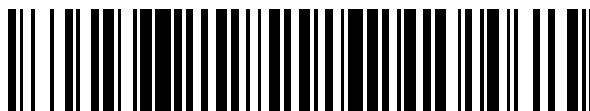


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 243**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

C07K 14/005 (2006.01)

C12N 15/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2011 PCT/US2011/055834**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12051211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011 E 11785510 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2627351**

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

30 Prioridad:

11.10.2010 US 391960 P

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

11.06.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (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:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 716 243 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 de la invención

El virus del herpes se ha difundido ampliamente y causa un amplio intervalo de enfermedades en 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 sustanciales 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 UL128-UL131, 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-expresaron 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 como se define en las reivindicaciones.

La invención se refiere a plataformas para el co-suministro de cinco proteínas de virus del herpes, tales como proteínas de citomegalovirus (CMV), a células, particularmente proteínas que forman complejos *in vivo*. En un aspecto, la invención proporciona una molécula de ARN de auto-replicación que comprende un polinucleótido que comprende: una primera secuencia de nucleótidos que codifica una primera proteína de virus del herpes (por ejemplo, CMV) o un fragmento de la misma; una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una segunda proteína o un fragmento de la misma de dicho virus del herpes; una tercera secuencia de nucleótidos que codifica una tercera proteína o fragmento de la misma de dicho virus del herpes; una cuarta secuencia de nucleótidos que codifica una cuarta proteína o fragmento de la misma de dicho virus del herpes; y una quinta secuencia de nucleótidos que codifica una quinta proteína o fragmento de la misma de dicho virus del herpes. La primera proteína o fragmento de la misma, la segunda proteína o fragmento de la misma, la tercera proteína o fragmento de la misma, la cuarta proteína o fragmento de la misma y la quinta proteína o fragmento de la misma son proteínas del virus del herpes que forman complejos pentaméricos entre sí.

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 de auto-replicación 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. Preferentemente, la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas no son la misma proteína o fragmentos de la misma proteína y no son fragmentos unas de otras.

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 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 algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico policistrónica recombinante (por ejemplo, ARN de auto-replicación) codifica gH o un fragmento de la misma y gL o un fragmento de la misma o cualquiera de estos virus del herpes. En realizaciones más particulares, el virus del herpes es CMV o VVZ.

Cuando la molécula de ácido nucleico policistrónica recombinante (por ejemplo, ARN de auto-replicación) 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.

Cuando la molécula de ácido nucleico policistrónica recombinante (por ejemplo, ARN de auto-replicación) 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, UL131 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.

En una realización preferida, la molécula de ARN de auto-replicación codifica las proteínas de CMV gH, gL, UL128, UL130 y UL131.

50 Las moléculas de ARN de auto-replicación pueden ser un replicón de alfavirus. En tales casos, el replicón de alfavirus puede suministrarse en forma de una partícula de replicón de alfavirus (VRP, por sus siglas en inglés). La molécula de ARN de auto-replicación también puede estar en la forma de una molécula de ARN "desnuda".

La invención también se refiere a una molécula de ADN recombinante que codifica una molécula de ARN de auto-replicación como se describe en el presente documento. La molécula de ADN recombinante puede ser un plásmido. La molécula de ADN recombinante puede incluir un promotor de mamífero que dirige la transcripción de la molécula de ARN de auto-replicación codificada.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden una molécula de ARN de auto-replicación de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La molécula de ARN de auto-replicación puede estar “desnuda”. La composición también puede contener un sistema de suministro de ARN tales como 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 puede comprender una VRP que contiene un replicón de alfavirus de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición también puede comprender un adyuvante.

La invención también proporciona un procedimiento *in vitro* de formación de un complejo proteico, que comprende suministrar un ARN de auto-replicación o una partícula de replicón de alfavirus como se describe en el presente documento a una célula y mantener la célula en condiciones adecuadas para la expresión de dicho ARN de auto-replicación, en el que se forma un complejo proteico que contiene la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas. En otras realizaciones la invención proporciona un ARN de auto-replicación o una partícula de replicón de alfavirus como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de formación de un complejo proteico, que comprende suministrar el ARN de auto-replicación o la partícula de replicón de alfavirus a una célula y mantener la célula en condiciones adecuadas para la expresión de dicho ARN de auto-replicación, en el que se forma un complejo proteico que contiene la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas. Esta realización puede usarse para formar un complejo proteico de CMV en una célula *in vivo*.

La invención también proporciona un ARN de auto-replicación o una partícula de replicón de alfavirus como se describe en el presente documento para su uso induciendo una respuesta inmune en un individuo. Como se describe en el presente documento, un ARN de auto-replicación o una partícula de replicón de alfavirus de acuerdo con la presente invención se administran al individuo. La molécula de ARN de auto-replicación puede administrarse como una composición que contiene un sistema de suministro de ARN, tal como un liposoma. En realizaciones preferidas, la molécula de ARN de auto-replicación codifica proteínas gH, gL, UL128, UL130 y UL131 de CMV. Preferentemente, la respuesta inmune inducida comprende la producción de anticuerpos anti-CMV neutralizantes. Más preferentemente, los anticuerpos neutralizantes son independientes del complemento.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un esquema de CMV que identifica complejos glucoproteicos conocidos implicados en la entrada de CMV en las 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 humorales neutralizantes del virus protectoras y de larga duración. Las glucoproteínas estructurales median estos procesos que pueden dividirse en dos clases; aquellas que se conservan en toda la familia del virus del herpes y aquellas que N.º Aquellas que están conservadas son 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 **Figuras 2A-2F** son esquemas de montajes de CMV. Figura 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 descrito en Reap y col. (2007) Clin. Vacc. Immunol. 14:748-55. Figura 2B, Esquema de los vectores de replicón gB usados para producir partículas de replicación vírica (VRP, por sus siglas en inglés). Figura 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. Figura 2D, Esquema de los vectores de replicón gH usados para producir VRP. Figura 2E, Esquema del montaje gL descrito en el Ejemplo 1. Figura 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 alfavirus 1-4, respectivamente, requeridas para la replicación del virus.

Las **Figuras 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 cobaya. El ensayo de neutralización se realizó a través de la pre-incubación de las cepas del virus CMV TB40UL32E-GFP (que codifica la proteína fluorescente verde GFP mejorada, Sampaio y col. (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. Figura 3A, Curvas de dilución séricas de todos los sueros analizados en células ARPE-19 en presencia de complemento. Figura 3B, Títulos del 50 % de neutralización para muestras séricas. Los virus incubados con suero pre-inmunizado produjeron 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 **Figura 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 **Figura 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 **Figura 5A** es una ilustración esquemática de la construcción de montajes de replicón de alfavirus policistrónico que codifica gH/gL y gH/gL/gO.

La **Figura 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 **Figura 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 **Figura 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 **Figura 6A** y la **Figura 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 (**Figura 6A**) o ausencia (**Figura 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 de 5 días de la infección con el virus, se contaron las células positivas 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 co-administrados) no potenciaron la actividad neutralizante más allá del 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 **Figura 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 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 co-administradas) no mejoraron la actividad neutralizante más allá del 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 **Figuras 8A y 8B** son gráficas 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 (Figura 8A) como en células de fibroblasto MRC-5 (Figura 8B) en ausencia del complemento de cobaya en un ensayo de neutralización IE-1.

La **Figura 9** es una gráfica 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 se inmunizaron con VRP gB FL o gH FL/gL a 1×10^6 IU, 3 veces, con 3 semanas de separación 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 **Figura 10** muestra un mapa de plásmidos para gH-SGPgL-SGPgO modificado con pVCR.

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

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

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

Las **Figuras 14A-14G** muestran la secuencia de nucleótidos del plásmido que codifica la molécula de ARN de auto-replicación 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 **Figuras 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 **Figuras 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.

