGCGGCGAT TGGCATGCCG CCTTAAATTT TTTATTTTAT TTTCTTTTTC
      3'UTR
8401 TTTTCCGAAT CGGATTTTGT TTTTAATATT TCAAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA
      HDV ribozyme
8461 AAAAAAAGGG TCGGCATGGC ATCTCCACCT CCTCGCGGTC CGACCTGGGC ATCCGAAGGA
      HDV ribozyme
8521 GGACGCACGT CCACTCGGAT GGCTAAGGGA GAGCCACGTT TAAACCAGCT CCAATTCGCC
8581 CTATAGTGAG TCGTATTACG CGCGCTCACT GCGCGTCGTT TTACAACGTC GTGACTGGGA
8641 AAACCCCTGGC GTTACCCAAC TTAATCGCCT TGCAGCACAT CCCCCTTTTC CCAGCTGGCG
8701 TAATAGCGAA GAGGCCCGCA CCGATCGCCC TTCCCAACAG TTGCGCAGCC TGAATGGCGA
8761 ATGGGACGCG CCTGTAGCG GCGCATTAAAG CGCGGCGGGT GTGGTGGTTA CGGCGAGCGT
8821 GACCGCTACA CTTGCCAGCG CCTAGCGGCC CGCTCCTTTC GCTTCTTTC CTTCCTTTCT
8881 CGCCACGTTT GCGGCTTTC CCGTCAAGC TCTAAATCGG GGGCTCCCTT TAGGGTTCCG
8941 ATTTAGTGCT TTACGGCACC TCGACCCCAA AAAACTTGAT TAGGGTGATG GTTCACGTAG
9001 TGGGCCATCG CCTGATAGA CGGTTTTTCG CCCTTTGACG TTGGAGTCCA CGTCTTTTAA
9061 TAGTGGACTC TTGTTCCAAA CTGGAACAAC ACTCAACCCT ATCTCGGTCT ATTCTTTTGA
9121 TTTATAAGGG ATTTTGCCGA TTTCCGCCCTA TTGGTTAAAA AATGAGCTGA TTTAACAATA
9181 ATTTAACGCG AATTTTAACA AAATATTAAC GCTTACAATT TAGGTGGCAC TTTTCGGGGA
9241 AATGTGCGCG GAACCCCTAT TTGTTTATTT TTCTAAATAC ATTCAAATAT GTATCCGCTC
      bla
9301 ATGAGACAAT AACCTGATA AATGCTTCAA TAATATTGAA AAAGGAAGAG TATGAGTATT
      bla
9361 CAACATTTCC GTGTCGCCCT TATTCCTTTT TTGCGGCAT TTTGCCTTCC TGTTTTGCT
      bla
9421 CACCAGAAA CGCTGGTGAA AGTAAAAGAT GCTGAAGATC AGTTGGGTGC ACGAGTGGGT
      bla
9481 TACATCGAAC TGGATCTCAA CAGCGGTAAG ATCCTTGAGA GTTTTCGCC CGAAGAAGCT
      bla
9541 TTTCAATGA TGAGCACTTT TAAAGTTCTG CTATGTGGCG CGGTATTATC CCGTATTGAC
      bla
9601 GCGGGCAAG AGCAACTCGG TCGCCGATA CACTATTCTC AGAATGACTT GGTGAGTAC
      bla
9661 TCACAGTCA CAGAAAAGCA TCTTACGGAT GGCATGACAG TAAGAGAATT ATGAGTGTCT
      bla
9721 GCCATAACCA TGAGTGATAA CACTGCGGCC AACTTACTTC TGACAAACGAT CGGAGGACCG
      bla
9781 AAGGAGCTAA CCGCTTTTTT GCACAACATG GGGGATCATG TAACTCGCCT TGATCGTTGG
      bla
9841 GAACCGGAGC TGAATGAAGC CATACCAAAC GACGAGCGTG ACACCACGAT GCCTGTAGCA
      bla
9901 ATGGCAACAA CGTTGCGCAA ACTATTAACT GGCGAACTAC TTAATCTAGC TTCCCGGCAA
      bla
9961 CAATTAATAG ACTGGATGGA GCGGATAAAA GTTGACAGGAC CACTTCTGCG CTCGGCCCTT
      bla
10021 CCGGCTGGCT GGTATTATGC TGATAAATCT GGAGCCGGTG AGCGTGGGTC TCGCGGTATC
      bla
10081 ATTGCAGCAC TGGGGCCAGA TGGTAAGCCC TCCCGTATCG TAGTTATCTA CACGACGGGG
      bla
10141 AGTCAGGCAA CTATGGATGA ACGAAATAGA CAGATCGCTG AGATAGGTGC CTCACTGATT
      bla
10201 AAGCATTGGT AACTGTCAGA CCAAGTTTAC TCATATATAC TTTAGATTGA TTTAAACTTT
10261 CATTTTAAAT TTAAGAGGAT CTAGGTGAAG ATCCTTTTTC ATAATCTCAT GACCAAAATC

```

```

10321 CCTTAACGTG AGTTTTTCGT CCACTGAGCG TCAGACCCCG TAGAAAAGAT CAAAGGATCT
10381 TCTTGAGATC CTTTTTTTCT GCGGTAAATC TGCTGCTTGC AAACAAAAAA ACCACCGCTA
10441 CCAGCGGTGG TTTGTTTGCC GGATCAAGAG CTACCAACTC TTTTCCGAA GGTAAGTGGC
10501 TTCAGCAGAG CGCAGATACC AAATACTGTT CTTCTAGTGT AGCCGTAGTT AGGCCACCAC
10561 TTCAAGAACT CTGTAGCACC GCCTACATAC CTGCTCTGCT TAATCCTGTT ACCAGTGGCT
10621 GCTGCCAGTG GCGATAAGTC GTGTCTTACC GGGTTGGACT CAAGACGATA GTTACCGGAT
10681 AAGGCGCAGC GGTCCGGCTG AACGGGGGGT TCGTGACAC AGCCCGACTT GGAGCGAACG
10741 ACCTACACCG AACTGAGATA CCTACAGCGT GAGCTATGAG AAAGCGCCAC GCTTCCCGAA
10801 GGGAGAAAGG CGGACAGGTA TCCGGTAAGC GGCAGGGTCG GAACAGGAGA GCGCACGAGG
10861 GAGCTTCCAG GGGGAAACGC CTGGTATCTT TATAGTCCTG TCGGGTTTCG CCACCTCTGA
10921 CTTGAGCGTC GATTTTGTG ATGCTCGTCA GGGGGCGGA GCCTATGGAA AAACGCCAGC
10981 AACGCGGCCT TTTTACGGTT CCTGGCCTTT TGCTGGCCTT TTGCTCACAT GTTCTTTCCT
11041 GCGTTATCCC CTGATTCTGT GGATAACCGT ATTACCGCCT TTGAGTGAGC TGATACCGCT
11101 CGCCGCAGCC GAACGACCGA GCGCAGCGAG TCAGTGAGCG AGGAAGCGGA AGAGCGCCCA
11161 ATACGCAAAAC CGCCTCTCCC CGCGCGTTGG CCGATTCAAT AATGCAGCTG GCACGACAGG
11221 TTTCCCGACT GGAAAGCGGG CAGTGAGCGC AACGCAATTA ATGTGAGTTA GCTCACTCAT
11281 TAGGCACCCC AGGCTTTACA CTTTATGCTC CCGGCTCGTA TGTGTGTGG AATTGTGAGC
11341 GGATAACAAT TTCACACAGG AAACAGCTAT GACCATGATT ACGCCAAGCG CGCAATTAAC
11401 CCTCACTAAA GGGAAACAAA GCTGGGTACC GGGCCACGCG GTAATACGAC TCACTATAG

```

Auxiliar de caperuza de VEE

```

5'UTR
~~~~~
nsP1
1 ATAGGCGGCG CATGAGAGAA GCCCAGACCA ATTACCTACC CAAATAGGAG AAAGTTCACG
nsP1
61 TTGACATCGA GGAAGACAGC CCATTCTCTA GAGCTTTGCA GCGGAGCTTC CCGCAGTTTG
nsP1
121 AGGTAGAAGC CAAGCAGGTC ACTGATAATG ACCATGCTAA TGCCAGAGCG TTTTCGCATC
nsP1
181 TGGCTTCAAA ACTGATCGAA ACGGAGGTGG ACCCATCCGA CACGATCCTT GACATTGGAC
VEECAP
241 GGACCGACCA TGTTCCCGTT CCAGCCAATG TATCCGATGC AGCCAATGCC CTATCGCAAC
VEECAP
301 CCGTTCGCGG CCCCAGCAGG GCCCTGGTTC CCCAGAACCG ACCCTTTTCT GCGGATGCAG
VEECAP
361 GTGCAGGAAT TAACCGCTC GATGGCTAAC CTGAOGTTCA AGCAAOGCG GGACGCGCCA
VEECAP
421 CCTGAGGGGC CATCCGCTAA GAAACCGAAG AAGGAGGCCT CGCAAAAACA GAAAGGGGGA
VEECAP
481 GGCCAAGGGA AGAAGAAGAA GAACCAAGGG AAGAAGAAGG CTAAGACAGG GCCGCCTAAT
VEECAP
541 CCGAAGGCAC AGAATGGAAA CAAGAAGAAG ACCAACAAGA AACCAGGCAA GAGACAGCGC
VEECAP
601 ATGATCATGA AATTGGAATC TGACAAGACG TTCCAATCA TGTGGAAGG GAAGATAAAC
VEECAP
~~~~~
H152G
661 GGCTACGCTT GTGTGGTCGG AGGGAAGTTA TTCAGGCCGA TGGGTGTGGA AGGCAAGATC
VEECAP
721 GACAAAGACG TTCTGGCCGC GCTTAAGACG AAGAAAGCAT CCAAATACGA TCTTGAGTAT
VEECAP
781 GCAGATGTGC CACAGAACAT GCGGGCCGAT ACATTCAAAT ACACCCATGA GAAACCCCAA
VEECAP
841 GGCTATTACA GCTGGCATCA TGGAGCAGTC CAATATGAAA ATGGGCGTTT CACGGTGCCG
VEECAP
901 AAAGGAGTTG GGGCCAAGGG AGACAGCGGA CGACCCATTC TGGATAACCA GGGACGGGTG
VEECAP
961 GTCGCTATTG TGCTGGGAGG TGTGAATGAA GGATCTAGGA CAGCCCTTTC AGTCGTCATG
VEECAP

```

```

1021 TCGAACGAGA AGGGAGTTAC CGTGAAGTAT ACTCGGAGA ACTGCGAGCA ATGGTAATAG
VEECAP 3'UTR
1081 TAAGCGGCCG CACACAGCAG CAATTGGCAA GCTGCTTACA TAGAACTGCG GCGATTGGC
3'UTR
1141 ATGCCGCCTT AAAATTTTAA TTTTATTTT CTTTCTTTT CCGAATCGGA TTTTGTTTT
3'UTR HDV ribozyme
1201 AATATTTCAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAGGGTCGG CATGGCATCT
HDV ribozyme
1261 CCACCTCCTC GCGTCCGAC CTGGGCATCC GAAGGAGGAC GCACGTCCAC TCGGATGGCT
HDV ribozyme
1321 AAGGGAGAGC CACGTTTAAA CACGTGATAT CTGGCCTCAT GGGCCTTCCT TTCACIGCCC
1381 GCTTTCCAGT CCGGAAACCT GTCGTGCCAG CTGCATTAAC ATGGTCATAG CTGTTTCCTT
1441 GCGTATTGGG CGCTCTCCGC TTCCTCGCTC ACTGACTGCG TCGCTCGGT CGTTCGGTA
colE1
1501 AAGCCTGGGG TGCCTAATGA GCAAAAGGCC AGCAAAAGGC CAGGAACCGT AAAAAAGCGG
colE1
1561 CGTTGCTGGC GTTTTCCCAT AGGCTCCGCC CCCCTGACGA GCATCAGAAA AATCGACGT
colE1
1621 CAAGTCAGAG GTGGGAAAC CCGACAGGAC TATAAGATA CCAGGCGTTT CCCCTGGAA
colE1
1681 GCTCCCTCGT GCGCTCTCCT GTTCCGACCC TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCGCCTTTC
colE1
1741 TCCCTTGGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCATA GCTCAGCTG TAGGTATCTC AGTTCGGTGT
colE1
1801 AGGTCGTTTG CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC ACGAACCCCC CGTTCAGCCC GACCGCTGCG
colE1
1861 CCTTATCGGG TAACATATCGT CTTGAGTCCA ACCCGGTAAG ACAAGACTTA TCGCCACTGG
colE1
1921 CAGCAGCCAC TGGTAACAGG ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT
colE1
1981 TGAAGTGGTG GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGAACAGT ATTTGGTATC TCGCTCTGCG
colE1
2041 TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG GTAGCTCTTG ATCGGCAAAA CAAACCACCG
colE1
2101 CTGGTAGCGG TGGTTTTTIT GTTTGCAAGC AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAAGGATCTC
colE1
2161 AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT
2221 AAGGGATTTT GGTCTAGAGA TTATCAAAAA GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAATTTAAA
2281 AATGAAGTTT TAAATCAATC TAAAGTATAT ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTATTAGA
---
2341 AAAATTCATC CAGCAGACGA TAAACGCAA TACGCTGGCT ATCGGTGCGC GCAATGCCAT
KanR
2401 ACAGCACCAG AAAACGATCC GCCCATTCGC CGCCAGTTC TTCGCAATA TCACGGGTGG
KanR
2461 CCAGCGCAAT ATCCTGATAA CGATCGGCGA CGCCAGAGC GCCGCAATCA ATAAAGCCGC
KanR
2521 TAAAACGGCC ATTTTCCACC ATAATGTTG GCAGGCAGC ATCACCATGG GTCACCACCA
KanR
2581 GATCTTCGCG ATCCGGCATG CTCGCTTTCA GACGCGCAAA CAGCTCTGCC GGTGCCAGGC
KanR
2641 CCTGATGTTT TTCATCCAGA TCATCCTGAT CCACCAGGCC CGCTTCCATA CCGGTACGCG
KanR

```



```

2701 CACGTTCAAT ACGATGTTTC GCCTGATGAT CAAACGGACA GGTCGCCGGG TCCAGGGTAT
      ~~~~~
      KanR
2761 GCAGACGACG CATGGCATCC GCCATAATGC TCACTTTTTTC TGCCGGCGCC AGATGGCTAG
      ~~~~~
      KanR
2821 ACAGCAGATC CTGACCCGGC ACTTCGCCCC GCAGCAGCCA ATCACGGCCC GCTTCGGTCA
      ~~~~~
      KanR
2881 CCACATCCAG CACCGCCGCA CACGGAACAC CGGTGGTGGC CAGCCAGCTC AGACGCGCCG
      ~~~~~
      KanR
2941 CTTTCATCCTG CAGCTCGTTC AGCGCACCGC TCAGATCGGT TTTCACAAAC AGCACCGGAC
      ~~~~~
      KanR
3001 GACCCTGCGC GCTCAGACGA AACACCGCCG CATCAGAGCA GCCAATGGTC TGCTGCGCCC
      ~~~~~
      KanR
3061 AATCATAGCC AAACAGACGT TCCACCCACG CTGCCGGGCT ACCCGCATGC AGGCCATCCT
      ~~~~~
      KanR
3121 GTTCAATCAT ACTCTTCCTT TTTCAATATT ATTGAAGCAT TTATCAGGGT TATTGTCTCA
      ~~~~~
      KanR
3181 TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA AATAGGGGTT CCGCGCACAT
3241 TTCCCGGAAA AGTGCCACCT AAATTGTAAG CGTTAATATT TTGTTAAAT TCGCGTTAAA
3301 TTTTGTTAA ATCAGCTCAT TTTTAACCA ATAGGCCGAA ATCGGCAAAA TCCCTTATAA
3361 ATCAAAGAA TAGACGAGA TAGGGTTGAG TGGCCGCTAC AGGGCGCTCC CATTGCGCAT
3421 TCAGGCTGCG CAACTGTTGG GAAGGGCGTT TCGGTGCGGG CCTCTCGCT ATTACGCCAG
3481 CTGGCGAAAG GGGGATGTGC TGCAAGGCGA TTAAGTTGGG TAACGCCAGG GTTTTCCCAG
      ~~~~~
      promotor T7
      ~~~~~
3541 TCACACGCGT AATACGACTC ACTATAG

```

Auxiliar de gly de VEE

```

                    5'UTR
                    ~~~~~
                                                    nsP1
1  ATAGGCGGGG CATGAGAGAA GCCCAGACCA ATTACCTACC CAAATAGGAG AAAGTTCACG
   nsP1
61 TTGACATCGA GGAAGACAGC CCATTCTCA GAGCTTTGCA GGGAGCTTC CCGCAGTTG
   nsP1
121 AGGTAGAAGC CAAGCAGGTC ACTGATAATG ACCATGCTAA TGCCAGAGCG TTTTCGCATC
   nsP1
181 TGGCTTCAAA ACTGATCGAA ACGGAGGTGG ACCCATCCGA CACGATCCTT GACATTGGAC
   VEE GLY
241 GGACCGACCA TGTCAC TAGT GACCACCATG TGTCTGCTCG CCAATGTGAC GTTCCCATGT
   VEE GLY
301 GCTCAACCAC CAATTTGCTA CGACAGAAAA CCAGCAGAGA CTTTGGCCAT GCTCAGCGTT
   VEE GLY
361 AACGTTGACA ACCCGGGCTA CGATGAGCTG CTGGAAGCAG CTGTTAAGTG CCCCGGAAGG
   VEE GLY
421 AAAAGGAGAT CCACGAGGA GCTGTTTAAAT GAGTATAAGC TAACGCGCCC TTACATGGCC
   VEE GLY
481 AGATGCATCA GATGTGCAGT TGGGAGCTGC CATAGTCCAA TAGCAATCGA GGCAGTAAAG
   VEE GLY
541 AGCGACGGGC ACGACGGTTA TGTTAGACTT CAGACTTCCT CGCAGTATGG CCTGGATTCC
   VEE GLY
601 TCCGGCAACT TAAAGGGCAG GACCATGCGG TATGACATGC ACGGGACCAT TAAAGAGATA
   VEE GLY
661 CCACTACATC AAGTGTCAC CTATACATCT CGCCCGTGTC ACATTGTGGA TGGGCACGGT
   VEE GLY
721 TATTTCTGTC TTGCCAGGTG CCCGCGAGGG GACTCCATCA CCATGGAATT TAAGAAAGAT
   VEE GLY

```

```

781 TCCGTCAGAC ACTCCTGCTC GGTGCCGTAT GAAGTGAAAT TTAATCCTGT AGGCAGAGAA
    VEE GLY
841 CTCATATCTC ATCCCCCAGA ACACGGAGTA GAGCAAGCGT GCCAAGTCTA CGCACATGAT
    VEE GLY
901 GCACAGAAC AAGGAGCTTA TGTCGAGATG CACCTCCCGG GCTCAGAAAT GGACAGCAGT
    VEE GLY
961 TTGGTTTCTT TGAGCGGCAG TTCAGTCACC GTGACACCTC CTGATGGGAC TAGCGCCCTG
    VEE GLY
1021 GTGGAATGCG AGTGTGGCGG CACAAAGATC TCCGAGACCA TCAACAAGAC AAAACAGTTC
    VEE GLY
1081 AGCCAGTGCA CAAAGAAGGA GCAGTGCAGA GCATATCGGC TGCAGAACGA TAAGTGGGTG
    VEE GLY
1141 TATAATTCTG ACAAACTGCC CAAAGCAGCG GGAGCCACCT TAAAAGGAAA ACTGCATGTC
    VEE GLY
1201 CCATTCTTGC TGGCAGACGG CAAATGCACC GTGCCTCTAG CACCAGAACC TATGATAACC
    VEE GLY
1261 TTCGGTTTCA GATCAGTGTC ACTGAACTG CACCCTAAGA ATCCACATA TCTAATCACC
    VEE GLY
1321 CGCCAACCTG CTGATGAGCC TCACTACACG CACGAGCTCA TATCTGAACC AGCTGTTAGG
    VEE GLY
1381 AATTTTACCG TCACCGAAAA AGGGTGGGAG TTTGTATGGG GAAACCACCC GCCGAAAAGG
    VEE GLY
1441 TTTTGGGCAC AGGAAACAGC ACCCGGAAAT CCACATGGGC TACCGCACGA GGTGATAACT
    VEE GLY
1501 CATTATTACC ACAGATACCC TATGTCCACC ATCTGGGTT TGTCATTG TGCCGCCATT
    VEE GLY
1561 GCAACCGTTT CGTTGCAGC GTCTACCTGG CTGTTTGCA GATCTAGAGT TGCGTGCTA
    VEE GLY
1621 ACTCCTTACC GGCTAACACC TAACGCTAGG ATACCATTTT GTCTGGCTGT GCTTGTCTG
    VEE GLY
1681 GCCCGCACTG CCGGGCCGA GACCACCTGG GAGTCCTGG ATCACCCTATG GAACAATAAC
    VEE GLY
1741 CAACAGATGT TCTGGATTCA ATTGCTGATC CCTCTGGCG CCTGATGT AGTGACTGCG
    VEE GLY
1801 CTGCTCAGGT GCGTGTCTG TGTCGTGCTT TTTTAGTCA TGGCCGGCGC CGCAGGCGCC
    VEE GLY
1861 GCGCCTTACG AGCACGCGAC CACGATGCCG AGCCAAGCGG GAATCTCGTA TAACACTATA
    VEE GLY
1921 GTCAACAGAG CAGGCTACGC ACCACTCCCT ATCAGCATAA CACCAACAAA GATCAAGCTG
    VEE GLY
1981 ATACCTACAG TGAACCTGGA GTACGTCACC TGCCACTACA AAACAGGAAT GGATTACCA
    VEE GLY
2041 GCCATCAAAT GCTGCGGATC TCAGGAATGC ACTCCAATT ACAGGCCTGA TGAACAGTGC
    VEE GLY
2101 AAAGTCTTCA CAGGGGTTTA CCCGTTTATG TGGGGTGGTG CATATTGCTT TTGCGACACT
    VEE GLY
2161 GAGAACACCC AAGTCAGCAA GGCCTACGTA ATGAAATCTG ACGACTGCCT TGCGGATCAT
    VEE GLY
2221 GCTGAAGCAT ATAAAGCGCA CACAGCCTCA GTGCAGGCGT TCCTCAACAT CACAGTGGGA
    VEE GLY
2281 GAACACTCTA TTGTGACTAC CGTGTATGTG AATGGAGAAA CTCCTGTGAA TTTCAATGGG

```