Las **Figuras 17A y 17B** son histogramas que muestran títulos del 50 % de neutralización de sueros de ratones que se inmunizaron con VRP o ARN de auto-replicación. La Figura 17A muestra títulos del 50 % de neutralización contra la cepa de CMV humana TB40UL32E-EGFP ("TB40") en células ARPE-19 y la Figura 17B muestra títulos del 50 % de neutralización contra la cepa CMV humana 8819 en células ARPE-19.

La **Figura 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 **Figura 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 **Figura 20** es un esquema y una gráfica. 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 **Figura 21** es una gráfica 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 **Figura 22** es una gráfica que muestra la respuesta del anticuerpo a la proteína anti-VVZ en suero inmune de ratones inmunizados con replicones de ARN monocistrónicos que codifican las 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 co-suministrar proteínas de virus del herpes, tales como proteínas de citomegalovirus (CMV), a células, particularmente proteínas que forman complejos *in vivo*. En algunas realizaciones, estas proteínas y los complejos que forman producen anticuerpos neutralizantes potentes. La respuesta inmune

producida por el co-suministro 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 suministrar 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 de 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 célula que contiene el ácido nucleico policistrónico recombinante.

En los ácidos nucleicos policistrónicos descritos en el presente documento, la primera y segunda proteínas de virus del herpes codificadas o fragmentos, y una tercera, cuarta, y quinta proteínas de virus del herpes codificadas o fragmentos, si están presentes, general y preferentemente son del mismo virus de 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 el presente documento 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 puede estar basada en cualquier ácido nucleico deseado tales como ADN (por ejemplo, ADN plasmídico o vírico) o 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 se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, plásmidos, ADN obtenido de virus de ADN tales como los vectores de virus de vacuna (por ejemplo, NYVAC, véase el documento US 5.494.807) y vectores de virus de viruela (por ejemplo, vector de viruela de canario ALVAC, Sanofi Pasteur) y ARN obtenido de virus de ARN adecuados tales 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. Preferentemente, la molécula de ácido nucleico policistrónica es una molécula de ARN.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico policistrónica recombinante es una molécula de ADN tal como ADN de plásmido. Tales moléculas de ADN pueden, por ejemplo, codificar un replicón policistrónico y contener un promotor de mamífero que dirige la transcripción del replicón. Las moléculas de ácido nucleico policistrónicas recombinantes o de este tipo pueden administrarse a un mamífero y después transcribirse *in situ* para producir el replicón policistrónico que expresa las proteínas del virus del herpes.

En algunos aspectos, la divulgación es 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 entenderse que la primera y la segunda secuencias pueden aparecer en cualquier orden y orientación deseados, y no se pretende 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 preferidas, tales como VRP de alfavirus y ARN de auto-replicación que contiene secuencias que codifican proteínas de CMV, se describen adicionalmente en el presente documento. Se pretende que las secuencias que codifican proteínas de CMV en tales realizaciones preferidas, puedan reemplazarse con secuencias que codifican proteínas, tales como gH y gL de otros virus del herpes.

Plataformas de VRP de Alfavirus

En algunas realizaciones, las proteínas de CMV se suministran a una célula usando partículas de replicón de alfavirus (VRP) que emplean replicones policistrónicos (o vectores) como se describe más adelante. Como se usa en el presente documento, "policistrónico" incluye 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 el presente documento, el término "alfavirus" tiene su significado convencional en la técnica e incluye diversas especies tales 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 Kyzyllagach, 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 contiene 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 contiene típicamente 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, en ciertas realizaciones, modificarse con el fin de aumentar o reducir la transfección vírica del fragmento subgenómico y de la secuencia o secuencias heterólogas a expresarse. 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, tales como un promotor subgenómico, un IRES (por ejemplo, EMCV, EV71), y un sitio 2A vírico, que pueden ser el mismo o diferentes. El suministro de componentes de estos complejos usando los vectores policistronicos descritos en el presente documento 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 el co-suministro eficiente de la 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 policistronico puede comprender un promotor subgenómico de cualquier alfavirus. Cuando están presentes dos o más promotores subgenómicos en un polinucleótido policistronico, los promotores pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, el promotor subgenómico puede tener la secuencia CTCTCTACGGCTAACCTGAATGGA. En ciertas realizaciones, 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)

En algunas realizaciones, uno o más elementos de control es 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 donde 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. 15 Sep 2008; 6:40, y Halpin y col., "Self-processing 2A-polypeptides--a system for co-ordinate expression of multiple proteins in transgenic plants", Plant J. Feb 1999; 17(4):453-9.

En algunas realizaciones un replicón de alfavirus es 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). En algunas realizaciones un VCR contiene 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 y col., *J. Virol.* 77, 10394-403, 2003. En algunas realizaciones, 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 la cepa VEE.

Producción de VRP

Los procedimientos para preparar VRP son bien conocidos en la técnica. En algunas realizaciones se ensambla un alfavirus 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 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.

En realizaciones preferidas se usan dos diferentes casetes proteicos estructurales de alfavirus (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. En algunas realizaciones un casete proteico estructural de alfavirus codifica la proteína cápside (C) pero ninguna de las glucoproteínas E2 y E1). En algunas realizaciones un casete proteico estructural de alfavirus codifica la proteína cápside y cualquiera de las glucoproteínas E1 o E2 (pero no ambas). En algunas realizaciones un casete proteico estructural de alfavirus codifica las glucoproteínas E2 y E1 pero no la proteína cápside. En algunas realizaciones el casete proteico estructural de alfavirus codifica la glucoproteína E1 o E2 (pero no ambas), y no la proteína cápside.

En algunas realizaciones, 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 electroporan 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 aproximadamente 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 distinta de mamífero, tal como un insecto (por ejemplo, SF9) o una célula aviar (por ejemplo, fibroblasto o línea celular de fibroblasto de pollo o pato primario). Véase la Patente de EE.UU. 7.445.924. Las fuentes aviares de células incluyen, pero no se limitan a, células madre embrionarias aviares tales como EB66® (VIVALIS); células de pollo, incluyendo células madre embrionarias de pollo tales como células EBx®, fibroblastos embrionarios de pollo, y células germinales embrionarias de pollo; células de pato tales como AGE1.CR y líneas celulares AGE1.CR.pIX (ProBioGen) que se describen, por ejemplo, en Vaccine 27:4975-4982 (2009) y WO2005/042728); y células de ganso. En algunas realizaciones, una célula de empaquetado es un fibroblasto de pato primario 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 no se limitan a, células de primate humano o no humano, incluyendo células PerC6 (PER.C6) (CRUCCELL N.V.), que se describen, por ejemplo, en 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 tales 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.

En algunas realizaciones una célula de empaquetado se transforma establemente con uno o más casete o 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. Los casetes de expresión de proteína estructural físicamente 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.

En algunas realizaciones, las líneas células de empaquetado de alfavirus estables se usan 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 y col., *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 y col., 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 auto-propagación. 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.

En algunas realizaciones, se usa un proceso 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 a base de 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. En algunas realizaciones la infección se lleva a cabo a un MOI bajo (por ejemplo, menor de 1). Con el tiempo, las partículas de replicón pueden cosecharse de las células de empaquetado infectadas con la reserva de semillas. En algunas realizaciones, las partículas de replicón después pueden hacerse pasar en cultivos aún más grandes de células de empaquetado sin experiencia 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

Pueden producirse dos o más proteínas de CMV a través de la expresión de ácidos nucleicos recombinantes que codifican las proteínas en las células de un sujeto. Preferentemente, las moléculas de ácido nucleico recombinantes codifican dos o más proteínas de CMV, por ejemplo, son policistrónicas. Como se define anteriormente, "policistrónico" incluye bicistrónico. Los ácidos nucleicos preferidos que pueden administrarse a un sujeto para causar la producción de proteínas de CMV son moléculas de ARN de auto-replicación. Las moléculas de ARN de auto-replicación 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 de auto-replicación 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 de auto-replicación de la invención pueden diseñarse de tal forma que la molécula de ARN de auto-replicación 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 de auto-replicación de la invención 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 posterior infección.

Una molécula de ARN de auto-replicación, 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 auto-replicación es usar un replicón de ARN a base de alfavirus, tal como un replicón de alfavirus como se describe en el presente documento. 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 de auto-replicación preferida de esta forma codifica (i) una polimerasa de ARN dependiente de ARN que puede transcribir ARN de la molécula de ARN de auto-replicación 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, se prefiere que una molécula de ARN de auto-replicación a base de alfavirus de la divulgación 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 de auto-replicación 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 de auto-replicación 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. En algunas realizaciones el ARN puede tener una o más secuencias adicionales (aguas 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 de auto-replicación deriva de o se basa en un alfavirus, tales como un replicón de alfavirus como se define en el presente documento. 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), 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), Triniti (ATCC VR-469), Una (ATCC VR-374), 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 de auto-replicación de la invención 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 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 de auto-replicación que no contiene nucleótidos modificados, porque el ARN de auto-replicación que 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 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 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 el presente documento, "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 de auto-replicación 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 de auto-replicación 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, la molécula de ARN de auto-replicación 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 no contiene fracciones de azúcar o fosfato modificadas.

En algunos ejemplos, entre el 0,001 % y 99 % o 100 % de los nucleótidos 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 % 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 de auto-replicación está reemplazado con un nucleótido modificado. Por ejemplo, aproximadamente el 1 % de los 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 % 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.

Se prefiere que menos del 100 % de los nucleótidos en una molécula de ARN de auto-replicación 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.

Existen más de 96 modificaciones de nucleótido de existencia natural encontradas en el ARN de mamíferos. Véase, por ejemplo, Limbach y col., *Nucleic Acids Research*, 22(12):2183-2196 (1994). La preparación de nucleótidos y nucleótidos modificados y nucleósidos es bien conocida en la técnica, por ejemplo, de las Patentes de 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.

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-N6isopenteniladenosina); 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 dimeti1citidina); ac4Cm (N4acetil2T0metilcitidina); 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); o2iW (peroxiwibutosina); OHiW (hidroxiwibutosina); OHiW* (undermodified hidroxiwibutosina); 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-(carboxihidroximetil)uridina); mchm5U (5-(carboxihidroximetil)uridina metil éster); mcm5U (5-metoxicarbonil metiluridina); mcm5Um (S-metoxicarbonilmetil-2-O-metiluridina); mcm5s2U (5-metoxicarbonilmetil-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-carboximeti1aminometil-2-L-Ometi1uridina); cmnm5s2U (5-carboximetilaminometil-2-tiouridina); m62A (N6,N6-dimetiladenosina); Tm (2'-O-metilinosina); m4C (N4-metilcitidina); m4Cm (N4,2-O-dimetilcitidina); hm5C (5-hidroximetilcitidina); m3U (3-metiluridina); cm5U (5-carboximetiluridina); m6Am (N6,T-O-dimetiladenosina); rn62Am (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)-alqueniluracilo, 5-(C2-C6)-alquiluracilo, 5-(hidroximetil)uracilo, 5-clorouracilo, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5-hidroxicitosina, 5-(C1-C6)-alquilocitosina, 5-metilcitosina, 5-(C2-C6)-alquenilocitosina, 5-(C2-C6)-alquilcitosina, 5-clorocitosina, 5-fluorocitosina, 5-bromocitosina, N2-dimetilguanina, 7-deazaguanina, 8-azaguanina, 7-deaza-7-guanina sustituida, 7-deaza-7-(C2-C6)alquilguanina, 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 de auto-replicación de la invención. Muchas de estas nucleobases modificadas y sus ribonucleósidos correspondientes están disponibles de proveedores comerciales.

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

Las moléculas de ARN de auto-replicación 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 de auto-replicación que contiene nucleótidos modificados puede prepararse transcribiendo (por ejemplo, transcripción *in vitro*) un ADN que codifica la molécula de ARN de auto-replicación usando una polimerasa de ARN dependiente de ADN adecuada, tales como 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 de auto-replicación 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 tales como CEM (Masuda y col., (2007) *Nucleic Acids Symposium Series* 51:3-4), el procedimiento β -cianoetil fosforoamidita (Beaucage S L y col. (1981) *Tetrahedron Lett* 22:1859); el procedimiento de nucleósido H-fosfonato (Garegg P y col. (1986) *Tetrahedron Lett* 27:4051-4; Froehler B C y col. (1986) *Nucl Acid Res* 14:5399-407; Garegg P y col. (1986) *Tetrahedron Lett* 27:4055-8; Gaffney B L y col. (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, y 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, y col., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, Ch. 13, 1988; Glover, *DNA Cloning*, Vol. II, IRL Press, Wash., D.C., Ch. 3, 1986; Bitter, y col., en *Methods in Enzymology* 153:516-544 (1987); *The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces*, Eds. Strathern y col., Cold Spring Harbor Press, Vols. I y II, 1982; y Sambrook y col., *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 de auto-replicación puede determinarse usando cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, un ARN de auto-replicación 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 micras, 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 de auto-replicación puede asociarse a un sistema de distribución. El ARN de auto-replicación puede administrarse con o sin un adyuvante.

Sistemas de Suministro de ARN

Los ARN de auto-replicación descritos en el presente documento son adecuados para el suministro en una diversidad de realizaciones, tales como el suministro de ARN desnudo o en combinación con lípidos, polímeros u otros compuestos que facilitan la entrada en las células. Las moléculas de ARN de auto-replicación pueden introducirse en células o sujetos 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, Patente de EE.UU. N.º 6.090.619; Wu y Wu, *J. Biol. Chem.*, 263:14621 (1988); y Curiel y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:8850 (1991). Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 6.083.741 describe la introducción de un ácido nucleico exógeno en células de mamífero mediante la asociación del ácido nucleico a una fracción del polícatión (por ejemplo, poli-L-lisina que tiene 3-100 restos de lisina), que por sí misma se acopla a una fracción de unión del receptor de integrina (por ejemplo un péptido cíclico que tiene la secuencia Arg-Gly-Asp).

Las moléculas de ARN de auto-replicación pueden suministrarse en células a través de anfífilos. Véase por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 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 de auto-replicación puede suministrarse como ARN desnudo (por ejemplo, meramente como una solución acuosa de ARN) pero, para mejorar la entrada en las células y también los posteriores efectos intracelulares, el ARN de auto-replicación preferentemente se administra en combinación con un sistema de suministro, tales como un sistema de suministro de particulados o emulsión. Un gran número de sistemas de distribución son bien conocidos por el experto en la materia. Tales sistemas de distribución incluyen, por ejemplo, suministro a base de liposoma (Debs y Zhu (1993) documento WO 93/24640; Mannino y Gould-Fogerite (1988) *BioTechniques* 6(7): 682-691; Rose Patente de EE.UU. N.º 5.279.833; Brigham (1991) documento WO 91/06309; y Felgner y col. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 7413-7414), así como el uso de vectores víricos (por ejemplo, adenovírico (ver, por ejemplo, Berns y col. (1995) *Ann. NY Acad. Sci.* 772: 95-104; Ali y col. (1994) *Gene Ther.* 1: 367-384; y Haddada y col. (1995) *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 199 (Pt 3): 297-306 para revisión), papilomavírico, retrovírico (ver, por ejemplo, Buchsner y col. (1992) *J. Virol.* 66(5) 2731-2739; Johann y col. (1992) *J. Virol.* 66 (5): 1635-1640 (1992); Sommerfelt y col., (1990) *Virol.* 176:58-59; Wilson y col. (1989) *J. Virol.* 63:2374-2378; Miller y col., *J. Virol.* 65:2220-2224 (1991); Wong-Staal y col., PCT/US94/05700, y Rosenberg y Fauci (1993) en *Fundamental Immunology*, Tercera Edición Paul (ed) Raven Press, Ltd., Nueva York y las referencias en el presente documento, y Yu y col., *Gene Therapy* (1994) supra.), y vectores víricos adeno-asociados (ver, West y col. (1987) *Virology* 160:38-47; Carter y col. (1989) Patente de EE.UU. N.º 4.797.368; Carter y col. 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; ver también, Lebkowski, Patente de EE.UU. N.º 5.173.414; Tratschin y col. (1985) *Mol. Cell. Biol.* 5(11):3251-3260; Tratschin, y col. (1984) *Mol. Cell. Biol.*, 4:2072-2081; Hermonat y 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 suministro particularmente útiles son (i) liposomas, (ii) micropartículas de polímero no tóxicas y biodegradables, y (iii) emulsiones de aceite en agua submicrométricas catiónicas.