```

VEE GLY
2341 GTCAAAATAA CTGCAGGTCC GCTTTCCACA GCTTGGACAC CCTTTGATCG CAAAATCGTG
VEE GLY
2401 CAGTATGCCG GGGAGATCTA TAATTATGAT TTTCCTGAGT ATGGGGCAGG ACAACCAGGA
VEE GLY
2461 GCATTTGGAG ATATACAATC CAGAACAGTC TCAAGCTCTG ATCTGTATGC CAATACCAAC
VEE GLY
2521 CTAGTGTCTG AGAGACCCAA AGCAGGAGCG ATCCACGTGC CATACTCA GGCACCTTG
VEE GLY
2581 GGTTTTGAGC AATGGAAGAA AGATAAGCT CCATCATTGA AATTACCGC CCTTTTCGGA
VEE GLY
2641 TCGAAATAT ATACAAACCC CATTGCGCC GAAACTGTG CTGTAGGTC AATTCCATTA
VEE GLY
2701 GCCTTTGACA TTCCCGACGC CTTGTCACC AGGGTGTGAG AAACACCGAC ACTTTCAGCG
VEE GLY
2761 GCCGAATGCA CTCTTAACGA GTGCGTGTAT TCTCCGACT TTGGTGGGAT CGCCACGGTC
VEE GLY
2821 AAGTACTCGG CCAGCAAGTC AGGCAAGTGC GCAGTCCATG TGCCATCAGG GACTGCTACC
VEE GLY
2881 CTAAGAAGAG CAGCAGTCGA GCTAACCGAG CAAGGGTCGG CGACTATCCA TTCTCGACC
VEE GLY
2941 GCAAATATCC ACCCGGAGTT CAGGCTCCAA ATATGCACAT CATATGTTAC GTGCAAGGT
VEE GLY
3001 GATTGTACCC CCCCAGAAAG CCATATTGTG ACACACCTC AGTATCAGC CCAAACATTT
VEE GLY
3061 ACAGCCGCGG TGTCAAAAAC CGCGTGGACG TGGTTAATC CCTGCTGGG AGGATCAGCC
VEE GLY
3121 GTAATTATTA TAATTGGCTT GGTGCTGGCT ACTATTGTGG CCATGTACGT GCTGACCAAC
VEE GLY 3'UTR
3181 CAGAAACATA ATTAATAGTA AGCGGCCGCA TACAGCAGCA ATTGGCAAGC TGCTTACATA
3'UTR
3241 GAACTCGCGG CGATTGGCAT GCCGCCTTAA AATTTTATT TTATTTTCT TTTCTTTTC
3'UTR
3301 GAATCGGATT TTGTTTTTAA TATTTCAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA
HDV ribozyme
3361 AGGGTCGGCA TGGCATCTCC ACCTCCTCGC GGTCCGACCT GGCATCCGA AGGAGGACGC
HDV ribozyme
3421 ACGTCCACTC GGATGGCTAA GGGAGAGCCA CGTTAAACA CGTGATATCT GGCCTCATGG
3481 GCCTTCCTTT CACTGCCCGC TTTCAGTCG GGAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAACAT
3541 GGTCAATAGT GTTTCCTTGC GTATTGGCG CTCTCCGCTT CTCGCTCAC TBACTCGCTG
colE1
3601 CGCTCGGTG TTGGGTAA GCTTGGGGTG CCTAATGAGC AAAAGGCCAG CAAAAGGCCA
colE1
3661 GGAACCGTAA AAAGGCGCG TTGCTGGCGT TTTTCCATAG GCTCCGCCCC CTGACGAGC
colE1
3721 ATCACAAAAA TCGACGCTCA AGTCAGAGGT GGCAGAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC
colE1
3781 AGGCGTTTCC CCCTGGAAGC TCCCTGCTG GCTCTCTGT TCCGACCTG CCGCTTACG
colE1
3841 GATACCTGTC CGCCTTTCTC CCTTGGGAA GCGTGGCGCT TTCTCATAGC TCACGCTGTA
colE1
3901 GGTATCTCAG TTGGTGTAG GTCGTTGCT CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC GAACCCCCG

```

```

colE1
3961 TTCAGCCCGA CCGCTGCGCC TTATCCGGTA ACTATCGTCT TGAGTCCAAC CCGGTAAGAC
colE1
4021 ACGACTTATC GCCACTGGCA GCAGCCACTG GTAACAGGAT TAGCAGAGCG AGGTATGTAG
colE1
4081 GCGGTGCTAC AGAGTTCTTG AAGTGGTGGC CTAACACGG CTACACTAGA AGAACAGTAT
colE1
4141 TTGGTATCTG CGCTCTGCTG AAGCCAGTTA CCTTCGAAA AAGAGTTGGT AGCTCTTGAT
colE1
4201 CCGGCAAAACA AACCACCGCT GGTAGCGGTG GTTTTTTTGT TTGCAAGCAG CAGATTACGC
colE1
4261 GCAGAAAAAA AGGATCTCAA GAAGATCCTT TGATCTTTTC TACGGGGTCT GACGCTCAGT
4321 GGAACGAAAA CTCACGTTAA GGGATTTTGG TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT
4381 AGATCCTTTT AAATTAAAAA TGAAGTTTAA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAAACTT
4441 GGTCTGACAG TTATTAGAAA AATTCATCCA GCAGACGATA AAACGCAATA CGCTGGCTAT