Liposomas

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 fosfatidilgliceroleos, 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-dilinoleiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoleniloxi-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 dodecilsfosfocolina. 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 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 necesitan 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 descritas en Heyes y col. (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 el ARN de auto-replicación, 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 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* volumen 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).

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

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.

Los polímeros no tóxicos y biodegradables adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(α -hidroxi ácidos), 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.

- 5 En algunas realizaciones, las micropartículas están formadas por poli(α -hidroxi ácidos), tales como poli (lactidas) ("PLA"), copolímeros de lactida y glicolida tales 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.

- 10 Las micropartículas idealmente tienen un diámetro en el intervalo de 0,02 μm a 8 μm . 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 μm .

- 15 Las técnicas para preparar micropartículas adecuadas son bien conocidas en la técnica, véase por ejemplo Functional Polymer Colloids and Microparticles volumen 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 y col. (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.

- 20 Las micropartículas de la invención 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

- 25 Las emulsiones de aceite en agua se conocen por adyuvantar las vacunas de la gripe, por ejemplo, el adyuvante MF59TM en el producto FLUADTM y el adyuvante AS03 en el producto PREPANDRIXTM. 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.

- 30 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 el aceite de otros granos de cereal tales como de trigo, avena centeno, arroz, teff, triticale y similares también pueden usarse. 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. 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.

- 35 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 el presente documento. Un número de aceites de cadena ramificada se sintetizan bioquímicamente en unidades de isopreno de 5 carbonos y generalmente se denominan terpenoides. El escualeno, el análogo saturado del escualeno, también puede usarse. Los aceites de pescado que incluyen escualeno y escualeno están fácilmente disponibles de fuentes comerciales o pueden obtenerse a través de procedimientos conocidos en la técnica.

- 40 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).

- 45 Las emulsiones preferidas comprenden escualeno, un aceite de hígado de tiburón que es un terpenoide insaturado ramificado ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}$; $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)]_2=\text{CHCH}_2-$]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

5 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

10 cuaternaria. Este nitrógeno puede estar el grupo principal hidrófilo de un agente tensioactivo anfífilo. Los lípidos catiónicos útiles incluyen, pero no se limitan a: 1,2-dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), 3'-[N-(N',N'-Dimetilaminoetano)-carbamoil]colesterol (DC colesterol), 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 (la cual 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-grasa animal-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)-fenoxi]-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, dioleoilo), 1,2-diacil-3 (dimetilamonio)propano (grupo acilo=dimiristoilo, dipalmitoilo, distearoilo, dioleoilo), 1,2-dioleoil-3-(4'-trimetil-amonio)butanol-sn-glicerol, éster colina 3-succinil-sn-glicerol de 1,2-dioleoilo, colesteril (4'-trimetilamonio) butanoato), sales de N-alquil piridinio (por ejemplo, bromuro de cetilpiridinio y cloruro de cetilpiridinio), sales de N-alquillpiperidinio, 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 (C¹⁴GluCnN⁺), derivados catiónicos de colesterol, incluyendo pero no limitándose a sal de colesteril-3 β -oxisuccinamidoetilentrimetilamonio, colesteril-3 β -oxisuccinamidoetilentrimetilamina, sal de colesteril-3 β -carboxiamidoetilentrimetilamonio, y colesteril-3 β -carboxiamidoetilentrimetilamina.

35 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 no se limitan a: los agentes tensioactivos de ésteres de polioxietilén sorbitán (comúnmente referidos como los Tweens), especialmente polisorbato 20 y

40 polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (EO), óxido de propileno (PO), y/u óxido de butileno (BO), vendido bajo la marca comercial DOWFAX™, tales 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-octilfenoxipoliétoxietanol) siendo de particular interés; (octilfenoxi)polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tales como fosfatidilcolina (lecitina); ésteres grasos de polioxietileno derivados de alcohol laurílico, cetílico, estearílico y oleílico (conocidos como agentes tensioactivos Brij) tales como el éster monolaurílico de trietilenglicol (Brij 30); polioxietilén-9-lauril éter; y ésteres de sorbitán (comúnmente conocidos como Spans), tales como trioleato de sorbitán (Span 85) y monolaureato de sorbitán. Los agentes tensioactivos preferidos para incluirse en la emulsión son polisorbato 80 (Tween 80; polioxietilén sorbitán monooleato), Span 85 (trioleato de sorbitán), lecitina y Triton X-100.

Las mezclas de estos agentes tensioactivos pueden incluirse en la emulsión, por ejemplo, mezclas de Tween 80/Span 85, o mezclas de Tween 80/Triton-X100. Una combinación del éster de polioxietilén sorbitán tal como monooleato de polioxietilén sorbitán (Tween 80) y un octoxinol tal como t-octilfenoxi-poliétoxietanol (Triton X-100) también es adecuada. Otras combinaciones útiles comprenden lauret 9 más un éster de polioxietilén 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 de aceite preferidas (% en volumen) en la emulsión final están entre el 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 preferidas de agentes tensioactivos (% en peso) en la emulsión final están entre el 0,001 % y el 8 %. Por ejemplo: ésteres de polioxietilén 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 variar dentro de amplios límites a pesar de que 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 inmunoestimuladora 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, el 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 (moda), en lugar 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 un microfluído. Esta técnica reduce el tamaño de gotícula de aceite promedio a través de corrientes de propulsión de componentes de entrada a través de canales geoméricamente 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 preferidas 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.

En ciertas realizaciones, el lípido catiónico en la emulsión es 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 mg/ml, de aproximadamente 0,8 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,9 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,0 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,2 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,3 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,4 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,6 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1,7 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 24 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 22 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 18 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 12 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 1,9 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 1,8 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 1,7 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 1,6 mg/ml, de aproximadamente 0,6 mg/ml a aproximadamente 1,6 mg/ml, de aproximadamente 0,8 mg/ml a aproximadamente 1,6 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 0,6 mg/ml, aproximadamente 0,7 mg/ml, aproximadamente 0,8 mg/ml, aproximadamente 0,9 mg/ml, aproximadamente 1,0 mg/ml, aproximadamente 1,1 mg/ml, aproximadamente 1,2 mg/ml, aproximadamente 1,3 mg/ml, aproximadamente 1,4 mg/ml, aproximadamente 1,5 mg/ml, aproximadamente 1,6 mg/ml, aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 18

mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 21,8 mg/ml, aproximadamente 24 mg/ml, etc. En una realización ejemplar, la emulsión de aceite en agua catiónica comprende de aproximadamente 0,8 mg/ml a aproximadamente 1,6 mg/ml de DOTAP, tal como 0,8 mg/ml, 1,2 mg/ml, 1,4 mg/ml o 1,6 mg/ml.

En ciertas realizaciones, el lípido catiónico es Colesterol DC. La emulsión de aceite en agua catiónica puede comprender Colesterol DC de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml de Colesterol DC. Por ejemplo, la emulsión de aceite en agua catiónica puede comprender Colesterol DC de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,2 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,3 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,4 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,62 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 2,46 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 3 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 3,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 4,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 4,92 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 4,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 3,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 2,46 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,62 mg/ml, aproximadamente 0,15 mg/ml, aproximadamente 0,3 mg/ml, aproximadamente 0,6 mg/ml, aproximadamente 0,62 mg/ml, aproximadamente 0,9 mg/ml, aproximadamente 1,2 mg/ml, aproximadamente 2,46 mg/ml, aproximadamente 4,92 mg/ml, etc. En una realización ejemplar, la emulsión de aceite en agua catiónica comprende de aproximadamente 0,62 mg/ml a aproximadamente 4,92 mg/ml de Colesterol DC, tal como 2,46 mg/ml.

En ciertas realizaciones, el lípido catiónico es DDA. La emulsión de aceite en agua catiónica puede comprender de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml DDA. Por ejemplo, la emulsión de aceite en agua catiónica puede comprender DDA de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 4,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 3,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1,45 mg/ml, de aproximadamente 0,2 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,3 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,4 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,6 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,73 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,8 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,9 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1,0 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1,2 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1,45 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 2,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 3 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 3,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 4,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 1,2 mg/ml, aproximadamente 1,45 mg/ml, etc. Alternativamente, la emulsión de aceite en agua catiónica puede comprender DDA de aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 21 mg/ml, aproximadamente 21,5 mg/ml, aproximadamente 21,6 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml. En una realización ejemplar, la emulsión de aceite en agua catiónica comprende de aproximadamente 0,73 mg/ml a aproximadamente 1,45 mg/ml de DDA, tal como 1,45 mg/ml.

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

La presente divulgación incluye el uso de sistemas de suministro adecuados, tales como liposomas, micropartículas de polímero o micropartículas de emulsión submicrométrica con ARN de auto-replicación encapsulado o adsorbido, para suministrar una molécula de ARN de auto-replicación 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 encapsuladas y combinaciones de los mismos.

Las moléculas de ARN de auto-replicación asociadas a liposomas y micropartículas de emulsión submicrométrica pueden suministrarse de forma eficaz a una célula hospedadora y pueden inducir una respuesta inmune a la proteína codificada por el ARN de auto-replicación.

Las moléculas de ARN de auto-replicación 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 no se limitan a, gB/gH/gL; gH/gL; gH/gL/gO; gM/gN; gH/gL/UL128/UL130/UL131; y UL128/UL130/UL131.

En algunos aspectos de la divulgación, las combinaciones de VRP se suministran a una célula. Las combinaciones incluyen, pero no se limitan a:

- 5 1. una VRP gH/gL y otra VRP;
2. una VRP gH/gL y una gB VRP;
3. una VRP gH/gL/gO y una gB VRP;
4. una gB VRP y una VRP gH/gL/UL128/UL130/UL131;
5. una gB VRP y una VRP UL128/UL130/UL131;
- 10 6. una gB VRP y una VRP gM/gN;
7. una gB VRP, una VRP gH/gL, y una VRP UL128/UL130/UL131;
8. una gB VRP, una VRP gH/gLgO, y una VRP UL128/UL130/UL131;
9. una gB VRP, una VRP gM/gN, una VRP gH/gL, y un VRP UL128/UL130/UL131;
10. una gB VRP, una VRP gM/gN, una VRP gH/gL/O, y un VRP UL128/UL130/UL131;
- 15 11. una VRP gH/gL y una VRP UL128/UL130/UL131; y

En algunos aspectos de la divulgación, las combinaciones de moléculas de ARN de auto-replicación se suministran a una célula. Las combinaciones incluyen, pero no se limitan a:

1. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH/gL y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica otra proteína;
- 20 2. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH y gL y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB;
3. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH, gL y gO y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB;
- 25 4. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH, gL, UL128, UL130 y UL131;
5. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica UL128, UL130 y UL131;
6. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gM y gN;
- 30 7. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB, una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH y gL, y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica UL128, UL130 y UL131;
8. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB, una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH, gL, y gO, y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica UL128, UL130 y UL131;
- 35 9. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB, una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gM y gN, una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH y gL, y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica UL128, UL130 y UL131;
10. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gB, una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gM y gN, una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH, gL y gO, y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica UL128, UL130 y UL131;
- 40 11. una molécula de ARN de auto-replicación que codifica gH y gL, y una molécula de ARN de auto-replicación que codifica UL128, UL130 y UL131; y

Proteínas de CMV

Las proteínas de CMV adecuadas incluyen gB, gH, gL, gO, y pueden ser de cualquier cepa de CMV. Otras proteínas de CMV adecuadas incluyen UL128, UL130 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.

45

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. Las secuencias ejemplares de proteínas de CMV y ácidos nucleicos que codifican las proteínas se proporcionan en la Tabla 2.

5

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)

(continuación)

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 disintegrina 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. En algunas realizaciones, una proteína gB incluye los aminoácidos 67-86 (Epítipo Neutralizante AD2) y/o los aminoácidos 532-635 (Epítipo 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.

Opcionalmente, un fragmento gB puede extenderse además en el N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos del resto 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

En algunas realizaciones, una proteína gH es 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.). En algunas realizaciones 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. 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 restos gH se enumeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido 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

En algunas realizaciones una proteína gL es una proteína gL de longitud completa (CMV gL FL, por ejemplo, que es una proteína de 278 aminoácidos). En algunas realizaciones un fragmento gL puede usarse. 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 restos gL se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido 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

En algunas realizaciones, una proteína gO es una proteína gO de longitud completa (CMV gO FL, por ejemplo, que es una proteína de 472 aminoácidos). En algunas realizaciones la proteína gO puede ser un fragmento gO 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, 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 restos gO se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido 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

En algunas realizaciones, una proteína gM es una proteína gM de longitud completa (CMV gM FL, por ejemplo, que es una proteína de 371 aminoácidos). En algunas realizaciones la proteína gM puede ser un fragmento gM 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, 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 restos gM se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido gM de longitud completa (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.

Proteínas gN CMV

En algunas realizaciones, una proteína gN es una proteína gN de longitud completa (CMV gN FL, por ejemplo, que es una proteína 135 aminoácidos). En algunas realizaciones la proteína gN puede ser un fragmento gN 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, 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 restos gN se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido 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

En algunas realizaciones, una proteína UL128 es una proteína UL128 de longitud completa (CMV UL128 FL, por ejemplo, que es una proteína de 171 aminoácidos). En algunas realizaciones la proteína UL128 puede ser un fragmento UL128 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, 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 restos UL128 se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido UL128 de longitud completa (CMV UL128 FL). Opcionalmente, un fragmento UL128 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

En algunas realizaciones, la proteína UL130 es una proteína UL130 de longitud completa (CMV UL130 FL, por ejemplo, que es una proteína 214 aminoácidos). En algunas realizaciones la proteína UL130 puede ser un fragmento UL130 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, 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 restos UL130 se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido UL130 de longitud completa (CMV UL130 FL) mostrada en SEC ID NO: _____. Opcionalmente, un fragmento UL130 puede extenderse además dentro de N-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el resto de partida del fragmento. Opcionalmente, un fragmento UL130 puede extenderse además en C-terminal en 5, 10, 20, o 30 aminoácidos desde el último resto del fragmento.