KanR
4501 CCGGTGCGCG AATGCCATAC AGCACCAGAA AACGATCCGC CCATTCGCGC CCCAGTTCTT
KanR
4561 CCGCAATATC ACGGGTGGCC AGCGCAATAT CCTGATAACG ATCCGCCACG CCCAGACGGC
KanR
4621 CGCAATCAAT AAAGCCGCTA AAACGGCCAT TTTCCACCAT AATGTTGCGC AGGCACGCAT
KanR
4681 CACCATGGGT CACCACCAGA TCTTCGCCAT CCGGCATGCT CGCTTTCAGA CGCGCAACA
KanR
4741 GCTCTGCCGG TGCCAGGCCG TGATGTTCTT CATCCAGATC ATCCTGATCC ACCAGGCCCG
KanR
4801 CTTCCATACG GGTAACGCGA CGTTCAATAC GATGTTTCGC CTGATGATCA AACGGACAGG
KanR
4861 TCGCCGGGTC CAGGGTATGC AGACGACGCA TGGCATCCGC CATAATGCTC ACTTTTCTG
KanR
4921 CCGGCGCCAG ATGGCTAGAC AGCAGATCCT GACCGGCAC TTCGCCCAGC AGCAGCCAAT
KanR
4981 CACGGCCCGC TTCGGTCACC ACATCCAGCA CCGCCGCACA CGGAACACCG GTGGTGGCCA
KanR
5041 GCCAGCTCAG ACGCGCGGCT TCATCCTGCA GTCGTTTCAG CGCACCGCTC AGATCGGTTT
KanR
5101 TCACAAACAG CACCGGACGA CCTGCGCGC TCAGACGAAA CACCGCCGCA TCAGAGCAGC
KanR
5161 CAATGGTCTG CTGCGCCCAA TCATAGCCAA ACAGACGTTT CACCCACGCT GCCGGGCTAC
KanR
5221 CCGCATGCAG GCCATCCTGT TCAATCATAC TCCTCCTTTT TCAATATTAT TGAAGCATTT
KanR
5281 ATCAGGGTTA TTGTCTCATG AGCGGATACA TATTGGAATG TATTTAGAAA AATAAACAAA
5341 TAGGGGTTC GCGCACATTT CCCGAAAAAG TGCCACCTAA ATTGTAAGCG TTAATATTTT
5401 GTTAAAAATC GCGTTAAATT TTTGTTAAAT CAGCTCATTT TTTAACCAAT AGGCCGAAAT
5461 CGGCAAAATC CTTATAAAT CAAAAGAATA GACCGAGATA GGGTTGAGTG GCGCTACAG
5521 GCGCTCCCA TTCGCCATTC AGGCTGCGCA ACTGTTGGGA AGGGCGTTTC GGTGCGGGCC
5581 TCTTCGCTAT TACGCCAGCT GCGGAAAGGG GGATGTGCTG CAAGGCGATT AAGTTGGGTA
promotor T7
5641 ACGCCAGGGT TTTCCAGTC ACAAGGTAAC TACGACTCAC TATAG

```

REIVINDICACIONES

1. Una composición comprendiendo una molécula de ARN autorreplicante y un sistema de administración de ARN, en la que la molécula de ARN autorreplicante comprende un polinucleótido que comprende:

- 5 a. una primera secuencia de nucleótidos que codifica una primera proteína o un fragmento de la misma de un virus del herpes;
- b. una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una segunda proteína o un fragmento de la misma de dicho virus del herpes;
- c. una tercera secuencia de nucleótidos que codifica una tercera proteína o un fragmento de la misma de dicho virus del herpes;
- 10 d. una cuarta secuencia de nucleótidos que codifica una cuarta proteína o un fragmento de la misma de dicho virus del herpes; y
- e. una quinta secuencia de nucleótidos que codifica una quinta proteína o un fragmento de la misma de dicho virus del herpes;

15 dicha primera proteína o fragmento de la misma, segunda proteína o fragmento de la misma, tercera proteína o fragmento de la misma, cuarta proteína o fragmento de la misma y quinta proteína o fragmento de la misma son proteínas del virus del herpes que forman complejos pentaméricos entre sí; y

20 en la que la primera secuencia de nucleótidos, la segunda de nucleótidos, la tercera secuencia de nucleótidos, la cuarta secuencia de nucleótidos y la quinta secuencia de nucleótidos están operativamente enlazadas a uno o más elementos de control de tal forma que cuando se introduce la molécula de ARN autorreplicante en una célula adecuada, la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas del virus del herpes o fragmentos de las mismas se producen en una cantidad suficiente para la formación de un complejo en la célula que contiene la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas o fragmentos; y

en la que el sistema de suministro de ARN es un liposoma, una nanopartícula polimérica, una nanoemulsión catiónica de aceite en agua o combinaciones de los mismos.

25 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la primera proteína, la segunda proteína, la tercera proteína, la cuarta proteína y la quinta proteína no son la misma proteína o fragmentos de la misma proteína, ni un fragmento unas de otras.

3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el virus del herpes es citomegalovirus (CMV) o el virus de varicela zoster (VVZ).

30 4. La composición de la reivindicación 3, en la que el virus del herpes es CMV y:

a. la primera proteína o fragmento, la segunda proteína o fragmento, la tercera proteína o fragmento, la cuarta proteína o fragmento y la quinta proteína o fragmento se seleccionan independientemente del grupo que consiste en gB, gH, gL; gO; gM; gN; UL128, UL130, UL131 y un fragmento de uno cualquiera de los anteriores; o

35 b. la primera proteína o fragmento es gH o un fragmento de la misma y la segunda proteína o fragmento es gL o un fragmento de la misma, la tercera proteína o fragmento es UL128 o un fragmento de la misma, la cuarta proteína o fragmento es UL130 o un fragmento de la misma y la quinta proteína o fragmento es UL131 o un fragmento de la misma.

40 5. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que la molécula de ARN autorreplicante es un replicón de alfavirus.

6. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que el sistema de administración de ARN es un liposoma.

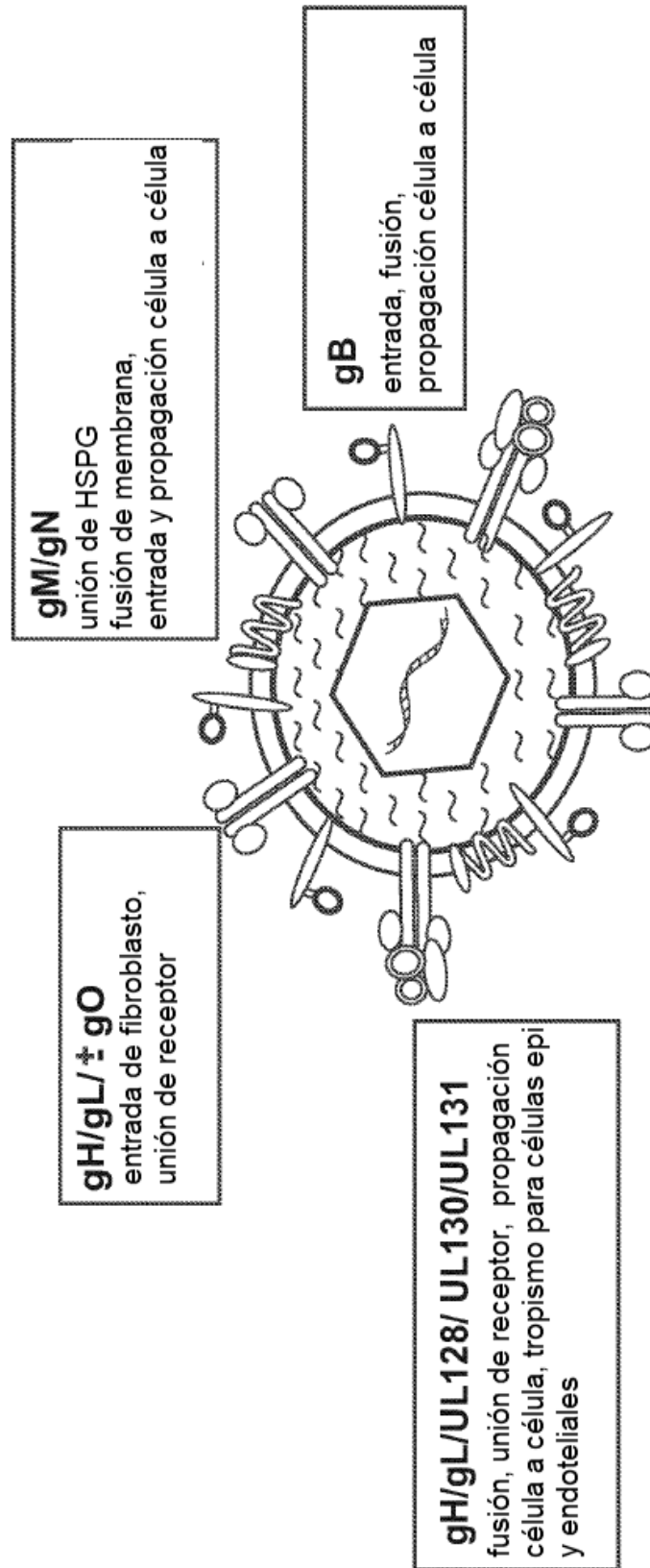
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el sistema de administración de ARN es una nanoemulsión catiónica de aceite en agua.

45 8. Un procedimiento *in vitro* para formación de un complejo proteico, que comprende administrar la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 a una célula, y mantener la célula en condiciones adecuadas para la expresión de dicho ARN autorreplicante.

9. La composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en medicina.

10. La composición para uso de la reivindicación 9 para su uso en la inducción de una respuesta inmune en un individuo.

FIG. 1



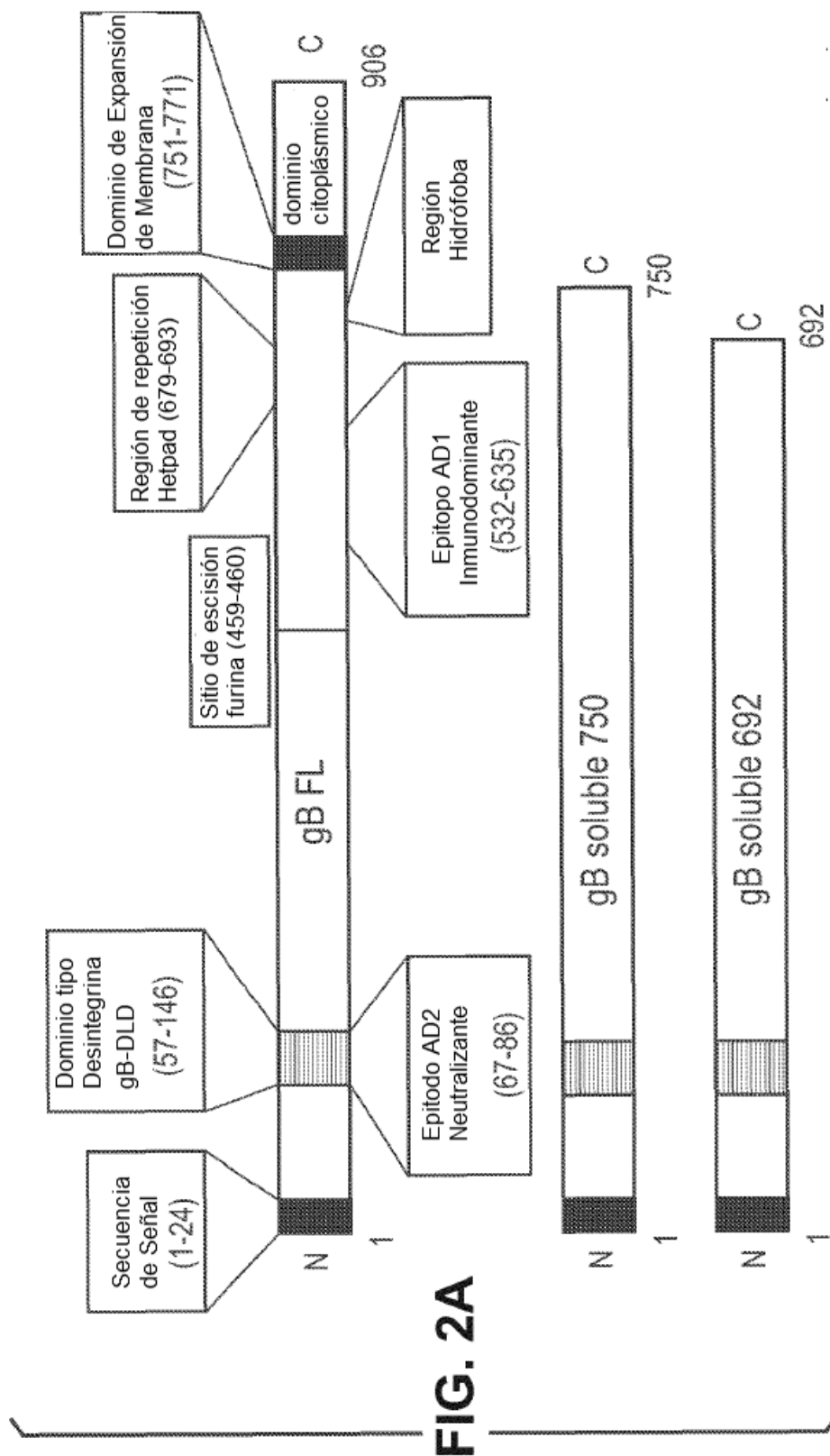


FIG. 2B

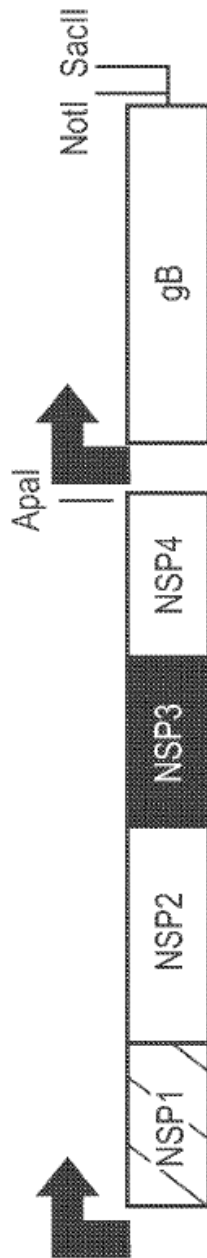


FIG. 2C

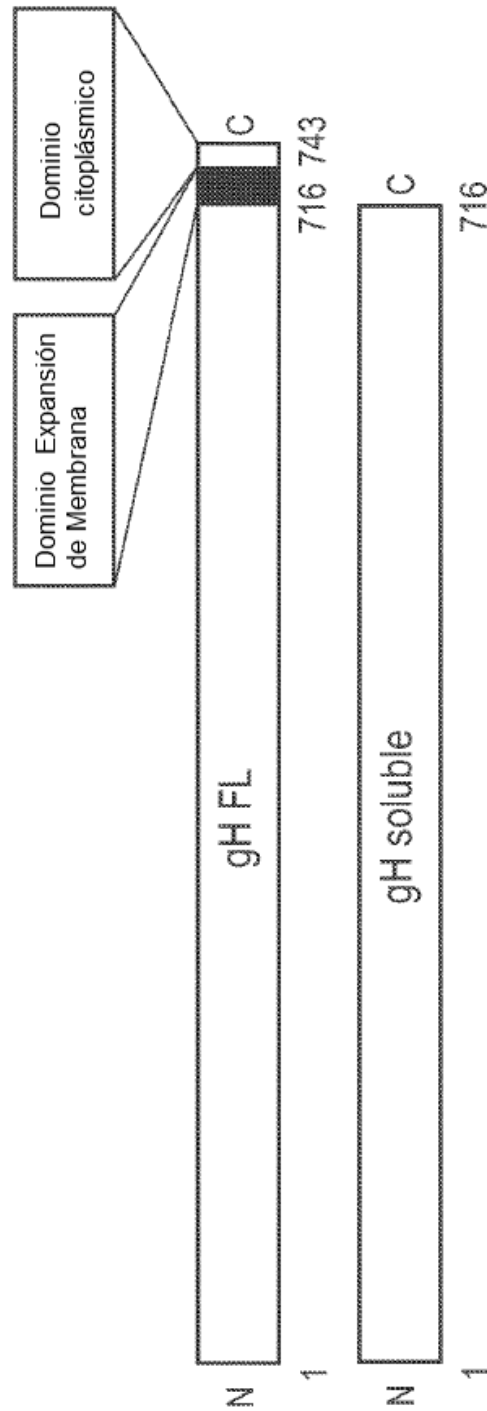


FIG. 2D

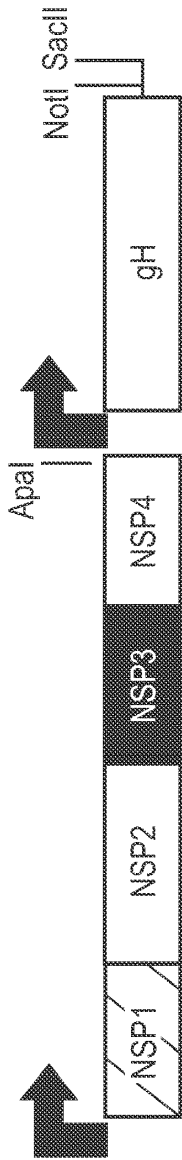


FIG. 2E

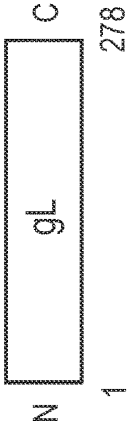


FIG. 2F

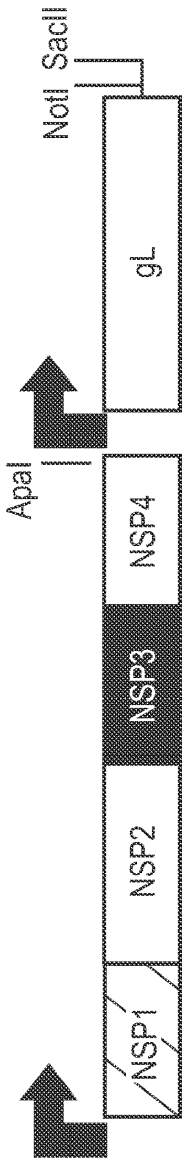


FIG. 3A

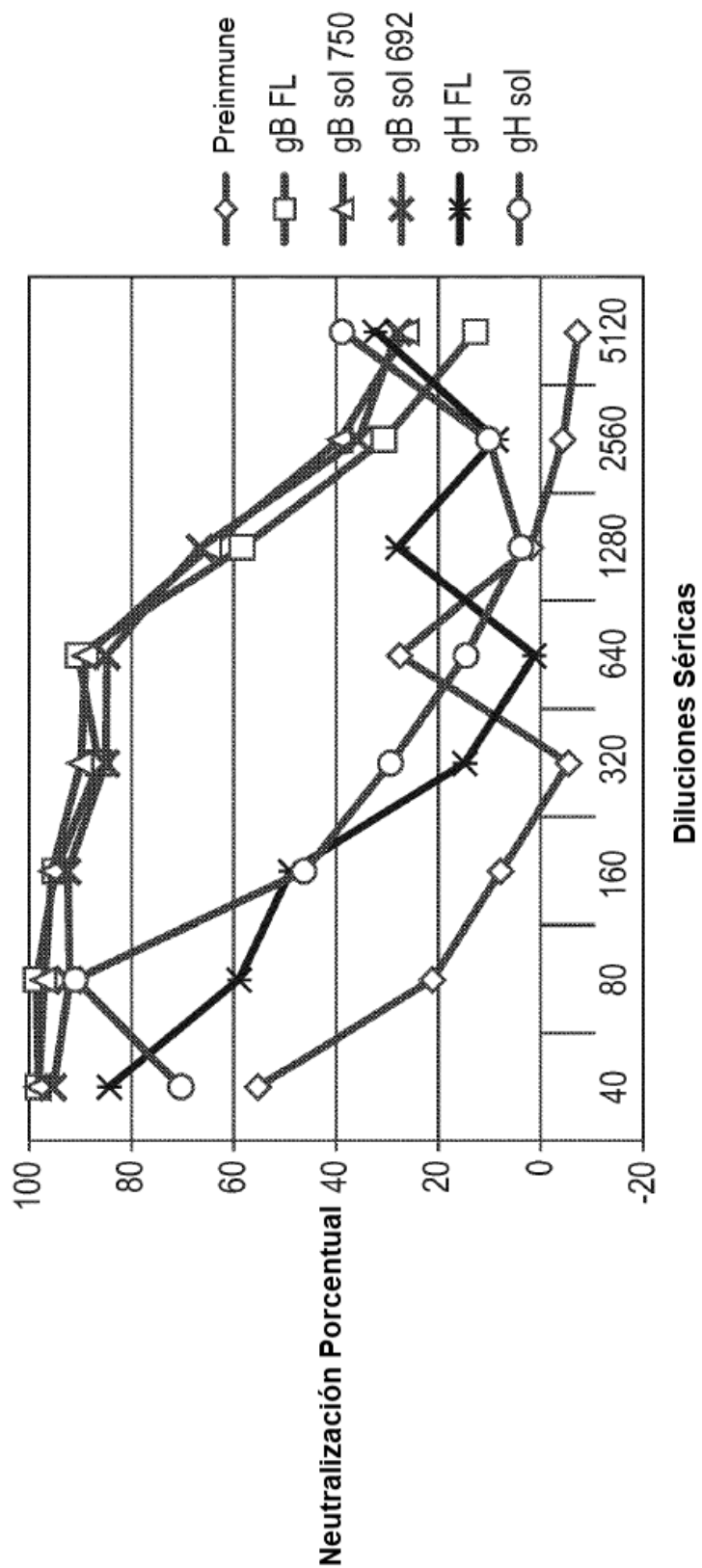
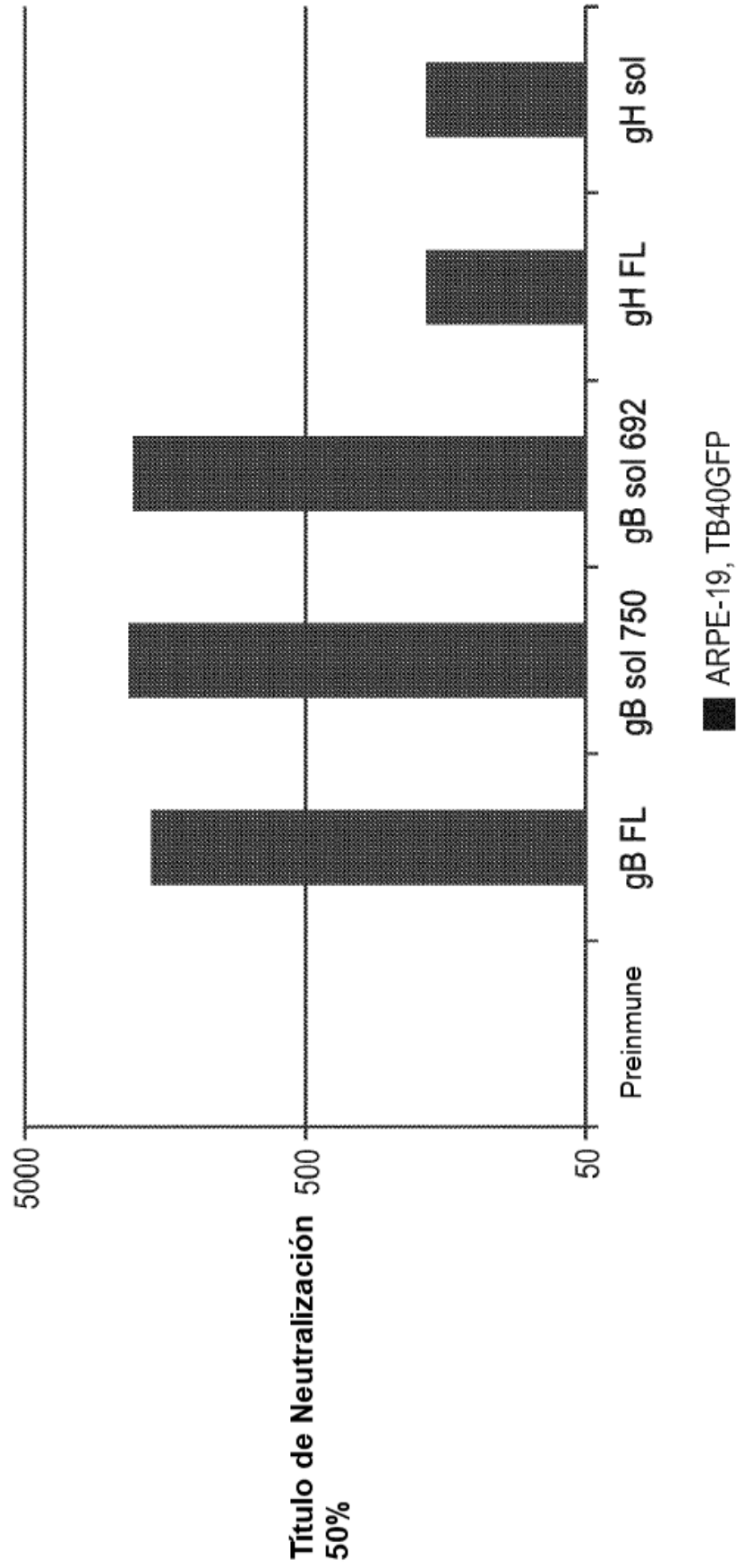
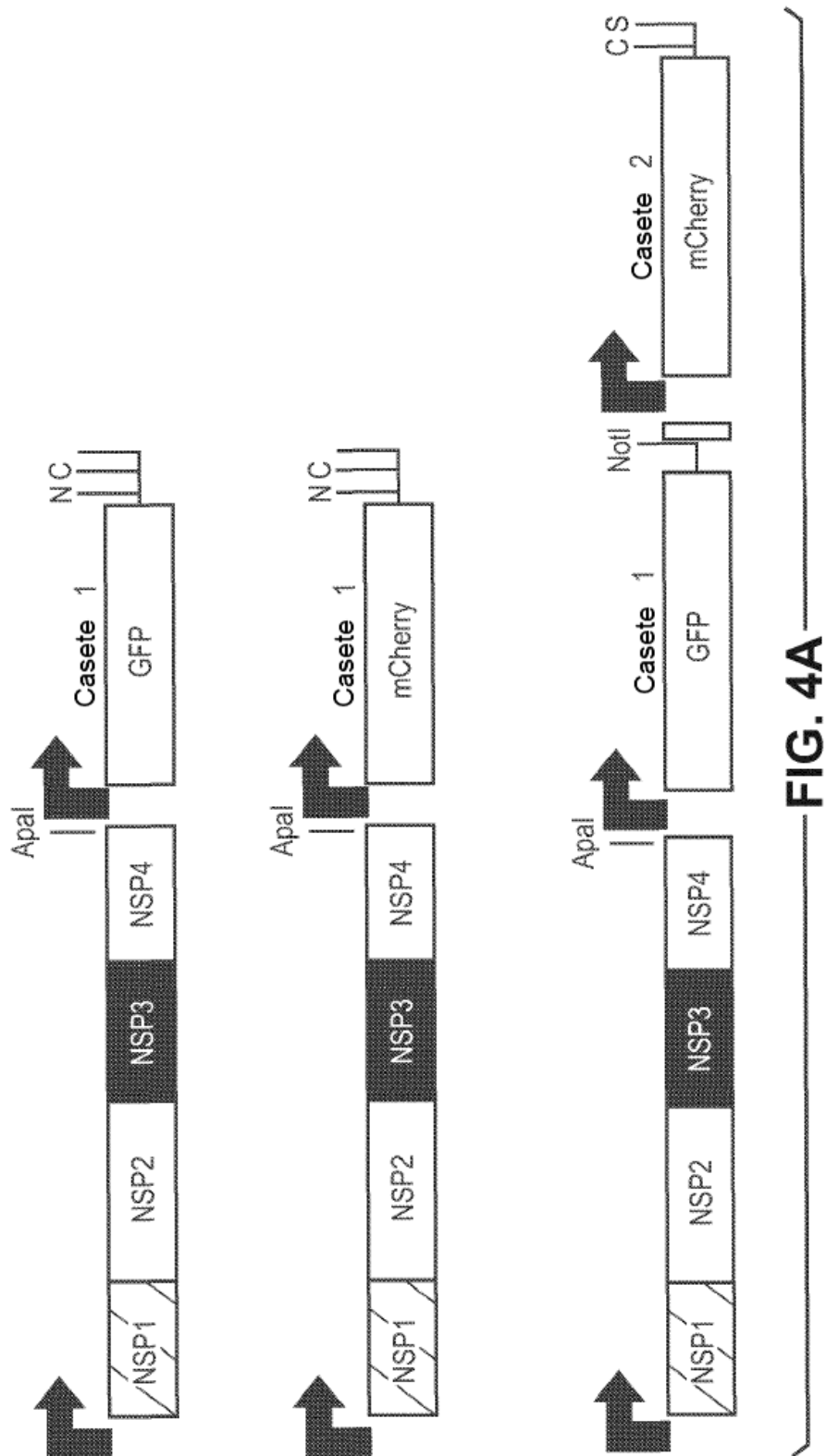


FIG. 3B





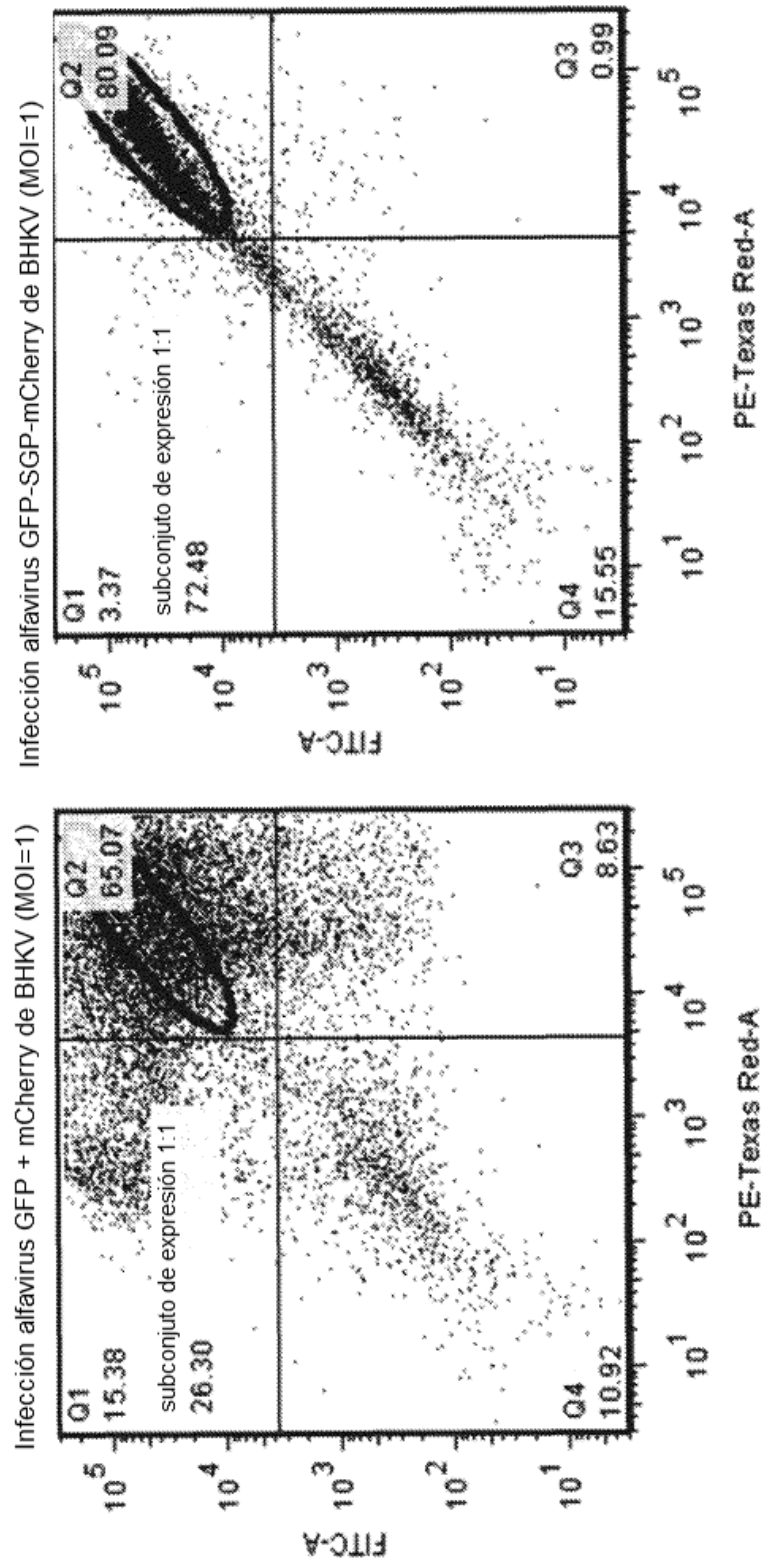


FIG. 4B

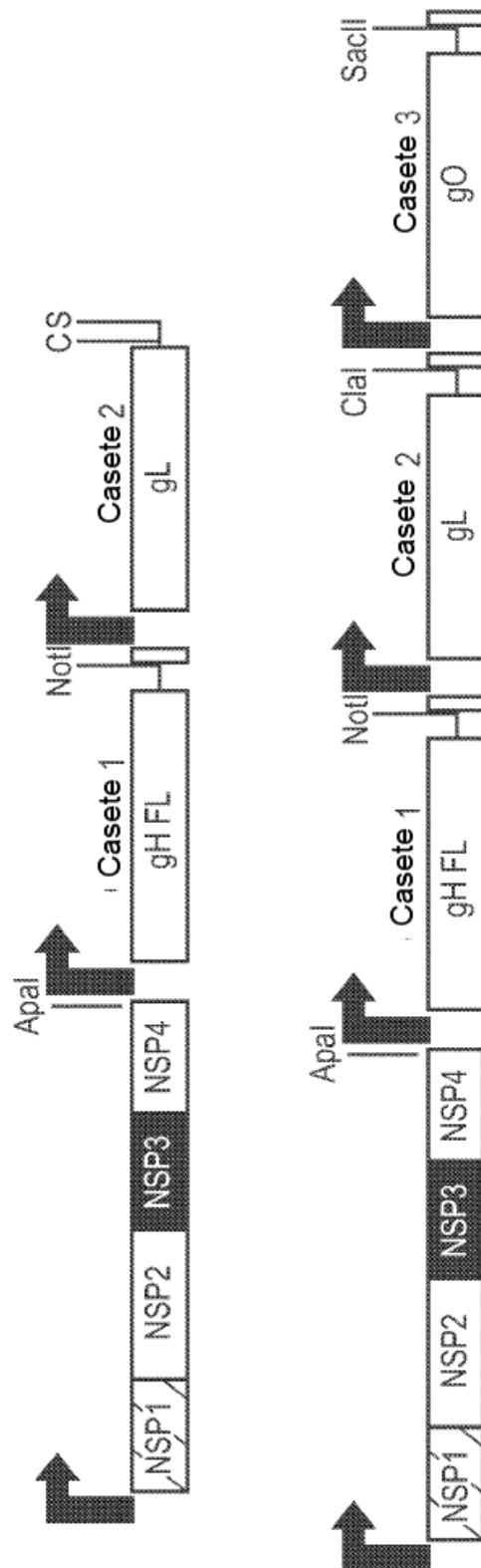


FIG. 5A

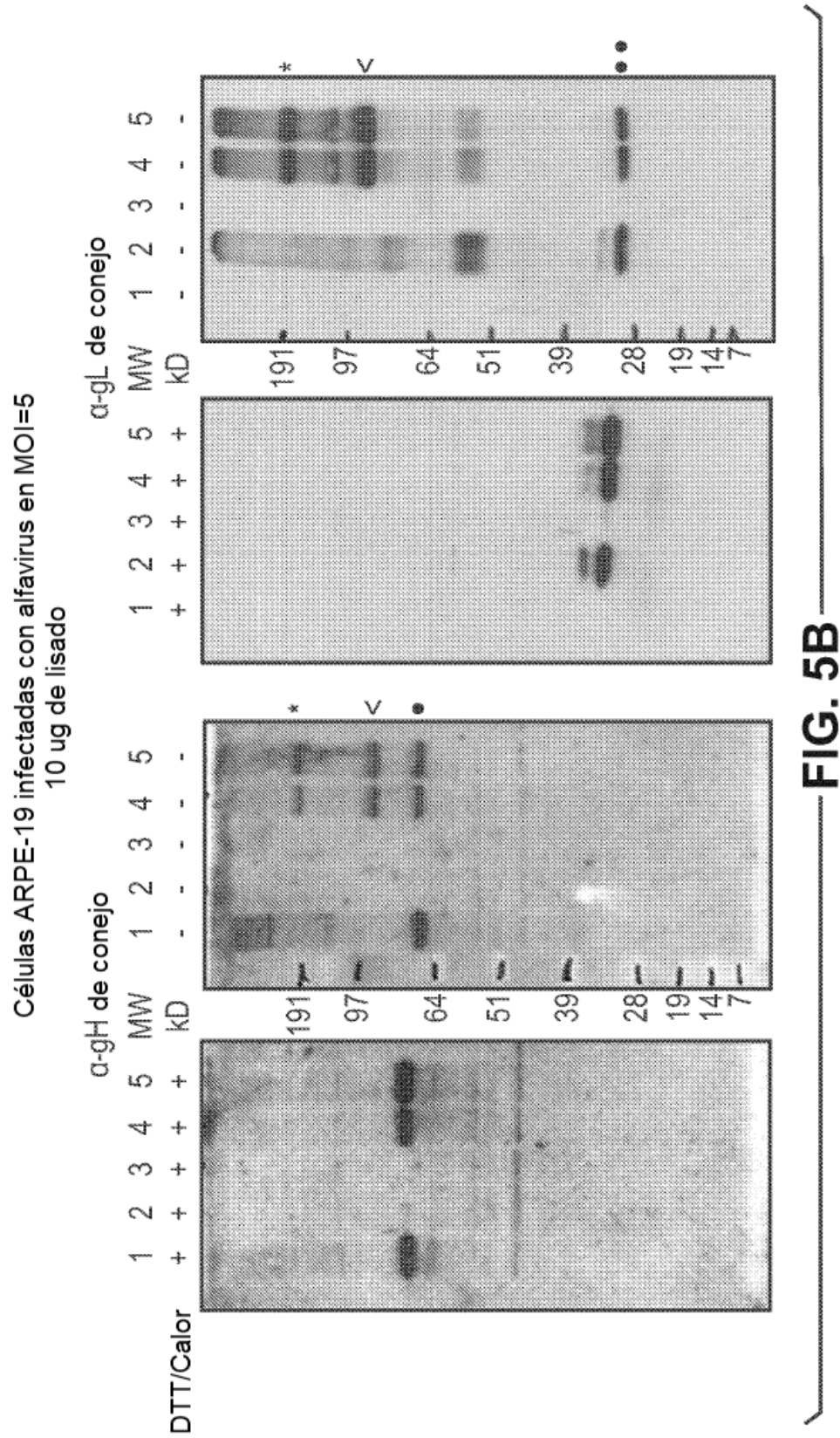


FIG. 5C

Células BHKV infectadas con alfavirus
IP: mlgG o α -gH de ratón

IB: α -gH de conejo + α -gL de conejo

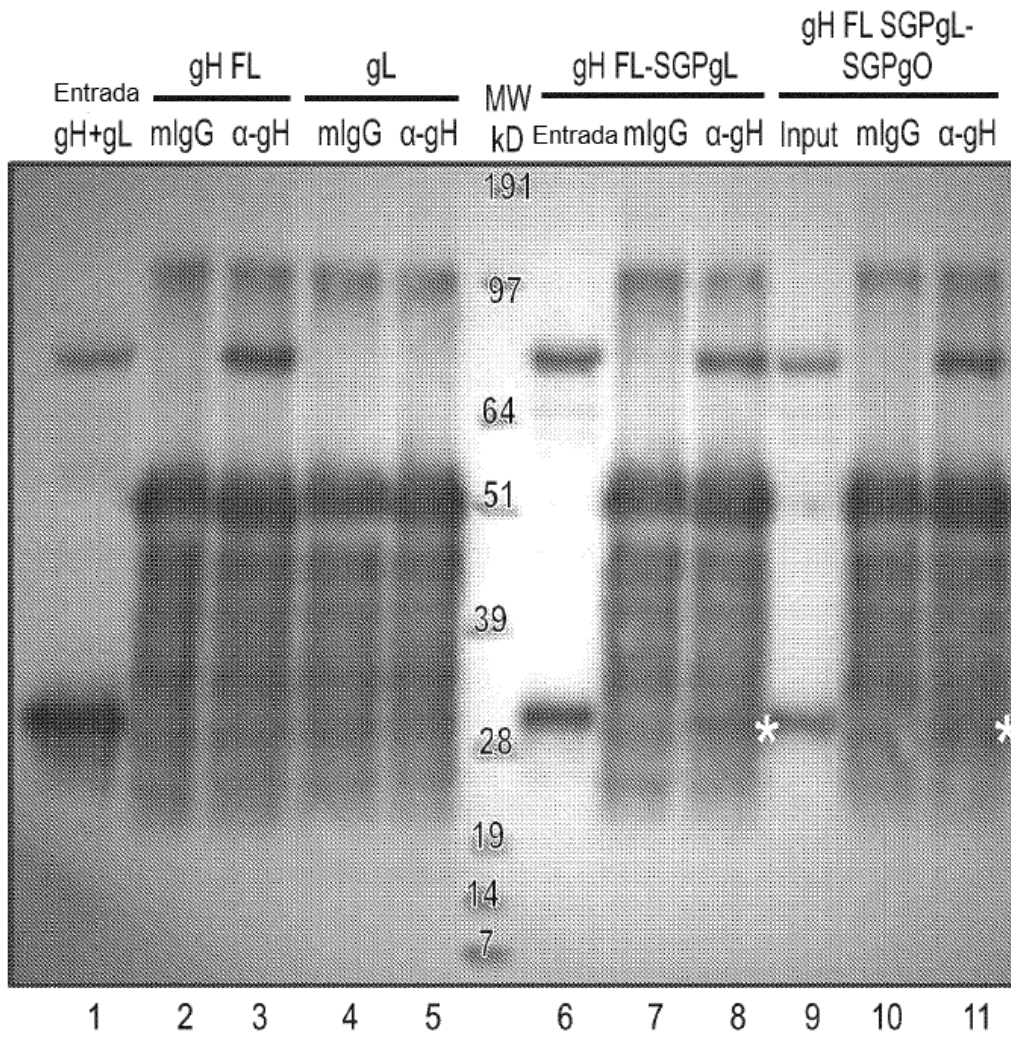


FIG. 6A

ARPE-19/TB40-GFP con complemento

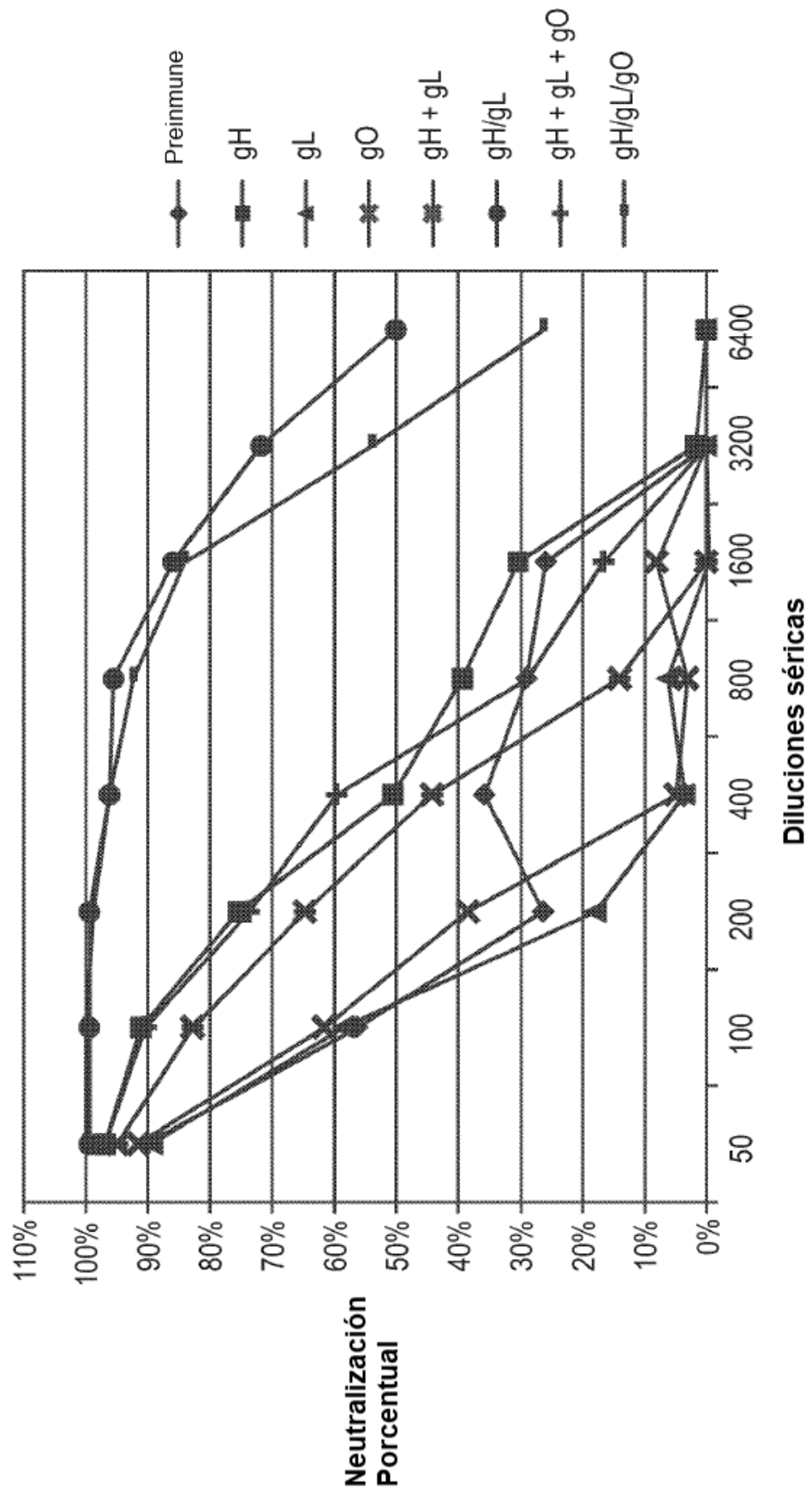


FIG. 6B

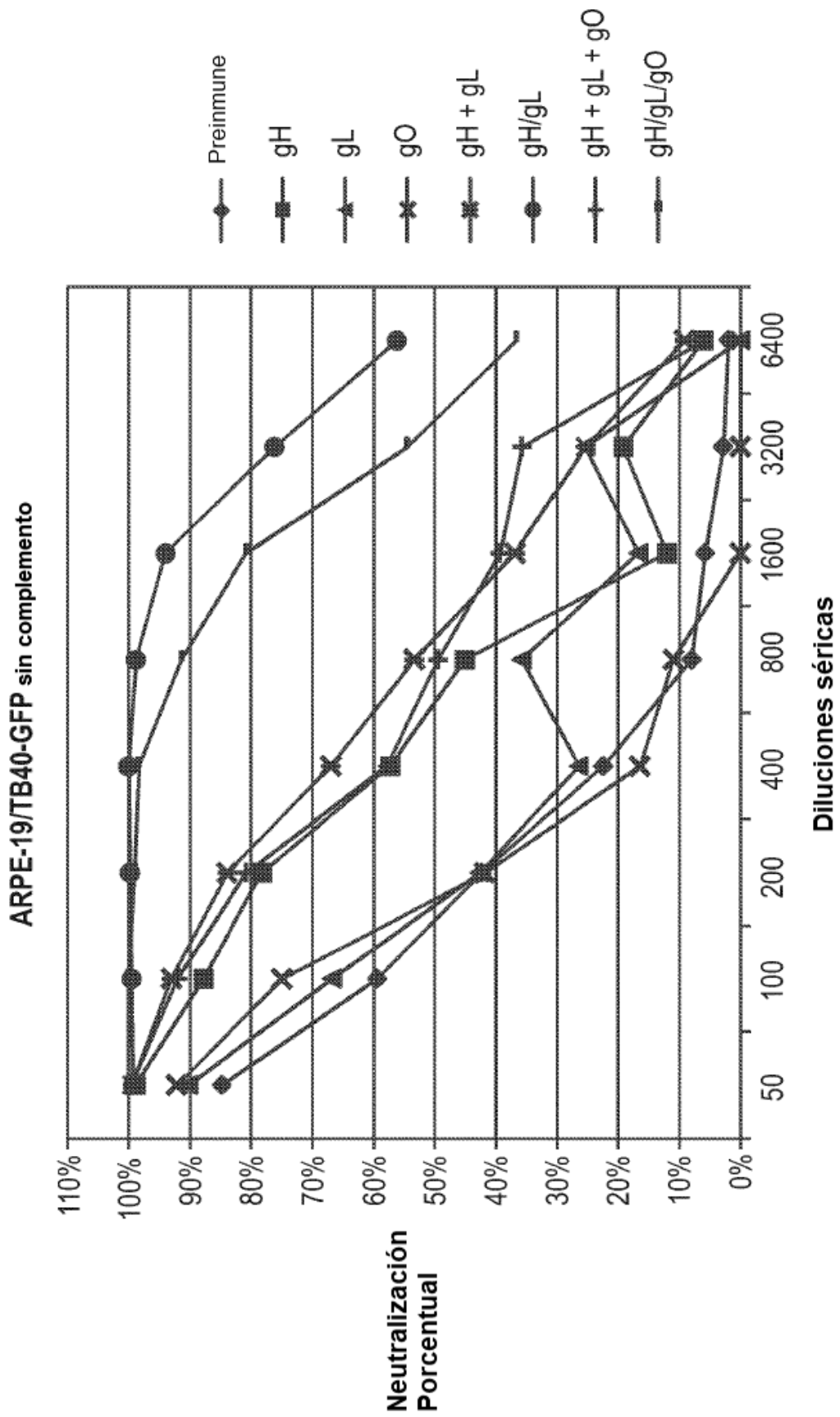
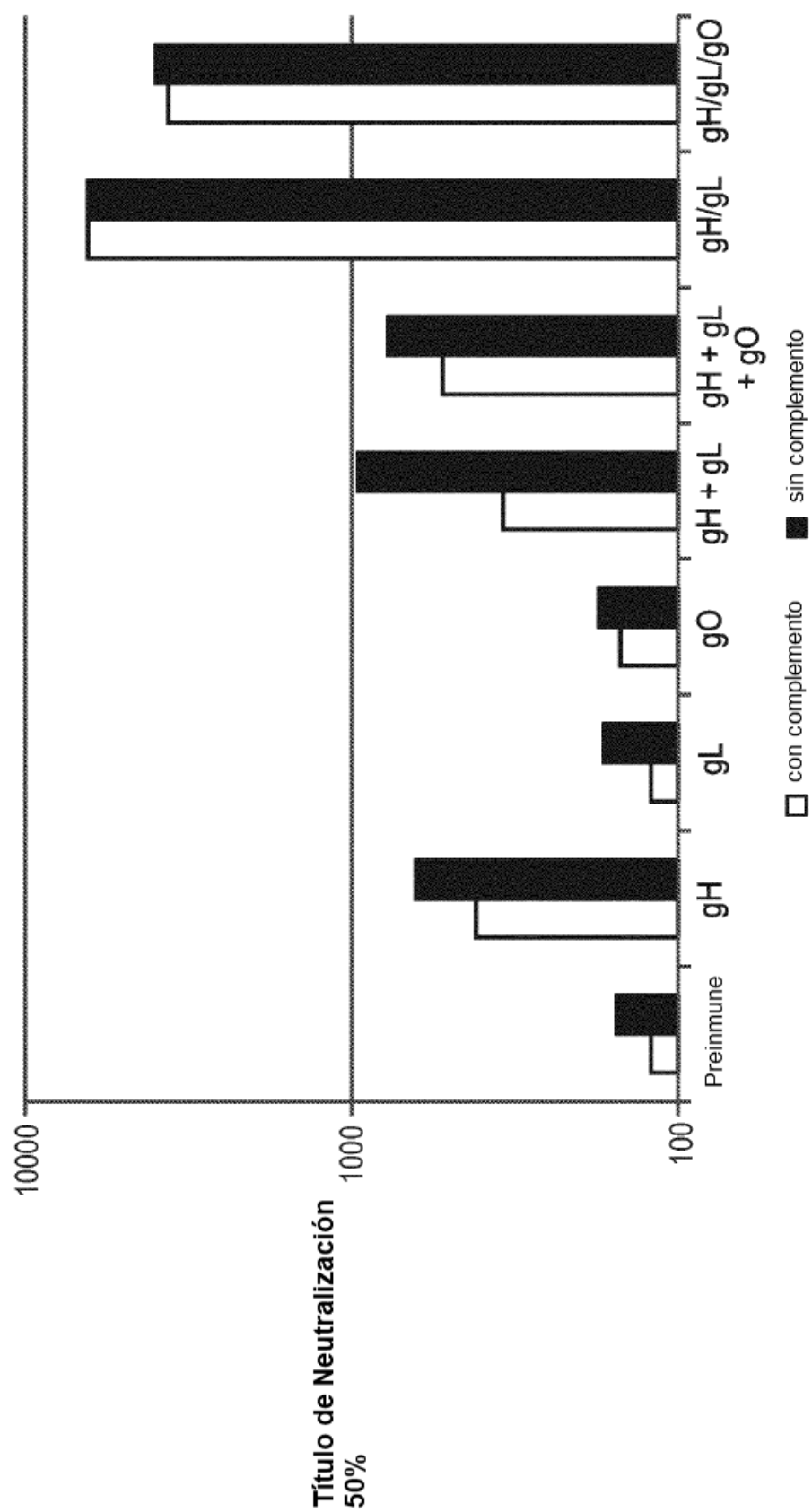


FIG. 6C



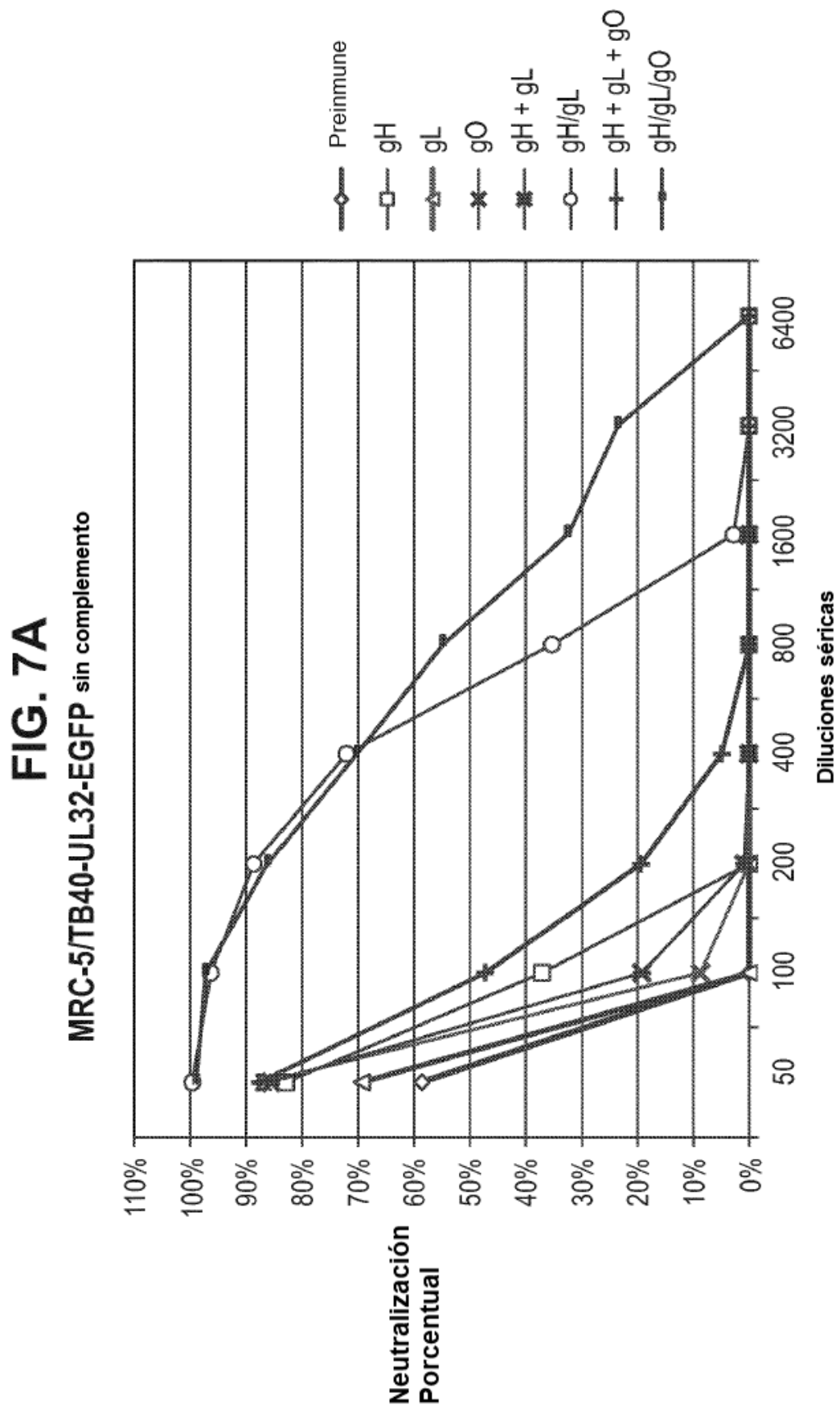


FIG. 7B

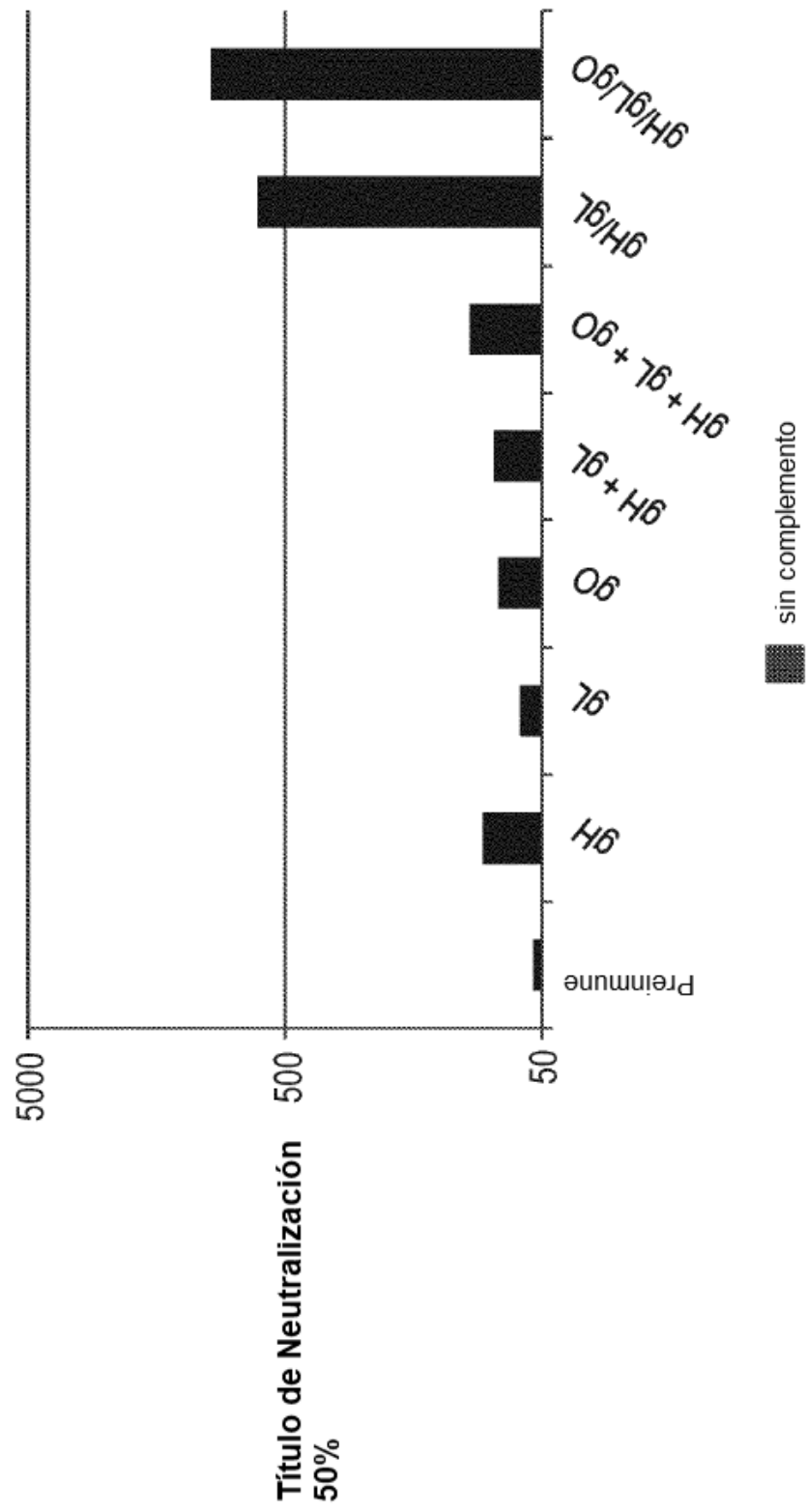


FIG. 8A
células ARPE-19, sin complemento

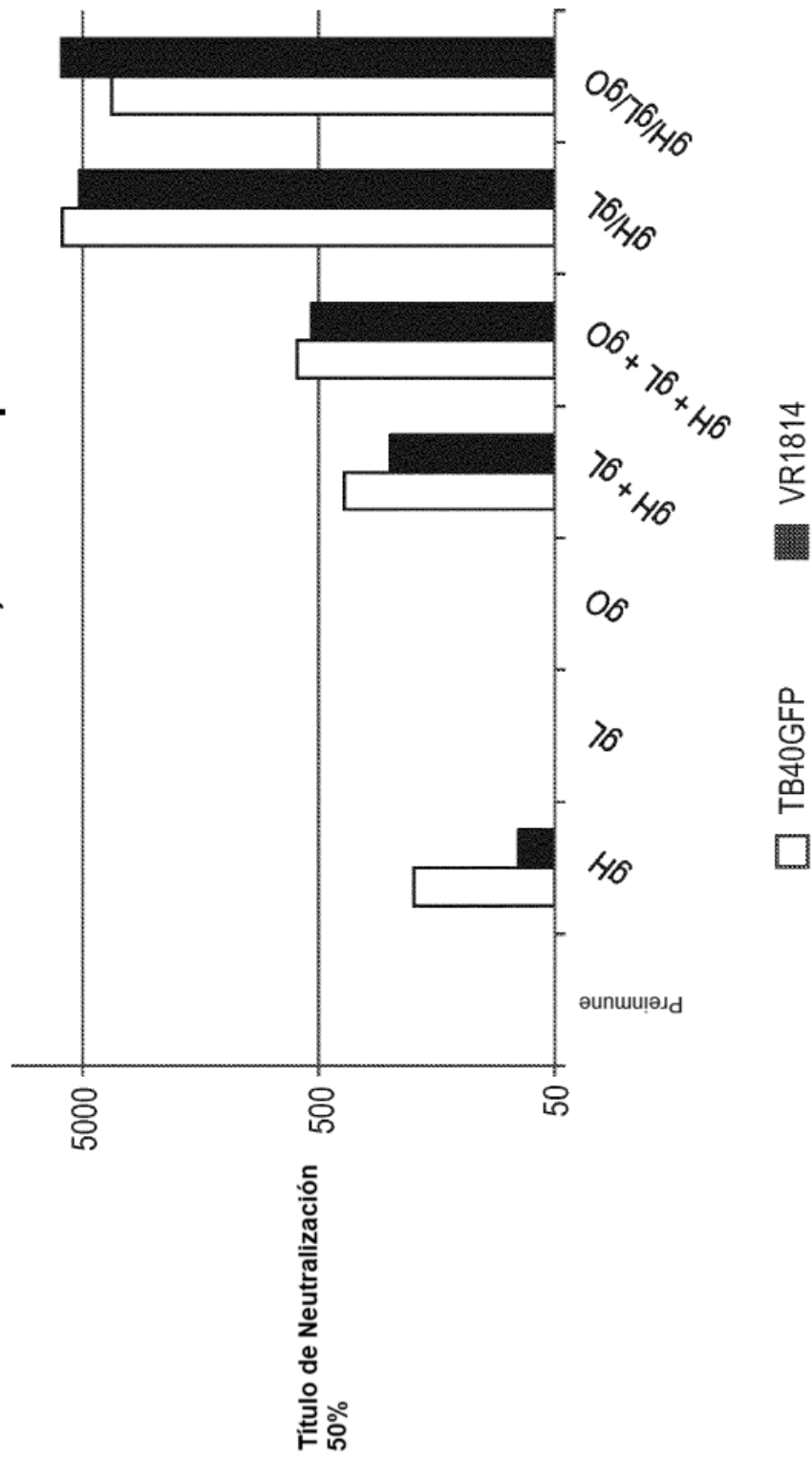


FIG. 8B
células MRC-5, sin complemento

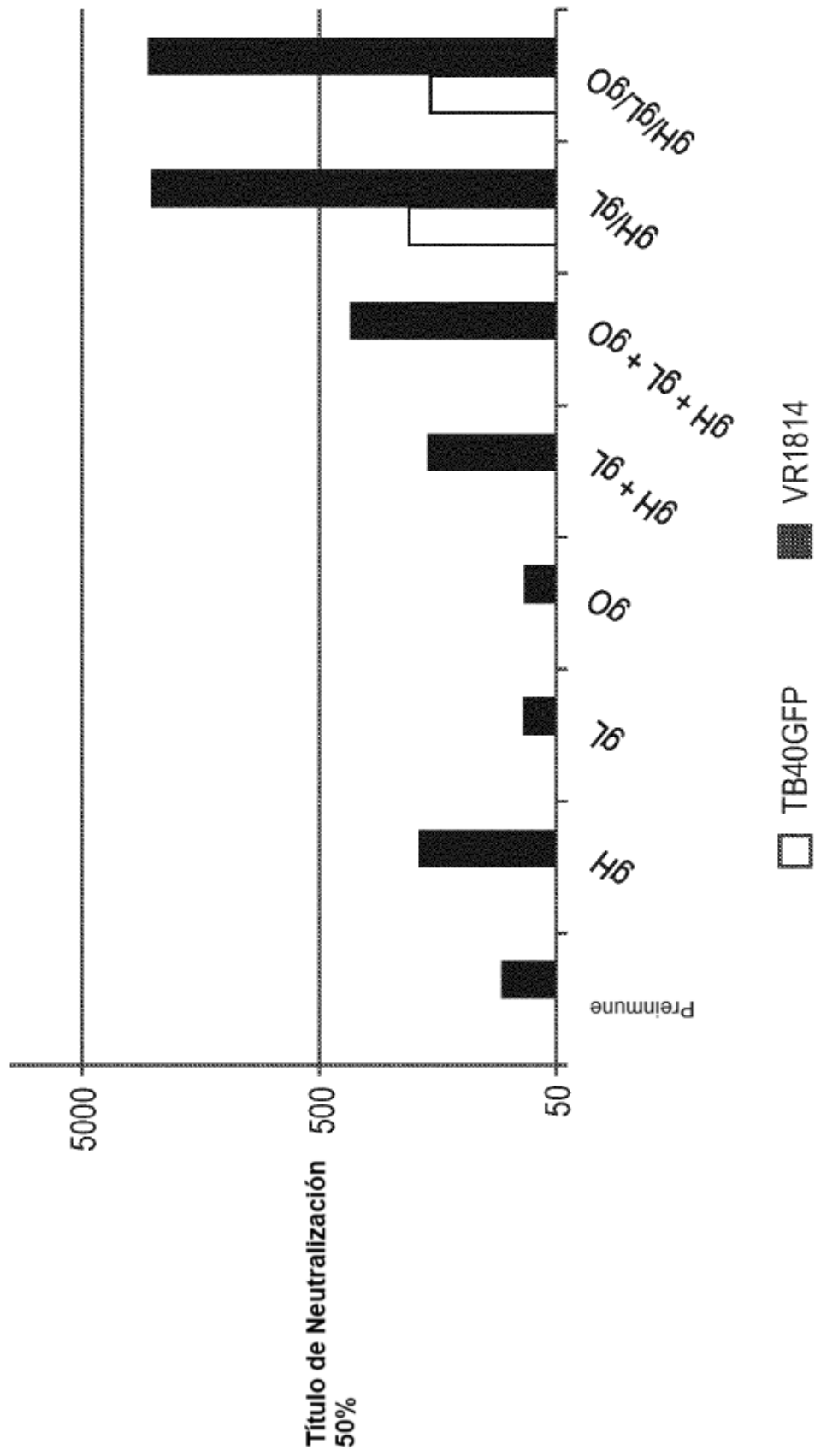
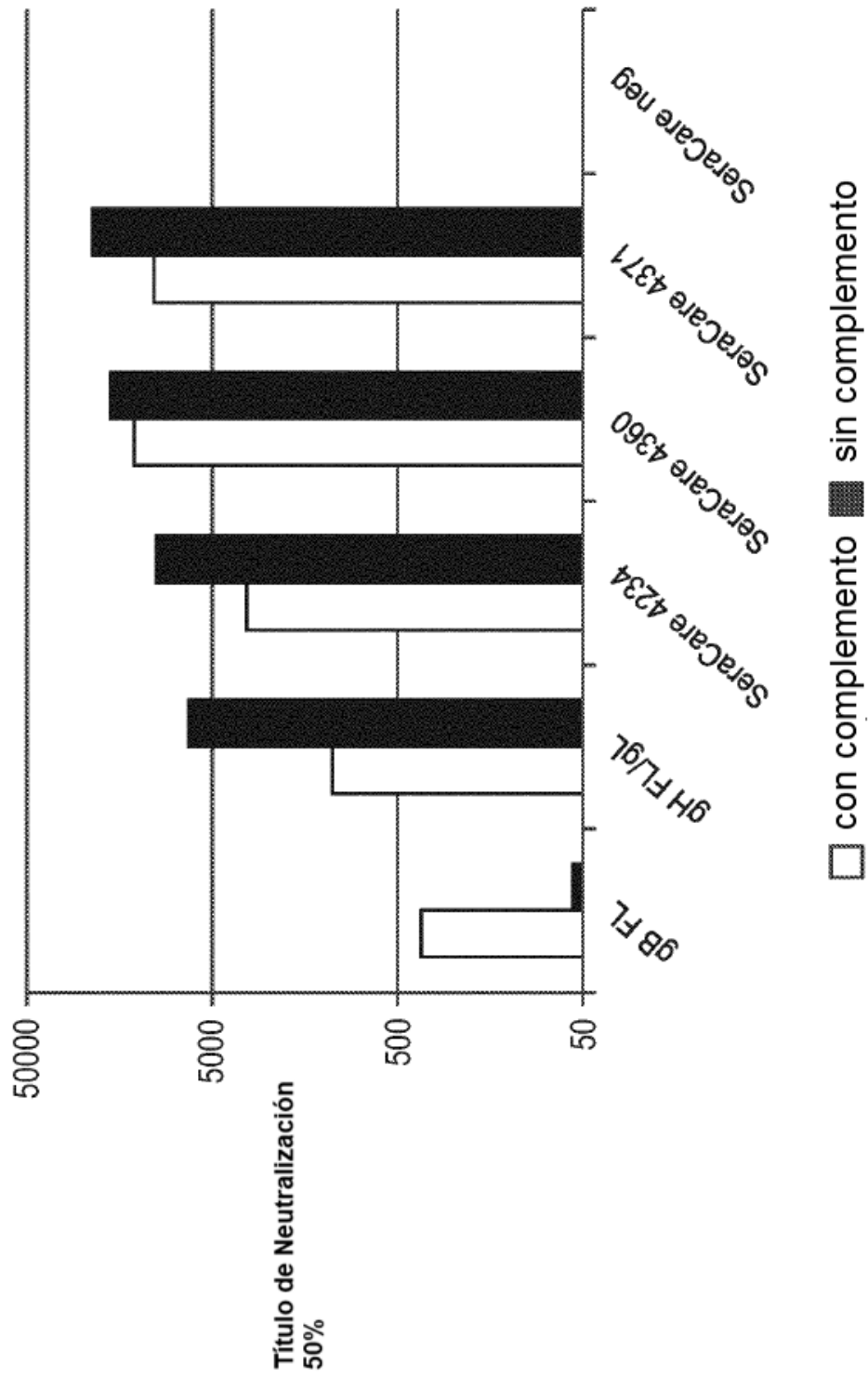


FIG. 9



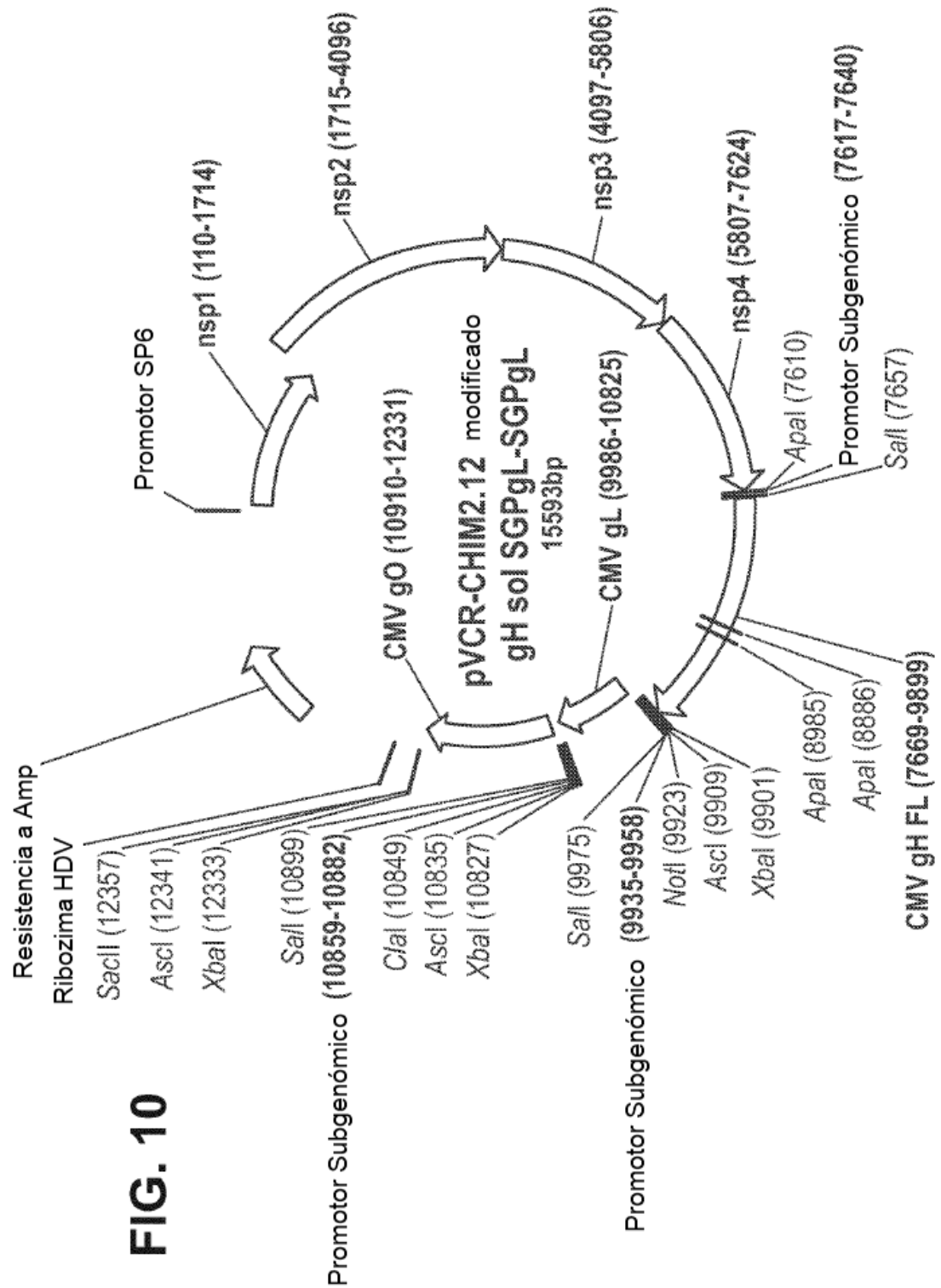


FIG. 11

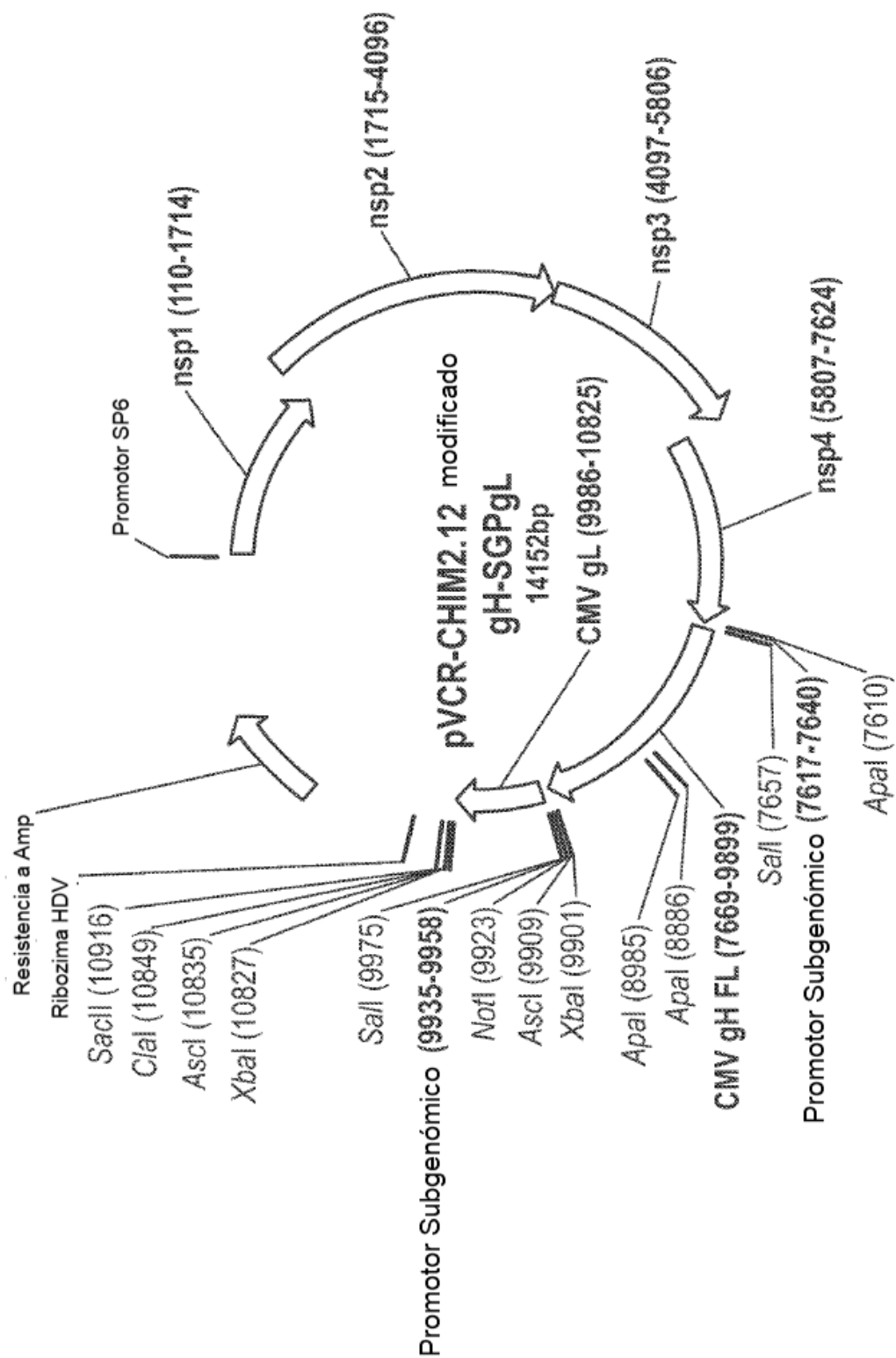


FIG. 12

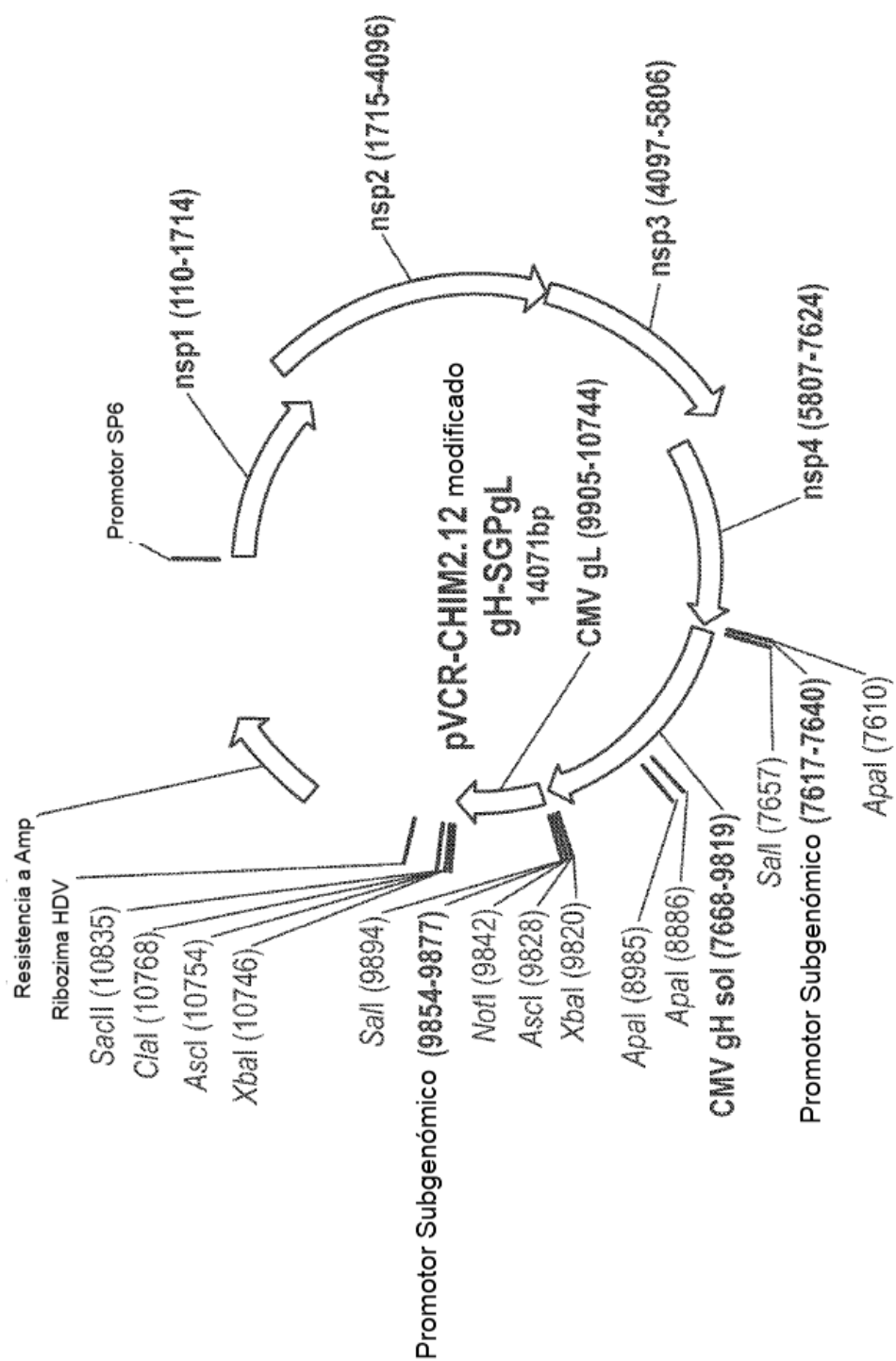
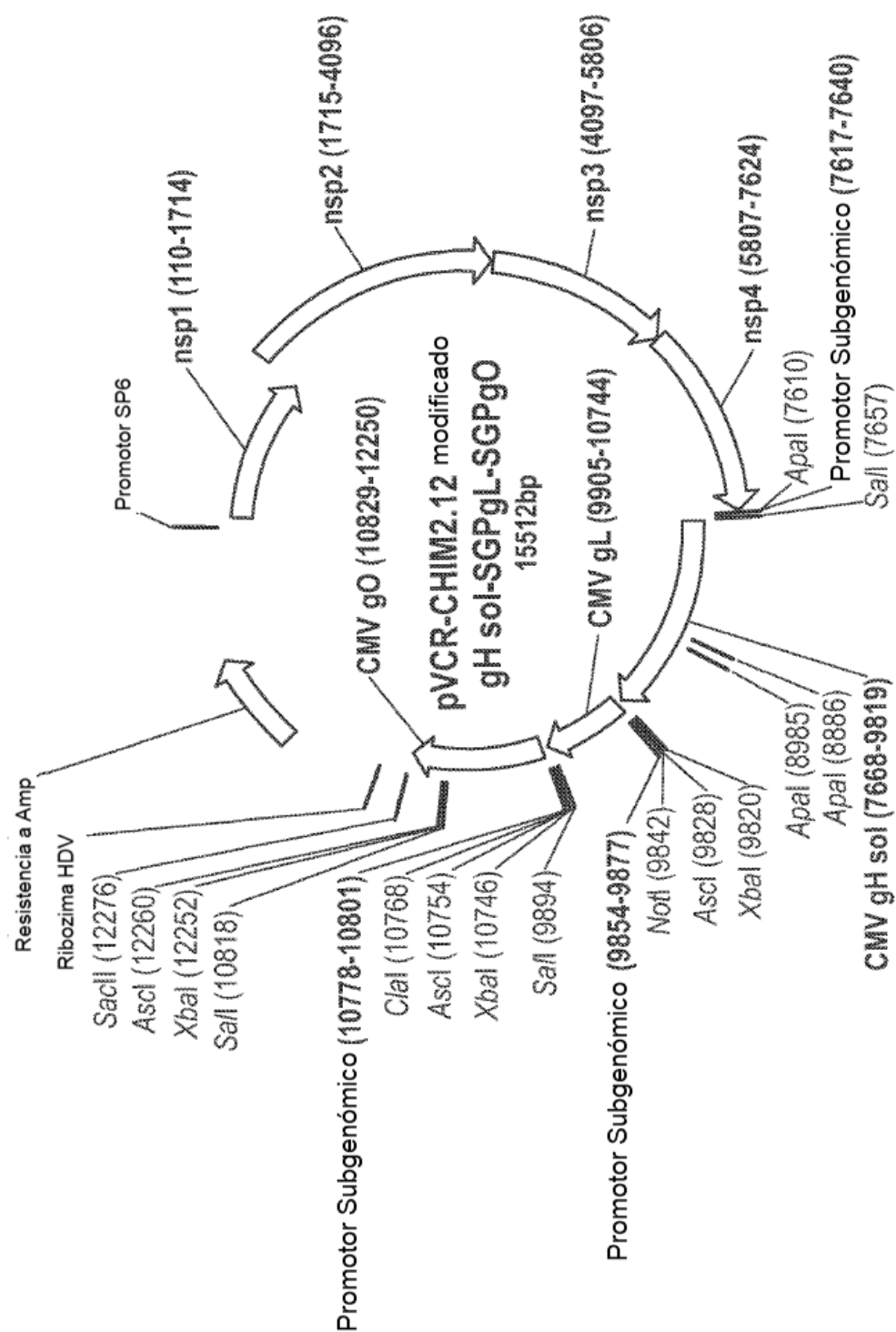


FIG. 13



ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTC
 ACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGC
 AGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATGCCAGAGCGT
 TTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCC
 TTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTA
 TCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGC
 TGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGC
 TCGCCGCCGTGATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCCACGACG
 ACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTG
 ACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGA
 TAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCAT
 ACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAGGCCTATGCA
 GCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATT
 TGAAACCATCCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGA
 GGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGCCGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAA
 ATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTCGTTAAAAGAA
 TAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACC
 GCGAGGGATTCTTGCTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTT
 TTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAGCTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGG
 CAACAGATGTCAGTGCAGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTGGGCTCAACCAGCGTA
 TAGTCGTCAACGGTTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGC
 CCGTAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAG
 ATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTT
 TTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGGATACCCAAACCATCATCA
 AAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCAC
 CTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCCGATGAGGCTAAGG
 AGGTGCGTGAAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTG
 AGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCGGCT
 CAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGA
 TCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTT
 GCATCCACCCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA

FIG 14A

TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAG
TGGTGCCAGAGGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTG
CCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACAGGTACCTGCACCATATTGCCA
CACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAAGTGTCAAGCCCAGCG
AGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAAC
TAGTCACTGGGCTAGGGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCTG
CCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTCCTTACCAAGTACCAACCATAGGGG
TGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCACCAAAA
AAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAAGTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCA
AGAAAATGAAAGGGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATG
GATGCAAACACCCCGTAGAGACCCGTGTATATTGACGAAGCTTTTGCTTGTTCATGCAG
GTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGCTCTGCGGGG
ATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAACCACG
AGATTTGCACACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGA
CTTCGGTCGTCTCAACCTTGTTTTACGACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAG
AGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGCAGGACGATCTCA
TTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACG
AAATAATGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTT
GGTACAAGGTGAATGAAAATCCTCTGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCC
TACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAGCCGGCGACCCATGGA
TAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGAATTTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGC
AAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACG
TCTTCCAGAATAAGGCAAACGTGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGA
CCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTGTGGATTATTTTGAAACGG
ACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATA
ATCACTGGGATAACTCCCCGTGCTTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCC
GTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGGCAGTTGCCACTGGAAGAGTCT
ATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTACCTG
TAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTG
ACTTTTCTTCATTCTGTCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCCCTGGTGGTTCGGGGAAA
AGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT

FIG. 14B

TGTCTAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTG
 ATGTGCCCCAAATATGACATAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAAATACCATC
 ACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAGCTT
 GTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTCTAGCATAGGTTATGGTTACGCTGACA
 GGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTAT
 GCAAACCGAAATCCTCACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTATTGGGTACG
 ATCGCAAGGCGGTACGCACAATCCTTACAAGCTTTCATCAACCTTGACCAACATTT
 ATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGGTGCGAG
 GGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGAC
 AACCTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCCCGGAAAGCTTCGATT
 TACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCA
 TTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTGACAAACAGT
 TGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAG
 TAGCGATTCCACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCC
 AATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTTTAGACACCCTGATGCAGATGTAGCCATAT
 ACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAGAAG
 CAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGC
 TGGTGAGGGTGATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCG
 ATGGCAAAAC'TTCTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATA
 TAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCAATGAGCAGGTATGCA
 TGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAATGCCCCGTGGAAGAGT
 CGGAAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTC
 CAGAAAGAGTACAGCGCCTAAAAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCAT
 CCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCAC'TGGTGTGCAGAAAGATCCAATGCTCCCAGC
 CTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCC'TGCGTATATTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGG
 GGACACCTGAACAACCACCACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCTG
 AGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGCTGTCTAGATGGCC
 CGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCGGCCCTCTGTATCTA
 GCTCATCTGCTCCATTCCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATAC
 TTGACACCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCAGCGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACT
 CTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC

FIG. 14C

GACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCA
 CAAGAACACCGTCACTTGACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCA
 CCCC GCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCCCGT
 CACGCACTCCTAGCAGGTCGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAGGCG
 TAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGAGCGTTCGTAGCACAAACAATGAC
 GGTTTGATGCGGGTGCATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAAC
 AAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAGTGGTGTGGAGAGGACCGAATTGG
 AGATTTTCGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGATTACTACGCAAGAAAT
 TACAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGA
 ACATGAAAGCCATAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGAAGG
 CAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCCCTGCATCCTGTTCTTTGTATTTCATCTA
 GTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTCGCAGTGGAAGCCTGTAACGCCATGT
 TGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCT
 ATTTGGACATGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTG
 CAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGG
 CAGTGCCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAGCTGCCACAAAAA
 GAAATTGCAATGTCACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCCTTTA
 ATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAG
 AAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTAAAAG
 GACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTGCGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCAGGACA
 TACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTTAAAGAGAGACGTTGAAAGTGACTCCAGGAA
 CAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAG
 CAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCC
 TGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGATATGTCGGCTGAAGACTTTGACGCTATTA
 TAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAG
 GTGTGGACGCAGAGCTGTTGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCCGGCGAAATTTTCATCAA
 TACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAATGT
 TCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGTTGA
 GAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGA
 AAGGAGTCAAATCGGACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGG
 AAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA

FIG. 14D

AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGT
 GCCGTGTGGCAGACCCCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAG
 ACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCTGGA
 ACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAACCG
 TAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCAT
 TCAGCTACCTGAGAGGGGGCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGA
 CATAGTCTAGTCGACGCCACCATGAGGCCTGGCCTGCCCTCCTACCTGATCATCCTG
GCCGTGTGCCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCCGTGAGC
GAGCCCCCTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGG
TTTCTGCGGGGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACC
GTCGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTTTTTCCAGAGCTACAACCAGTACTAC
GTGTTCCACATGCCCAGATGCCTGTTTGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTTCCTGAAC
CAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCC
CTGGTGTCCAAGGACCTGGCCAGCTACCGGTCCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAG
GATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGTGCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCC
CACGTGTGGATGCCTCCCCAGACCACCCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACCACC
TCCGGCCTGCACAGACCCCACCTTCAACCAGACCTGCATCCTGTTTCGACGGCCACGAC
CTGCTGTTTTAGCACCGTGACCCCCCTGCCTGCACCAGGGCTTCTACCTGATCGACGAG
CTGAGATACGTGAAGATCACCTGACCGAGGATTTCTTCGTGGTCACCGTGTCCATC
GACGACGACACCCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCCAGAGTGCTGTTCAAG
GCCCCCTACCAGCGGGACAACCTTCATCCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTG
GTGCTGGTCAAGAAGGACCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCCGACTTC
CTGGACGCCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGC
TTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTCGATCGG
CGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGCCGTGCCAGACAG
GAAGAGGCTGGCGCCCAGGTGTCAGTGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCCCTG
CTGCAGATCCAGGAATTCATGATCACCTGCCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACC
CTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAGGGCCCTGTGGACCCCCAAC
CAGATCACCGACATACAAGCCTCGTGCGGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAAC
CAGCAGCACCTGATCCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAG
CTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTTCTGAGCGCCTTCGCCAGGCAGGAACGTGTAC
CTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTG

FIG. 14D

CATACCAACGAGCGGCGGGAGATCTTCATCGTGAGACAGGCCTGTGTAGCCTGGCC
 GAGCTGTCCCACTTTACCCAGCTGCTGGCCCCACCTCACCACGAGTACCTGAGCGAC
 CTGTACACCCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCACAGCCTGGAACGGCTGACC
 AGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATCCTG
 TCCACCATGCAGCCCAGCACCCCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCTGCCCCTG
 GGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTGTCCGAGCACGTGTCCTACATCGTGACCAAT
 CAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTTCGTGGGCCAGAGC
 CTGATCATCACCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCAGCTGACCCGGAACATGCAC
 ACCACACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAAGTGCCTTTCTGT
 CAGTCTGCCCTGTGGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATG
 CACGACAGCGACGACGTGCTGTTGCGCCCTGGACCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCC
 AGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGTGGAAGTGACC
 GACGTGGTGGTGGACGCCACCGACAGCAGACTGCTGATGATGAGCGTGTACGCCCTG
 AGCGCCATCATCGGCATCTACCTGCTGTACCGGATGCTGAAAACCTGCTGATAATCT
 AGACGGCGCGCCCCACCCAGCGGCCGCCATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGAC
 TACGACATAGTCTAGTCGACGCCACCATGTGCAGAAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCT
 TCAGCCCTGGACCCGTGATCCTGCTGTGGTGTGCTGCCTGCTGCTGCCTATCGTGTCTT
 CTGCCGCCGTGTCTGTGGCCCCTACAGCCGCCGAGAAGGTGCCAGCCGAGTGCCCCG
 AGCTGACCAGAAGATGCCGTGCTGGGCGAGGTGTTGAGGGCGACAAGTACGAGAGCT
 GGCTGCGGCCCCCTGGTCAACGTGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCC
 GG'TACAGACCCG'TGACCCCCGAGGCCGCCAATAGCG'TGC'TGC'TGGACGAGGCC'TTCC
 TGGATACCCTGGCCCTGCTGTACAACAACCCCGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGACCC
 TGCTGTCCAGCGACACCGCCCCCAGATGGATGACCGTGATGCGGGGCTACAGCGAGT
 GTGGAGATGGCAGCCCTGCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGAGGCTACG
 ACCTGACCAGACTGAGCTACGGCCGGTCCATCTTCACAGAGCACGTGCTGGGCTTCG
 AGCTGGTGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCA
 GAACCAACAGAGCCGTGCGGCTGCCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCA
 CACTGTTCTACGGCCTGTACAACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCTCCGGCACCAGCTGG
 ATCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCCTGCCCCAGAGCTGA
 AGCAGACCAGAGTGAACCTGCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACG
 CCAGATGATAATCTAGACGGCGCGCCACCCACCTGCAGGATACAGCAGCAATTGGC
 AAGCTGCTTACATAGAACTCGCGCGGATTGGCA

FIG. 14E

TGCCGCCTTAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTT
 TTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGG
 CATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTC
 GGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATA
 TGGCTCATAACACCCCTTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCAT
 GATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACAACGTGG
 CTTTGTGTTGAATAAATCGAACTTTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATCTTCCC
 GACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAGTTCAAATCACCAACTGGTCCACC
 TACAACAAAGCTCTCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCG
 ATTCAGGCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTCAGAGGCAGACCTCAGCGCTAG
 CGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTCAGTGAAGTGCTTC
 ATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGTGATACAGGAT
 ATATTCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTCTGACTGCGGCGAGC
 GGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTGGAAGATGCCAGGAAGATACTTAA
 CAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGCAAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGAC
 AAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA
 AGATACCAGGCGTTTTCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCTCCTGCCTTTC
 GGTTTACCGGTGTCAATCCGCTGTTATGGCCGCGTTTGTCTCATTCACGCCTGACA
 CTCAGTTCCGGGTAGGCAGTTCGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCCCCGTT
 CAGTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAGA
 CATGCAAAAGCACCAC'TGGCAGCAGCCAC'TGGTAA'TTGAT'TTAGAGGAG'TTAGTCT'T
 GAAGTCATGCGCCGGTTAAGGCTAAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCC
 TCCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACC'TTCGAAAAACC
 GCCCTGCAAGGCGGTTTTTTTCGTTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACG
 ATCTCAAGAAGATCATCTTATTAAGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAAC'TCACG
 TTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAA
 TTAAAAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAG
 TTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATC
 CATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATC
 TGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATC
 AGCAATAAACCCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATC
 CGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGA

FIG. 14F

AGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTGC
 AGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCA
 ACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTT
 CGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTAT
 GGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGAC
 TGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTC
 TTGCCCGGCGTCAACACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCT
 CATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG
 ATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTT
 CACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAAT
 AAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAG
 CATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAA
 TAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTGTCGAG
 ACGCGTAATACGACTCACTATAG

Plásmido que codifica p15-T7G-TC83R-merlinCMV-gH-sg.gL (A160)

FIG. 14G.

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTC
 ACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGC
 AGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATGCCAGAGCGT
 TTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCC
 TTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTA
 TCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGC
 TGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGC
 TCGCCGCCGTGATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCCACGACG
 ACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTG
 ACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGA
 TAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCAT
 ACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAGGCCATGCA
 GCTCTGACGTTATGGAGCGGTCACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATT
 TGAAACCATCCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGA
 GGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGCCGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAA
 ATTACACATGTGCGGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTCGTTAAAGAA
 TAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACC
 GCGAGGGATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTT
 TTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAGCTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGG
 CAACAGATGTGAGTGGGACGACGCGCAAAAAGTCTGGTTGGGCTCAACCAGCGTA
 TAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGC
 CCGTAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAG
 ATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTT
 TTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGGATACCCAAACCATCATCA
 AAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCAC
 CTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGG
 AGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTG
 AGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCGGCT
 CAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGA
 TCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGCAGG

FIG. 15A

CTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAG
TGATAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAG
TAGTGGTGCCAGAGGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAA
GTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACAGGTACCTGCACCATATTG
CCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAAGTGTCAAGCCCA
GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAG
AACTAGTCACTGGGCTAGGGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAAT
TCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTCCTTACCAAGTACCAACCATAG
GGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCACCA
AAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAAGTGTGCAGAAATTATAAGGGACG
TCAAGAAAATGAAAGGGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGA
ATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATATTGACGAAGCTTTTGCTTGTCTATG
CAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAGGCAGTGCTCTGCG
GGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAACC
ACGAGATTTGCACACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTG
TGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACGACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGA
AAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGCAGGACGATC
TCATTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCA
ACGAAATAATGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCG
TTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTCTGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACG
TCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGAAAACACTAGCCGGCGACCCAT
GGATAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGT
GGCAAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGACCCCTACCG
ACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACGTGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGA
AGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTGTGGATTATTTTGAAA
CGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTG
GACTCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGA
ATAATCACTGGGATAACTCCCCGTGCGCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGG
TCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGGCAGTTGCCACTGGAAGAG
TCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGA
GTGACTTTTCTTCATTTCGTGAGCAAAATTGAAGG

FIG. 15B

GCAGAACTGTCCTGGTGGTCTGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACT
 GGTGTGTCAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAG
 GTGATGTGCCCAAATATGACATAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACC
 ATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAG
 CTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGTCAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGG
 TATGCAAACCGAAATCCTCACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTATTGGGT
 ACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGCTTTCATCAACCTTGACCAACA
 TTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGGTGC
 GAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAG
 GACAACCTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATCCCGGAAAGCTTCG
 ATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATA
 TCATTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTGACAAAC
 AGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGT
 CAGTAGCGATTCCACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAA
 CCCAATCATTGAACCATTGTCTGACAGCTTTAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCA
 TATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAG
 AAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAG
 AGCTGGTGAGGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAA
 GCGATGGCAAACCTTTCTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGG
 A'TA'TAGCAGAAA'I'TAA'TGCCA'TG'TGGCCCG'I'TGCAACGGAGGCCAA'TGAGCAGG'TA'I
 GCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTCGAAATGCCCCGTGCAAG
 AGTCGGAAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGA
 CTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAAAAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCT
 CATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGAAGATCCAATGCTCCC
 AGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCG
 TGGAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAG
 AGGGGACACCTGAACAACCACCACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGC
 CTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGCTGTCAGATG
 GCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACGGGCGGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCA
 TACTTGACACCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCA

FIG. 15C

GCGGGGCAACGT CAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGG
CGCGACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGC
GCACAAGAACACCGTCACTTGACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTT
CCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCC
CGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCGTAGCACACAACAAT
GACGGTTTGATGCGGGTGCATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTAC
AACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAGTGGTGTGGAGAGGACCGAAT
TGGAGATTTCTGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAATTACTACGCAAGA
AATTACAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGG
AGAACATGAAAGCCATAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGA
AGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCCCTGCATCCTGTTCTTTGTATTTCAT
CTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTAACGCCA
TGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATG
CCTATTTTGGACATGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTTGCC
CTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTTGGAACCCACAATACGAT
CGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAGCTGCCACAA
AAAGAAATTGCAATGTCACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGGCGGCCT
TTAATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTA
AAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTAA
AAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTGCGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCAGG
ACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAG
GAACAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGC
TAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGG
TCCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGATATGTCCGGCTGAAGACTTTGACGCTA
TTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAACTGACATCGCGTCGT
TTGATAAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACT
TAGGTGTGGACGCAGAGCTGTTGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCGGCGAAATTTTCAT
CAATACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAA
TGTTCTTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCAATTGGAGATGACAATATCG
TGAAAGGAGTCAAAATCGGACAAATTAATGGCAG

FIG. 15D

ACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCG
 AGAAAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAG
 CGTGCCGTGTGGCAGACCCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAG
 CAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCT
 GGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAAT
 CATTAGCTACCTGAGAGGGGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTA
 CGACATAGTCTAGTCGACGCCACCATGAGGCCTGGCCTGCCCTCCTACCTGATCATC
CTGGCCGTGTGCCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCCGTG
AGCGAGCCCCCTGGACAAGGCTTTTCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATC
CGGTTTCTGCGGGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGC
ACCGTCGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTTTTTTCCAGAGCTACAACCAGTAC
TACGTGTTCCACATGCCCAGATGCCTGTTTGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTTCCTG
AACCAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTAC
GCCCTGGTGTCCAAGGACCTGGCCAGCTACCGGTCCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCT
CAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGTGCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATC
CCCCACGTGTGGATGCCTCCCCAGACCACCCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACC
ACCTCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACCAGACCTGCATCCTGTTTCGACGGCCAC
GACCTGCTGTTTAGCACCGTGACCCCTGCCTGCACCAGGGCTTCTACCTGATCGAC
GAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGACCGAGGATTTCTTCGTGGTACCGTGTCC
ATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCAGAGTGCTGTTT
AAGGCCCCCTACCAGCGGGACAACCTTCATCCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTG
CTGGTGTCTGGTCAAGAAGGACCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCGAC
TTCTTGACGCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAAC
AGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTCGAT
CGGCGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGCCGTGCCAGA
CAGGAAGAGGCTGGCGCCAGGTGTCAGTGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCC
CTGCTGCAGATCCAGGAATTCATGATCACCTGCCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACC
ACCCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAGGGCCCTGTGGACCCCC
AACCAGATCACCGACATCAAGCCTCGTGCGGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAG
AACCAGCAGCACCTGATCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTG
AAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTTCTG

FIG. 15E

AGCGCCTTCGCCAGGCAGGAACCTGTACCTGTGGGCAGCCCTGGTCCACAGCATGCTG
GTGCATACCACCGAGCGGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCCCTGTGTAGCCTG
GCCGAGCTGTCCCACCTTTACCCAGCTGCTGGCCACCCCTCACCACGAGTACCTGAGC
GACCTGTACACCCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCACAGCCTGGAACGGCTG
ACCAGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATC
CTGTCCACCATGCAGCCAGCACCCCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCTGCC
CTGGGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTGTCCGAGCACGTGTCCTACATCGTGACC
AATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTCGTGGGCCAG
AGCCTGATCATCACCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCAGACTGACCCGGAACATG
CACACCACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACCTGCGCTTTC
TGTCAGTCTGCCCTGCTGGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTAC
ATGCACGACAGCGACGACGTGCTGTTTCGCCCTGGACCCCTACAACGAGGTGGTGGTG
TCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGCTGGAAGTG
ACCGACGTGGTGGTGGACGCCACCGACTGATAATCTAGACGGCGCGCCACCCAGCG
GCCGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCGACG
CCACCATGTGCAGAAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGTGATCC
TGCTGTGGTGTCTGCCCTGCTGCTGCCCTATCGTGTCTCTGCCGCCGTGTCTGTGGCCC
CTACAGCCGCCGAGAAGGTGCCAGCCGAGTGCCCCGAGCTGACCAGAAGATGCCTGC
TGGGCGAGGTGTTTCGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCTGGTCAACG
TGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGTGACCCCCG
AGGCCGCCAATAGCGTGCTGCTGGACGAGGCCTTCTTGATACCCCTGGCCCTGCTGT
ACAACAACCCCCGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCTGCTGTCCAGCGACACCGCCC
CCAGATGGATGACCGTGATGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGCCCTGCCG
TGTAACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGAGGCTACGACCTGACCAGACTGAGCTACG
GCCGCTCCATCTTCACAGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGCCCCCAGCCTGT
TCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAGAACCAACAGAGCCGTGCGGC
TGCCCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCTGTACA
ACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCTCCGGCACCAGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACC
TGGACAAGTACTACGCCGGCCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCCAGAGTGAACCTGC
CCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAATCTAGACGGC
GCGCCACCCACCTGCAGGATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAAGTCG
CGGCGATTGGCATGCCGCCCTTAAATTTTTATT

FIG. 15F

TTATTTTTCTTTCTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTC
 CGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCAC
 GTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTA
 TTAAGTGTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGT
 GCAATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAACT
 TTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATCTTCCCGACAACGCAGACCGTTCCGTG