Proteínas UL131 CMV

En algunas realizaciones, una proteína UL131 es una proteína UL131 de longitud completa (CMV UL131, por ejemplo, que es una proteína de 129 aminoácidos). En algunas realizaciones la proteína UL131 puede ser un fragmento UL131 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, 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 restos UL131 se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácido UL131 de longitud completa (CMV UL131 FL). Opcionalmente, un fragmento UL131 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 contiene una primera secuencia que codifica una primera proteína virus del herpes o un fragmento de la misma, y una secuencia que codifica una segunda proteína virus del herpes o un fragmento de la misma. En consecuencia, la descripción anterior de ciertas realizaciones preferidas, tales como las VRP de alfavirus, y los ARN de auto-replicación que contienen secuencias que codifican dos o más proteínas de CMV o fragmentos de las mismas, son ejemplares de la divulgación pero no limitan el alcance de la divulgación. Se apreciará que las secuencias que codifican proteínas de CMV en tales realizaciones preferidas, pueden ser reemplazadas con secuencias que codifican proteínas, tales como gH y gL o fragmentos de las mismas que son de 10 aminoácidos de longitud o más largas, desde otros virus del herpes, tales 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 una realización, 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 algunas realizaciones, 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 algunas realizaciones, las moléculas de ARN de auto-replicación o VRP se administran a un individuo para estimular una respuesta inmune. En tales realizaciones, las moléculas de ARN de auto-replicación o VRP típicamente están presentes en una composición que puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un adyuvante. Véase, *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. En algunas realizaciones una respuesta inmune se induce contra cada proteína de CMV suministrada. Una respuesta inmune mediada por la célula puede comprender una respuesta de célula T auxiliar (T_H), una respuesta de célula T citotóxica CD8+ (CTL) o ambas. En algunas realizaciones la respuesta inmune comprende una respuesta inmune humoral, y los anticuerpos son anticuerpos neutralizantes. Los anticuerpos neutralizantes bloquean la infección vírica de las células. CMV infecta las células epiteliales y también las células de fibroblasto. En algunas realizaciones la respuesta inmune reduce o previene la infección de ambos tipos celulares. Las respuestas de los anticuerpos neutralizantes pueden ser dependientes del complemento o independientes del complemento. En algunas realizaciones la respuesta del anticuerpo neutralizante es independiente del complemento. En algunas realizaciones la respuesta del anticuerpo neutralizante es neutralizante cruzada; 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 algunas realizaciones, 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 de auto-replicación a un individuo, típicamente un mamífero, incluyendo un humano. En algunas realizaciones la respuesta inmune inducida es 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 ruta de administración adecuada. Por ejemplo, una composición puede administrarse intramuscularmente, intra-peritonealmente, sub-cutáneamente, o trans-dérmicamente. Algunas realizaciones se administrarán a través de una ruta intra-mucosa tal como intra-oral, intra-nasal, intra-vaginal, e intra-rectal. Las composiciones pueden administrarse de conformidad con cualquier programa adecuado.

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

Ejemplo 1

Suministro de antígenos CMV individuales usando una plataforma VRP (Ejemplo de fondo)

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 y col. (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 y col. (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 electroporó en células de riñón de hámster bebe (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. El sangrado terminal fue tres semanas después de la segunda inmunización.

VRP gB, gH y gL monocistronicos

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 VPR 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 varios complejos multi-proteína 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 subgenómico (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 ctcgatgtacttccgaggaactgatgtg a **ATCGATGTACTTCCGAGGAACCTCACGTG**.

Se diseñó un sistema de vector de transporte para permitir la inserción de un GOI directamente aguas abajo de un SGP usando los sitios Sall-XbaI. Se modificó pcDNA 3.1 (-)C como sigue. 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**.

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

SGP S-X Not F Directo: 5'ATAAGAAT**GCGGCCG**CCTATAACTCTCTACGGCTAACC3'

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

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

- 10 SGP S-X Sac R Inverso: 5'TCC**CCGCGG**TGGGTGGGCGCGCCGTCTAG 3' (S SEC ID NO:_____).

Las regiones amplificadas ser agregaron en el vector pcDNA 3.1(-)C modificado para formar los vectores de transporte (pcDNA SV) entre los sitios apropiados (NotI-ClaI o ClaI-SacII). La inserción de NotI-SGP Sal-Xba-ClaI forma el casete 2 de pcDNA SV, la inserción de ClaI-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 ClaI (CCACTGTGATCG) porque el sitio ClaI 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**).

20 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-ClaI y digirió usando NotI y ClaI. 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-ClaI. El inserto NotI-ClaI se utilizó solamente un gen deseado en el montaje contuvo un sitio PmlI.

25 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 iniciadores para ClaI-SacII y digirió usando ClaI y SacII. El inserto resultante SGP—Sall—GOI—XbaI se ligó en el pVCR 2.1 modificado usando PmlI-SacII o ClaI-SacII.

30 La digestión de Sall-XbaI se utilizó para validar la construcción del 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

35 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.

40 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.

45 El experimento ensayó 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 MOI de 20 IU/célula; y una VRP que contiene el vector bicistrónico GFP(1)—SGPmCherry(2). Las células BHKV infectadas con VPR 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, las células infectadas con alfavirus conteniendo el vector bicistrónico GFP(1)—SGPmCherry(2) todas fueron amarillas, lo que indica una aproximadamente igual expresión 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

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

Complejos gH/gL y gH/gL/gO

10 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).

15 Los estudios de inmunofluorescencia se condujeron para evaluar la localización de gH y gL suministrados solos y cuando se suministraron usando un alfavirus policistrónico para buscar la relocalización de las proteínas cuando se co-expresan. La localización de gH no parece que cambie en presencia o ausencia de gL, o gL/gO. La localización de gL cambia en presencia de gH y gH/gO.

Finalmente, la asociación gH/gL se examinó a través de inmunoprecipitación. Se utilizó un anticuerpo gH comercial (Genway) para investigar a 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).

20 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

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 producida para VRP gB. (Ejemplo de fondo).

25 Este ejemplo demuestra la inducción de robustas respuestas inmunes a complejos formados mediante el suministro de VRP gH/gL policistrónicos o VRP gH/gL/gO comparado con las respuestas inmunes obtenidas usando el suministro de componentes individuales VRP o VRP de componente individual administrados en combinación o para respuestas producidas por VPR gB.

30 Los ratones se infectaron tres veces con VRP administrados con 3 semanas de separación (106IU 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.

35 El suero de ratones inmunizados con VRP gH FL tuvieron una baja actividad neutralizante independiente del complemento (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 gO- o coadministración de VRP gH-, gL-, y gO- a 106 IU/ratón/VRP) no mejoran la actividad neutralizante más allá de gH solo.

40 En contraste, el suero de ratones inmunizados con VRP gH/gL bicistrónico o VRP gH/gL/gO tricistrónico (1x10⁶ IU/ratón) demostró robustas respuestas neutralizantes. Además, las respuestas fueron similares en presencia y ausencia del complemento de cobaya, mostrando que las VPR 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.

50 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.

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 (Ejemplo de fondo)

Síntesis de ARN

El ADN de plásmido que codifica replicones de alfavirus (ver 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 positivo ser 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 auto-división.

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.

Después de la linearización del ADN de plásmido en corriente debajo de la ribozima HDV con una endonucleasa de restricción adecuada, los transcritos que se corrieron 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 Lípidas (LNP)

Se sintetizó 1,2-dilinoileloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DlinDMA) 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-fosfocholína (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(polietilenglicol)-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 de reserva de ~ 1µg/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 con 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 con 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 la solución el etanol/solución acuosa se dejó equilibrar a temperatura ambiente por 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 número de parte P-C1-100E-100-01N) de polietersulfona (PES) (con un corte de tamaño de poro de 100 kD y 20 cm₂ de área de superficie. Para los experimentos *in vitro* e *in vivo*, las formulaciones se diluyeron a la concentración de ARN requerida con 1X de PBS (de Teknova).

Tamaño de Partícula

El tamaño de partícula se midió usando un Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Worcestershire, UK) 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 del 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 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 al ARN sin encapsulara. El % de encapsulación de ARN se determinó como sigue: Encapsulación de ARN LNP (%) = [(Ft-Fi)/Ft] X 100, en donde Ft es la intensidad fluorescente de las LNP con la adición de triton X y Fi es la intensidad fluorescente de la solución LNP sin la adición del detergente. Estos valores (Ft y Fi) se obtuvieron después de la sustracción de la intensidad fluorescente en blanco (1X de tampón TE). La concentración del ARN encapsulado se obtuvo comparando Ft-Fi 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 y col. (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 de 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 virus y una señal empacada del virus Sindbis (PS) (ver Fig. 2 de Perri y col.). Los replicones se empacaron 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.

Estudios de Inmunogenicidad Murinos

Se inmunizaron grupos de 10 ratones hembra BALB/c con de 8-10 semanas de edad y pesando aproximadamente 20 g con 1×10^6 IU (VRP) o 1.0 μ g (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 μ l por sitio).

Ensayo de Micro-Neutralización

Se ensayaron 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).

Inmunogenicidad de VRP gH/gL y ARN formulado con LNP

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) de usaron para este experimento. A ratones BALB/c, 10 animales por grupo, se les dieron vacunaciones intramusculares bilaterales (50 μ l por pata) en los días 0, 21 y 42 con VRP que expresan gB (1×10^6 IU), VRP que expresan gH/gL (1×10^6 IU), VRP que expresan gHsol/gL (1×10^6 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

La clasificación y el porcentaje de ARN encapsulado en las formulaciones RV01(14) hechas 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 Zav (nm)	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

El 50 % de títulos neutralizantes 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)	μ g	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).

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 diferentes configuraciones 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. Concentraciones del 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
8822 (aislado clínico)		3427	2684

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

Tabla 6. Concentraciones del anticuerpo neutralizante

Replicón	Concentración post 1 ^a	Concentración post 2 ^a	Concentración post 3 ^a
VRP gH-SGP-gL modificada con pVCR C313 10 ⁶ IU	126	6.296	26.525
LNP A160 gH FL/gL 1 µg	347	9.848	42.319
LNP 2A Pentamérico A526 1 µg	179	12.210	80.000
LNP IRES Pentamérico A527 1 µg	1.510	51.200	130.000

El replicón ARN a base de VEE pentacistrónico que provocó 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 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 de recolectó tres semanas después de la segunda inmunización.

Replicón	50 % de título neutralizante
VRP A160 gH FL/gL 10 ⁶ IU	14.833
VRP IRES Pentamérico A527 10 ⁶ IU	51.200
LNP A160 gH FL/gL 0,01 µg	4.570
LNP A160 gH FL/gL 0,1 µg	9.415
LNP A160 gH FL/gL 1 µg	14.427
LNP IRES Pentamérico A527 0,01 µg	12.693
A527 Pentamérico IRES 0,1 µg LNP	10.309
A527 Pentamérico IRES 1 µg LNP	43.157

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/UL128/UL130/UL131pentameric 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.

Cepa HCMV	Suero de ratones inmunizados con ARN IRES pentamérico A527 en LNP		
	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

- 5 Para ver 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 del anticuerpo neutralizante. El suero se recolectó tres semanas después de la segunda inmunización	
Replicón	50 % de Concentración de neutralización
VRP A160 gH FL/gL 10 ⁶ IU	594
LNP A160 gH FL/gL 1 µg	141
LNP IRES Pentamérico A527 1 µg	4.416
CNE A160 gH FL/gL 1 µg	413
CNE IRES Pentamérico A527 1 µg	4.411

Ejemplo 7. Replicones que codifican proteínas VVZ

- 10 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.

- 15 Para preparar el ARN replicón, el plásmido que codifica el replicón se linearizó por digestión con PmeI, y el plásmido linearizado 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.

- 20 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 de tapa y se incubó por 2 horas 32 °C. Se añadió TURBO DNase (1 µl) y la mezcla se incubó por 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.

- 25 El ARN se tapó usando el Sistema de Sellado 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

- 35 Las células (células BHK-V) se sembraron en placas de 6 cavidades 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 Transferencia Western 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 cavidades, y se llevó a cabo la tinción intracelular usando mAbs de ratón disponibles en el mercado (intervalo de dilución 1:100 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 Transferencias Western usando anticuerpos de ratón disponibles en el mercado, 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 murinos

Se inmunizaron grupos de ocho ratones BALB/c hembra de 6-8 semanas de edad y con un peso de aproximadamente 20 g 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

20 Respuesta inmune a antígenos VVZ

Las muestras séricas se ensayaron para la presencia de anticuerpos para gB, por tinción intracelular de células

- MCR-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 los 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 teñidas intracelularmente. 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 dobles partiendo de 1:20 en medio de cultivo estándar, y se añadió a un volumen igual de suspensión VVZ en presencia de complemento de cobaya. 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 monocistrónico, gE/gL bicistrónico, y gH/gL bicistrónico contenían títulos robustos del anticuerpo neutralizante.

Tabla 11 Concentraciones de neutralización de suero combinado de ratones inmunizados con 7 µg de ARN							
Control (YFP)	gB	gE	gL	gE/gL	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 pre-inmune							

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.
- 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 AD169. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 154:125-70.
- 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.

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.

5 MocarSKI ES y Tan Courcelle C. 2001. Cytomegalovirus and their replication, p. 2629-73. In DM Knipe y PM Howley (ed.) *Fields Virology*, 4a edición, vol. 2. Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, PA.

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.

10 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.

15 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.

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.

20 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.

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.

25 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.

30 Hobom U, Brune W, Messerle M, Hahn G y Kosinowski UH. 2000. Fast screening procedures for random transposon libraries of cloned virus del herpes 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.*

35 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 fibroblastos, 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.

40 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.

Adler B, Scrivano L, Ruzsics 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.

45 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

CMVgB FL:

1 -

atggaaagccggatctggtgcctggtcgtgtgctgaacctgtgcatcgtgtgcctgggagc
cgccgtgagcagcagcagcaccagaggcaccagcgccacacacagccaccacagcagccaca
ccacctctgccgcccacagcagatccggcagcgtgtcccagagagtaccagcagccagacc
gtgtcccacggcgtgaacgagacaatctacaacaccacctgaagtacggcgacgtcgtggg
cgtgaataccaccaagtacctctacagagtgtgcagcatggcccagggcaccgacctgatca
gattcgagcgggaacatcgtgtgcaccagcatgaagcccataacgaggacctggacgagggc
atcatggtggtgtacaagagaaacatcgtggcccacaccttcaaagtgcgggtgtaccagaa
ggtgctgaccttccggcggagctacgcctacatccacaccacataacctgctgggcagcaaca
ccgagtacgtggccccctcccatgtgggagatccaccacatcaacagccacagccagtgtac
agcagctacagccgcgtgatcgccggcacagtgttcgtggcctaccaccgggacagctacga
gaacaagaccatgcagctgatgcccagcactacagcaacaccacagcaccagatacgtga
ccgtgaaggaccagtggcacagcagaggcagcacctggctgtaccgggagacatgcaacctg
aactgcatggtcaccatcaccaccgcccagaagcaagtaccttaccacttcttcgccacctc
caccggcgacgtggtggacatcagcccccttctacaacggcaccaaccggaacggcagctact
tcggcgagaacgcccagacaagtctctcatcttccccaaactacaccatcgtgtccgacttcggc
agaccaacagcgcctctggaaaccacagactggtggccttcttggaaacgggcccagacgct
gatcagctgggacatccaggacgagaagaacgtgacctgccagctgaccttctgggaggcct
ctgagagaaccatcagaagcgaggccgaggacagctaccacttcagcagcgccaagatgacc
gccaccttcttgagcaagaaacaggaagtgaacatgagcgcactccgccctggactgctgag
ggacgaggccatcaacaagctgcagcagatcttcaacaccagctacaaccagacctacgaga
agtatggcaatgtgtccgtgttcgagacaacaggcggcctggtggtgttctggcaggggcatc
aagcagaaaagcctggtggagctggaacggctcgccaaccggtccagcctgaacctgacca
caaccggaccaagcggagcaccgacggcaacaacgcaaccacacctgtccaacatggaaagcg
tgcacaacctggtgtacgcacagctgcagttcacctacgacaccttgccgggctacatcaac
agagccctggcccagatcgccgaggcttggtgctggaccagcggcggacctggaagtgtt
caaagagctgtccaagatcaaccccagcgccatcctgagcgccatctacaacaagcctatcg
ccgccagattcatgggagcgtgctgggacctggccagctgctgaccatcaaccagaccagc
gtgaagggtgctgcgggacatgaacgtgaaagagagcccaggccgctgctactccagacctgt
ggtcatcttcaacttcgccaacagctcctacgtgcagtacggccagctgggagaggacaacg
agatcctgctggggaaccaccggaccgaggaatgccagctgccagcctgaagatctttatc
gccggcaacagcgccctacgagtatgtggactacctgttcaagcggatgatcgacctgagcag
catctccaccgtggacagcatgatcgccctggacatcgacccccctggaaaacaccgacttcc
gggtgctggaactgtacagccagaaagagctgcggagcagcaacgtgttcgacctggaagag
atcatgcgggagttcaacagctacaagcagcgctgaaatacgtggaggacaaggtggtgga
ccccctgcctccttacctgaagggcttgacgacctgatgagcggactgggagctgcggaa
aagccgtgggagtggtccattggagctgtgggaggagctgtggcctctgtcgtggaaggcgtc
gccaccttctgaagaaccccttcgggcgcttcaccatcatcctggtggccattgccgtcgt
gatcatcacctacctgatctacaccggcagcggagactgtgtaccagccccctgcagaacc
tgttccccctacctggtgtccgcccagatggcaccacagtgaccagcggctccaccaaggatacc
agcctgcaggccccaccagctacgaagagagcgtgtacaacagcggcagaaagggccctgg
ccctcccagctctgatgccagcacagccgccccctccctacaccaacgagcaggcctaccaga
tgctgctggccctggctagactggatgccgagcagagggcccagcagaacggcaccgacagc
ctggatggcagaaccggcaccaggaagaaggccagaagcccaacctgctggaccggctgcg
gcaccggaagaacggctaccggcacctgaaggacagcgcagaggaagagaacgtctgataa