 GCAAAGCAAAAGTTCAAATCACCAACTGGTCCACCTACAACAAAGCTCTCATCAAC
 CGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTGAGGCTGGTATGAGTCA
 GCAACACCTTCTTACGAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACT
 ATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGC
 TGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGTGATACAGGATATATCCGCTTCCTCGCTCAC
 TGACTCGCTACGCTCGGTGCTTCGACTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGG
 CGGAGATTTCTGGAAGATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCG
 GCAAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGC
 TCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCTG
 GCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCTGCTTTCGGTTTACCGGTGTCTATCCGC
 TGTATGGCCGCGTTTGTCTCATTCCACGCCTGACACTCAGTTCCGGGTAGGCAGTT
 CGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCCCCGTTTCAAGTCCGACCGCTGCGCCTTA
 TCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAGACATGAAAAGCACCCTGGCA
 GCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCATGCGCCGGTTAAGG
 CTAAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGTT
 CAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCCTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTC
 GTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAAGATCATCTTAT
 TAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAG
 ATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTAAATC
 AATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGA
 GGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGT
 CGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGAT
 ACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGG
 AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAA
 TTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCC

FIG. 15G

AGTTAATAGTTTTCGCAACGTTGTTGCCATTGCTGCAGGCATCGTGGTGTACGCTC
 GTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCTCAACGATCAAGGCGAGTTACATG
 ATCCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAG
 AAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCT
 TACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTC
 ATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAACACGGGA
 TAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTC
 GGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTTCGATGTAACCCAC
 TCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGC
 AAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTG
 AATACTCATACTCTTCCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCT
 CATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCGCG
 CACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTGTCGAGACGCGTAATACGACTCACTAT
 AG

Plásmido que codifica p15-T7G-TC83R-merlinCMV-gHsol-sg.gL (A322)

FIG. 15H

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTC
ACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGC
AGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATGCCAGAGCGT
TTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCC
TTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCGCGAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTA
TCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGC
TGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGC
TCGCCGCCGT CATGAGCGACCC TGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCCACGACG
ACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTG
ACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGA
TAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCAT
ACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAGGCCTATGCA
GCTCTGACGTTATGGAGCGGTCACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATT
TGAAACCATCCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGA
GGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGCCGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAA
ATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTCGTTAAAGAA
TAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACC
GCGAGGGATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTT
TTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAGCTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGG
CAACAGATGTGAGTGGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTGGGCTCAACCAGCGTA
TAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGC
CCGTAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAG
ATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTT
TTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGGATACCCAAACCATCATCA
AAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCAC
CTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGG
AGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTG
AGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCGGCT
CAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGA
TCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGCAGG

FIG. 16A

CTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAG
 TGATAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAG
 TAGTGGTGCCAGAGGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAA
 GTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACAGGTACCTGCACCATATTG
 CCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAG
 AACTAGTCACTGGGCTAGGGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAAT
 TCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTCCTTACCAAGTACCAACCATAG
 GGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCACCA
 AAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACGTGTCAGAAATTATAAGGGACG
 TCAAGAAAATGAAAGGGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGA
 ATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATATTGACGAAGCTTTTGCTTGTCTATG
 CAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGCTCTGCG
 GGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAACC
 ACGAGATTTGCACACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTG
 TGACTTCGGTCTCTCAACCTTGTTTTACGACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGA
 AAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGCAGGACGATC
 TCATTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCA
 ACGAAATAATGACGGCAGCTGCCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCG
 TTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTCTGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACG
 TCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTTGGAAAACACTAGCCGGCGACCCAT
 GGATAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGT
 GGCAAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCG
 ACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACGTGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGA
 AGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTGTGGATTATTTTGAAA
 CGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTG
 GACTCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGA
 ATAATCACTGGGATAACTCCCCGTGCGCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGG
 TCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACTGCCTCGGGCAGTTGCCACTGGAAGAG
 TCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCTCCACCATAATGAACACCCACAGA
 GTGACTTTTCTTCATTTCGTACGCAAAATTGAAGG

FIG. 16B

GCAGAACTGTCCTGGTGGTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACT
 GGTGTGTCAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAG
 GTGATGTGCCCAAATATGACATAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACC
 ATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAG
 CTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGTCAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGG
 TATGCAAACCGAAATCCTCACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTATTGGGT
 ACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGCTTTCATCAACCTTGACCAACA
 TTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGGTGC
 GAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAG
 GACAACCTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATCCCGGAAAGCTTCG
 ATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATA
 TCATTTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTGACAAAC
 AGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGT
 CAGTAGCGATTCCACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAA
 CCCAATCATTGAACCATTGCTGACAGCTTTAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCA
 TATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAG
 AAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAG
 AGCTGGTGAGGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAA
 GCGATGGCAAACTTTCTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGG
 ATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCAATGAGCAGGTAT
 GCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTCGAAATGCCCCGTGCAAG
 AGTCGGAAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGA
 CTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAAAAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCT
 CATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGAAGATCCAATGCTCCC
 AGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCTGCGTATATTCATCCAAGGAAGTATCTCG
 TGAAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAG
 AGGGGACACCTGAACAACCACCACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGC
 CTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGCTGTCAGATG
 GCGGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCA
 TACTTGACACCCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCA

FIG. 16C

GCGGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGG
 CGCGACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGC
 GCACAAGAACACCGTCACTTGACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTT
 CCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCC
 CGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCGTAGCACAACAACAAT
 GACGGTTTGTATGCGGGTGCATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTAC
 AACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAGTGGTGTGGAGAGGACCGAAT
 TGGAGATTTCTGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAATTACTACGCAAGA
 AATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGG
 AGAACATGAAAGCCATAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGA
 AGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCCCTGCATCCTGTTCTTTGTATTAT
 CTAGTGTGAACCGTGCCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTAACGCCA
 TGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATG
 CCTATTTGGACATGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGC
 CTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTTGGAACCCACAATACGAT
 CGGCAGTGCCCTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAGCTGCCACAA
 AAAGAAATTGCAATGTCACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGGCGGCCT
 TTAATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTA
 AAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTAA
 AAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTGAATATGTTGCAGG
 ACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAG
 GAACAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGC
 TAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGG
 TCCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGATATGTCGGCTGAAGACTTTGACGCTA
 TTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCGT
 TTGATAAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACT
 TAGGTGTGGACGCAGAGCTGTTGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCGGCGAAATTTAT
 CAATACATTTGCCCACTAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAA
 TGTTCTCACACTGTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCG
 TGAAAGGAGTCAAAATCGGACAAATTAATGGCAG

FIG. 16D

ACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCG
 AGAAAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAG
 CGTGCCGTGTGGCAGACCCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAG
 CAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCT
 GGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTAAAT
 CATTACAGCTACCTGAGAGGGGCCCCATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTA
 CGACATAGTCTAGTCGACGCCACCATGGAAAGCCGGATCTGGTGCCTGGTTCGTGTGC
GTGAACCTGTGCATCGTGTGCCTGGGAGCCGCCGTGAGCAGCAGCAGCACCAGAGGC
ACCAGCGCCACACACAGCCACCACAGCAGCCACACACCTCTGCCGCCACAGCAGA
TCCGGCAGCGTGTCCCAGAGAGTGACCAGCAGCCAGACCGTGTCCACGGCGTGAAC
GAGACAATCTACAACACCACCTGAAGTACGGCGACGTCGTGGGCGTGAATACCACC
AAGTACCCCTACAGAGTGTGCAGCATGGCCCAGGGCACCGACCTGATCAGATTCGAG
CGGAACATCGTGTGCACCAGCATGAAGCCCATCAACGAGGACC'TGGACGAGGGCATC
ATGGTGGTGTACAAGAGAAACATCGTGGCCACACCTTCAAAGTGCGGGTGTACCAG
AAGGTGCTGACCTTCCGGCGGAGCTACGCCTACATCCACACCACATACCTGCTGGGC
AGCAACACCGAGTACGTGGCCCCCTCCCATGTGGGAGATCCACCACATCAACAGCCAC
AGCCAGTGCTACAGCAGCTACAGCCGCGTGATCGCCGGCACAGTGTTCGTGGCCTAC
CACCGGGACAGCTACGAGAACAAGACCATGCAGCTGATGCCCGACGACTACAGCAAC
ACCCACAGCACCAGATACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCACAGCAGAGGCAGCACC
TGGCTGTACCGGGAGACATGCAACCTGAACTGCATGGTCACCATCACCAACCGCCAGA
AGCAAGTACCCTTACCATTCTTCGCCACCTCCACCGGCAGCTGGTGGACATCAGC
CCCTTCTACAACGGCACCAACCGGAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG
TTCTTCATCTTCCCCAACTACACCATCGTGTCCGACTTCGGCAGACCCAACAGCGCT
CTGGAACCCACAGACTGGTGGCCTTTCTGGAACGGGCCGACAGCGTGATCAGCTGG
GACATCCAGGACGAGAAGAACGTGACCTGCCAGCTGACCTTCTGGGAGGCCCTCTGAG
AGAACCATCAGAAGCGAGGCCGAGGACAGCTACCATTTCAGCAGCGCCAAGATGACC
GCCACCTTCTGAGCAAGAAACAGGAAGTGAACATGAGCGACTCCGCCCTGGACTGC
GTGAGGGACGAGGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGCTACAACCAG
ACCTACGAGAAGTATGGCAATGTGTCCGTGTTTCGAGACAACAGGCGGCCTGGTGGTG
TTCTGGCAGGGCATCAAGCAGAAAAGCCTGGTGGAGCTGGAACGGCTCGCCAACCGG
TCCAGCCTGAACCTGACCCACAACCGGACCAAG

FIG. 16E

CGGAGACCCGACGGCAACAACGCAACCCACCTGTCCAACATGGAAAGCGTGCAACAAC
CTGGTGTACGCACAGCTGCAGTTACCTACGACACCCTGCGGGGCTACATCAACAGA
GCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCTTGGTGCGTGGAACAGCGGCGGACCCTGGAAGTG
TTCAAAGAGCTGTCCAAGATCAACCCCAGCGCCATCCTGAGCGCCATCTACAACAAG
CCTATCGCCGCCAGATTTCATGGGCGACGTGCTGGGCCTGGCCAGCTGCGTGACCATC
AACCAGACCAGCGTGAAGGTGCTGCGGGACATGAACGTGAAAGAGAGCCCAGGCCGC
TGCTACTCCAGACCCGTGGTCATCTTCAACTTCGCCAACAGCTCCTACGTGCAGTAC
GGCCAGCTGGGCGAGGACAACGAGATCCTGCTGGGGAACCACCGGACCGAGGAATGC
CAGCTGCCCAGCCTGAAGATCTTTATCGCCGGCAACAGCGCCTACGAGTATGTGGAC
TACCTGTTCAAGCGGATGATCGACCTGAGCAGCATCTCCACCGTGACAGCATGATC
GCCCTGGACATCGACCCCCTGGAAAAACCGACTTCCGGGTGCTGGAAGTGTACAGC
CAGAAAGAGCTGCGGAGCAGCAACGTGTTTCGACCTGGAAGAGATCATGCGGGAGTTC
AACAGCTACAAGCAGCGCGTGAAATACGTGGAGGACAAGGTGGTGGACCCCCTGCCT
CCTTACCTGAAGGGCCTGGACGACCTGATGAGCGGACTGGGCGCTGCCGAAAAGCC
GTGGGAGTGGCCATTGGAGCTGTGGGCGGAGCTGTGGCCTCTGTCTGTGAAGGCGTC
GCCACCTTCTGAAGAACCCCTTCGGCGCCTTCACCATCATCCTGGTGGCCATTGCC
GTCTGTGATCATCACCTACCTGATCTACACCCGGCAGCGGAGACTGTGTACCCAGCCC
CTGCAGAACCTGTTCCCCTACCTGGTGTCCGCCGATGGCACCACAGTGACCAGCGGC
TCCACCAAGGATACCAGCCTGCAGGCCCCACCCAGCTACGAAGAGAGCGTGTACAAC
AGCGGCAGAAAGGGCCCTGGCCCTCCCAGCTCTGATGCCAGCACAGCCGCCCTCCC
TACACCAACGAGCAGGCCTACCAGATGCTGCTGGCCCTGGCTAGACTGGATGCCGAG
CAGAGGGCCCAGCAGAACGGCACCGACAGCCTGGATGGCAGAACCGGCACCCAGGAC
AAGGGCCAGAAGCCCAACCTGCTGGACCGGTGCGGCACCGGAAGAACGGCTACCGG
CACCTGAAGGACAGCGACGAGGAAGAGAACGTCTGATAATCTAGACGGCGCGCCCAC
CCAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATT
GGCATGCCGCCTTAAAATTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTT
GTTTTAAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGC
ATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCC
ACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACCAGCTCCAATTCGCCCTATAGTGA
GTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTGTTTTACAACGTCTGTGACTGGGAAAACCC
TGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAA
TAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCA

FIG. 16F

ACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGC
 GGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCC
 CGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCCGTCA
 AGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGA
 CCCCCAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGAC
 GGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGA CTCTTGTTCCA
 AACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTT
 GCCGATTTTCGGCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAA
 TTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGC
 GGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGA
 CAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAA
 CATTTCCGTGTGCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCTTCCTGTTTTTGCT
 CACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTG
 GGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAA
 GAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCC
 CGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGAC
 TTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGA
 GAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTG
 ACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCAT
 GTAACTCGCCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAG
 CGTGACACCACGATGCC'TGTAGCAATGGCAACAACG'TTGCGCAAAC'TAT'AACTGGC
 GAACTACTTACTCTAGCT'TCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAA
 GTTGACAGGACCCTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAA
 TCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGT
 AAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAA
 CGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCC'TCAC'TGATTAAGCAT'TGGTAAC'TGTCA
 GACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAC'TTCATTTTAAATTTAAA
 AGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAATCCCTTAACGTGAG
 TTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGAT
 CCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACACCGCTACCAGCG
 GTGGTTTGT'TTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAC'TGGCTTC
 AGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTA

FIG. 16G

GTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTC
GCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC
GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCTGGGCTGAACGGGG
GGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTA
CAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTAT
CCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAAC
GCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTT
TTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTT
TTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCC
CCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGC
AGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATA
CGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGG
TTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACT
CATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTCCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATT
GTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCGC
GCAATTAACCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGGGTACCGGGCCCACGCGTAATACG
ACTCACTATAG

Plásmido que codifica T7G-TC83R-merlinCMV.gB (A323).

FIG. 16H

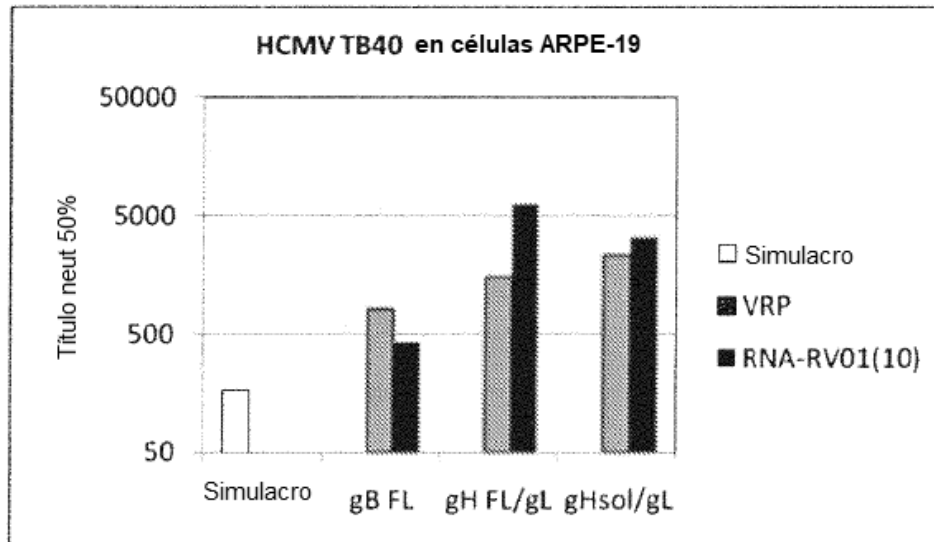


Figura 17A

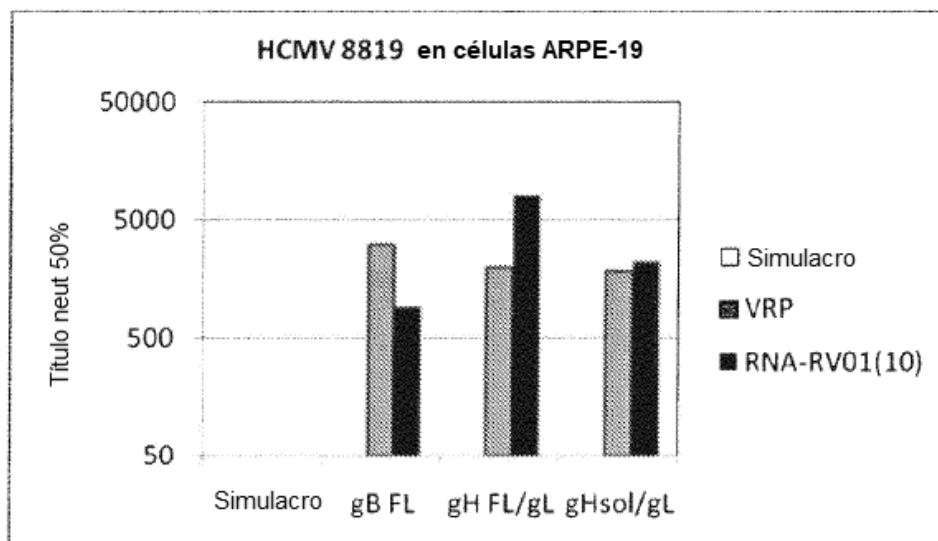


Figura 17B

FIG. 18

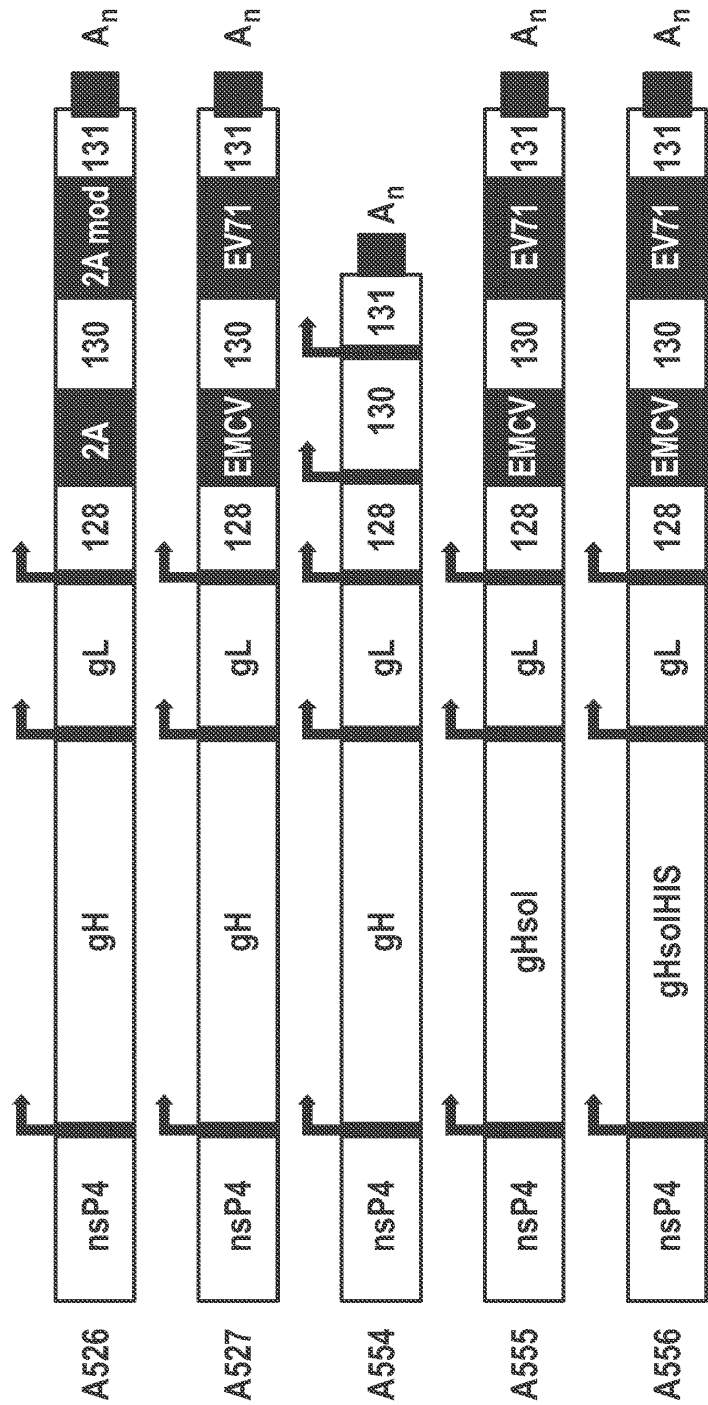
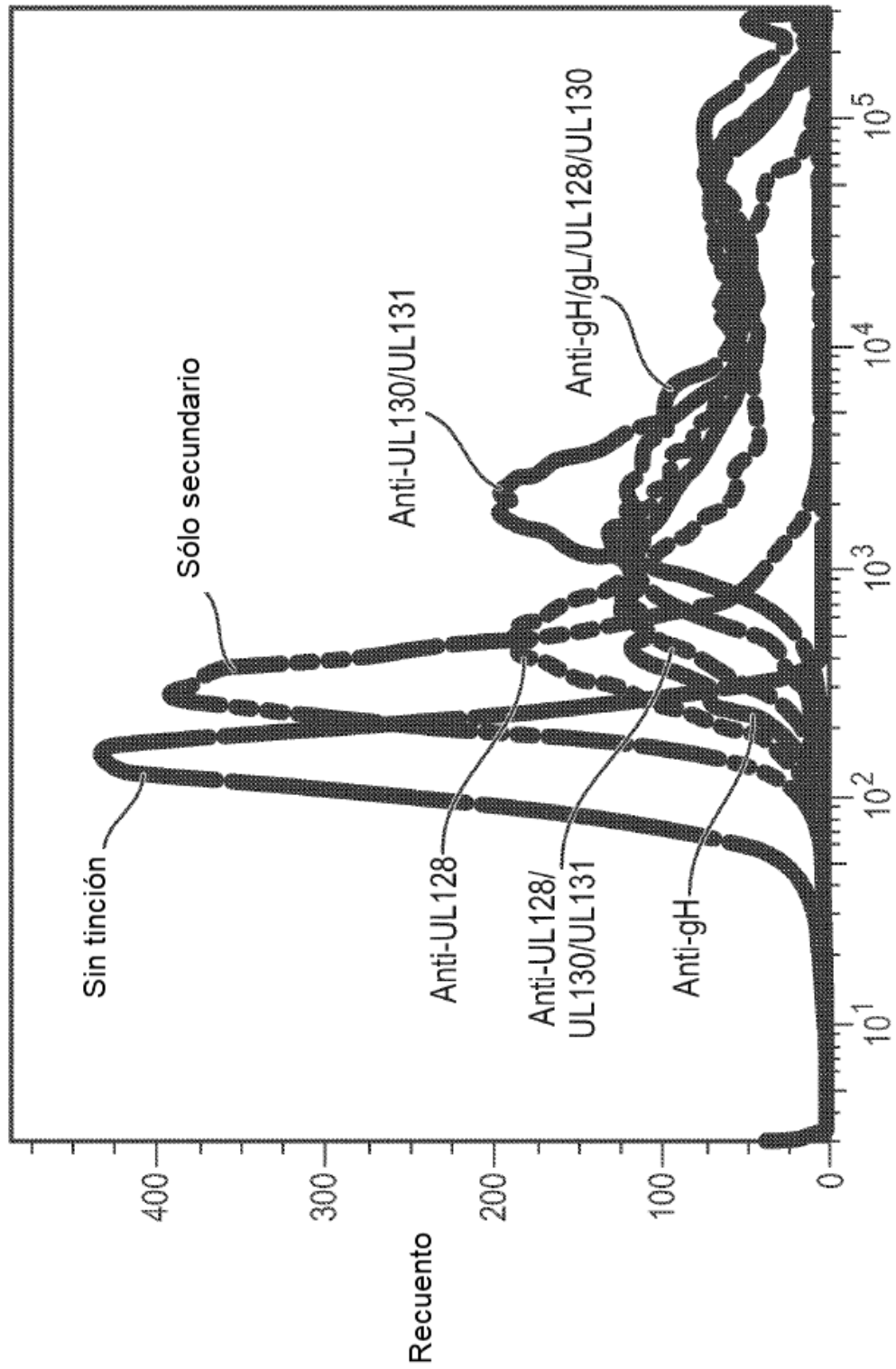


FIG. 19



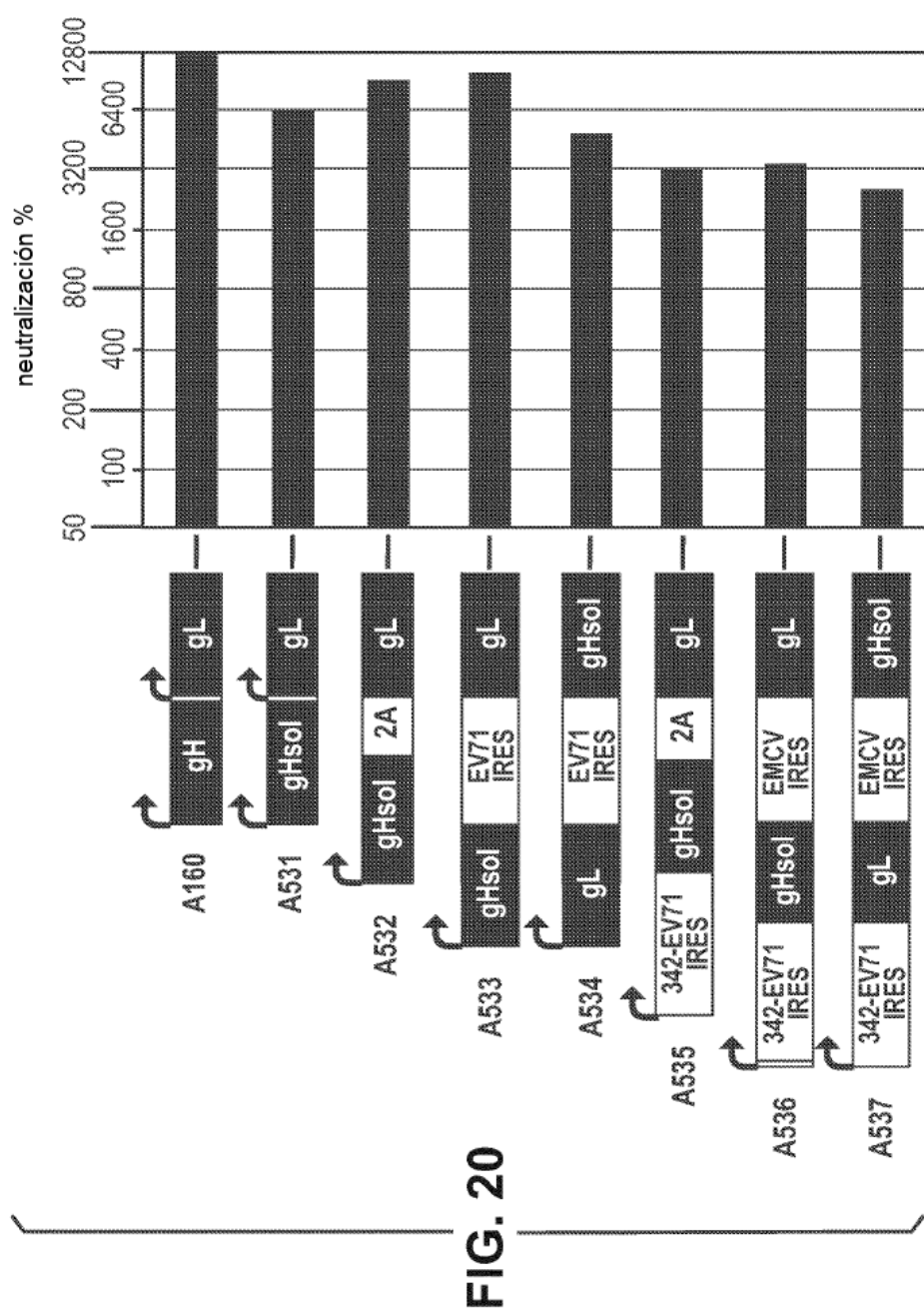


FIG. 21
ARN VZV1 7 ug 3s post 3°

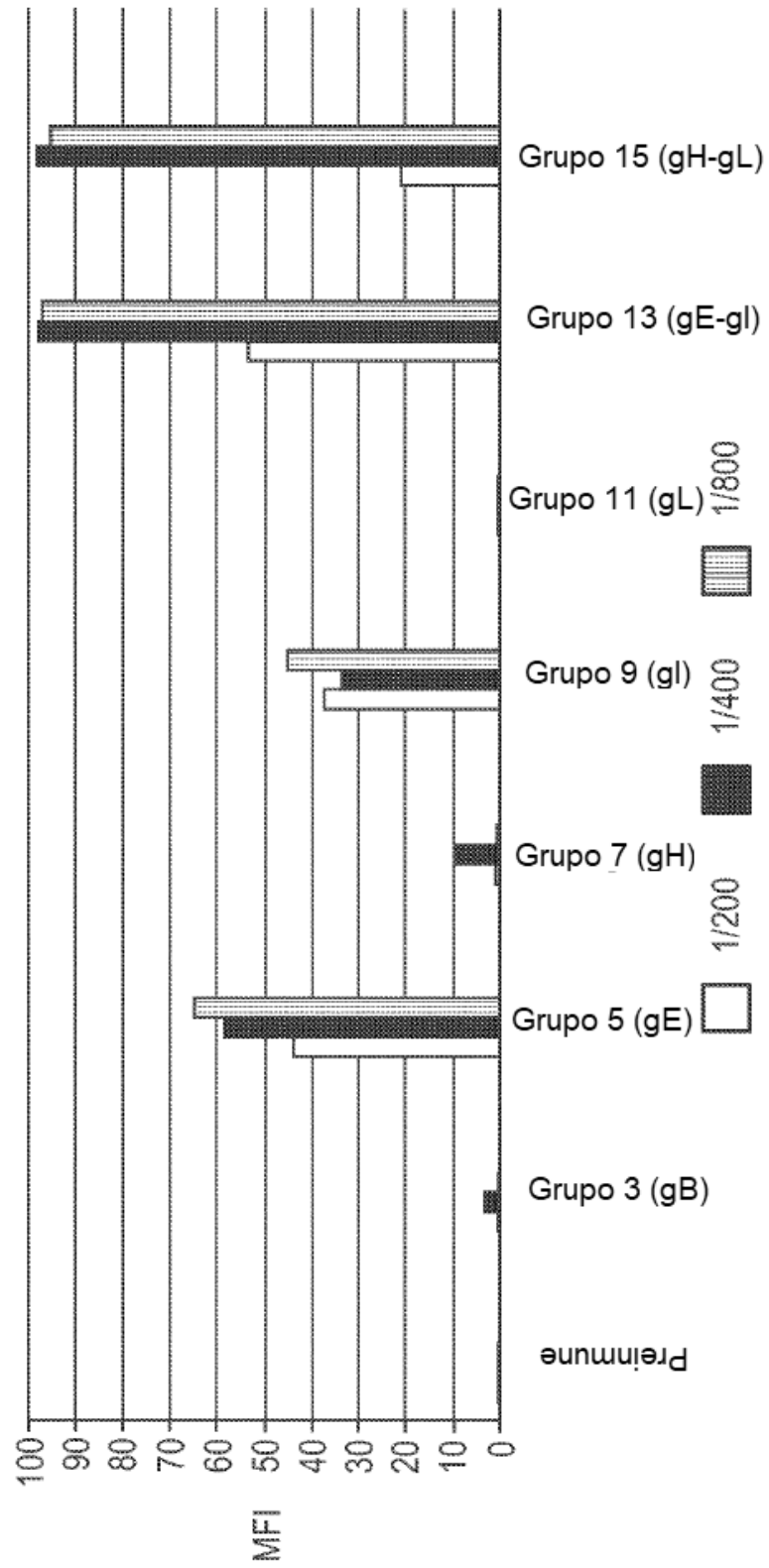


FIG. 22
ARN VZV2 1 ug 3s post 3°