- 2727

CMV gB FL

MESRIWCLVVCVNLICIVCLGAAVSSSTRGTSATHSHHSHTTSAAHRSRSGSVSQRTSSQT
VSHGVNETIYNTTLKYGDVVGVTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDEG
IMVVKRNIVAHTFKVRVYQKVLTFRRSYAYIHHTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINSHSQCY
SSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKDQWHSRGSTWLYRETCNL
NCMVTITTARSKYPYHFFATSTGDVVDISPFYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYTIVSDFG

RPNSALETHRLVAFLE RADSVISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMT
ATFLSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGGLVVFWQGI
KQKSLVELERLANRSSLNLTHNRTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTLRGYIN
RALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINPSAILSATYKNKPIAARFMGDVLGLASCVTINQTS
VKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSYVQYQQLGEDNEILLGNHRTEECQLPSLKIFI
AGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSISTVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEE
IMREFNSYKQRVKYVEDKVVDPLPPYLKGLDDLMSGGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGV
ATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYLIYTRQRRRLCTQPLQNLFPYLV SADGTTVTSGSTKDT
SLQAPPSYEE SVYNSGRKGP GPSSDASTAAPPYTNEQAYQMLLALARLDAEQRAQQNGTDS
LDGRTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSDEEENV - -

CMV gB sol 750:

1-
atggaaagccggatctggtgcttggtgctgctgaacctgtgcatcgtgtgctgctgggagc
cgccgtgagcagcagcagcaccagaggcaccagcgccacacacagccaccacagcagccaca
ccacctctgccgcccacagcagatccggcagcgtgtcccagagagtgaccagcagccagacc
gtgtcccacggcgtgaacgagacaatctacaacaccaccctgaagtacggcgacgtcgtggg
cgtgaataccaccaagtaccctacagagtgtgacgcatggcccagggcaccgacctgatca
gattcgagcggaaacatcgtgtgacccagcatgaagcccatcaacgaggacctggacgagggc
atcatggtggtgtacaagagaaacatcgtggcccacaccttcaaagtgcgggtgtaccagaa
ggtgctgaccttccggcgagctacgcctacatccacaccacatacctgctgggcagcaaca
ccgagtacgtggccctcccatgtgggagatccaccacatcaacagccacagccagtgtctac
agcagctacagccgcgtgatcgccggcacagtgttcgtggcctaccaccgggacagctacga
gaacaagaccatgcagctgatgcccagcagactacagcaacacccacagcaccagatacgtga
ccgtgaaggaccagtggcacagcagaggcagcacctggctgtaccgggagacatgcaacctg
aactgcatggtcaccatcaccaccgcccagaagcaagtacccttaccacttcttcgccacctc
caccggcgacgtggtggacatcagcccttctacaacggcaccaaccggaacgccagctact
tcggcgagaacgccgacaagtcttctcatcttccccaaactacaccatcgtgtccgacttcggc
agaccaacagcgctctggaaacccacagactggtggccttcttggaaacgggcccagacagcgt
gatcagctgggacatccaggacgagaagaacgtgacctgccagctgaccttctgggaggcct
ctgagagaaccatcagaagcgaggccgaggacagctaccacttcagcagcgccaagatgacc
gccaccttcttgagcaagaaacaggaagtgaacatgagcgactccgccctggactgctgtgag
ggacgaggccatcaacaagctgcagcagatcttcaacaccagctacaaccagacctacgaga
agtatggcaatgtgtccgtgttcgagacaacaggcgccctggtggtgttctggcagggcatc
aagcagaaaagcctgggtggagctggaacggctcgccaaccggtccagcctgaacctgacca
caaccggaccaagcggagcaccgacggcaacaacgcaaccacacctgtccaacatggaaagcg
tgcacaacctggtgtacgcacagctgcagttcacctacgacaccttgccgggctacatcaac
agagccctggcccagatcgccgaggcttggtgctggaccagcgccgagacctggaagtgtt
caaagagctgtccaagatcaacccagcgccatcctgagcgccatctacaacaagcctatcg
ccgccagattcatgggagcgtgctgggcctggccagctgctgtgacctcaaccagaccagc
gtgaaggtgctgcgggacatgaacgtgaaagagagcccaggccgctgctactccagacctgt
ggtcatcttcaacttcgccaacagctcctacgtgcagtacggccagctgggagaggacaacg
agatcctgctggggaaccaccggaccgaggaatgccagctgccagcctgaagatctttatc
gccggcaacagcgccctacgagtatgtggactacctgttcaagcggatgatcgacctgagcag
catctccaccgtggacagcatgatcgccctggacatcgacccctggaaaacaccgacttcc
gggtgctggaactgtacagccagaaagagctgcggagcagcaacgtgttcgacctggaagag
atcatgcgggagttcaacagctacaagcagcgctgaaatacgtggaggacaaggtggtgga
ccccctgcctccttacctgaaggccctggacgacctgatgagcggactgggagcgtgccggaa
aagccgtgggagtggtccattggagctgtgggagcgtgtggcctctgtcgtggaaggcgtc
gccaccttctgaagaactgataa - 2256

Cmv gB sol 750

MESR̃IWCLVVCVNLCIVCLGAAVSSSSSTRGTSATHSHSSHTTSAAHSRSGSVSQRVTSSQT
VSHGVNETIYNTTLKYGDVVGVNNTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDEG
IMVVYKRNIVAHTFKVRVYQKVLTFRRSYAYIHTTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINSHSQCY
SSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKDQWHSRGSTWLYRETCNL
NCMVTITTARSKYPYHFFATSTGDVVDISPFYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYTIVSDFG
RPNSALETHRLVAFLE RADSVISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMT

ATFLSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGGLVVFWQGI
KQKSLVELERLANRSSNLNTHNRTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTLRGYIN
RALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINPSAILSAIYNKPPIAARFMGDVLGLASCVTINQTS
VKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSYVQYGQLGEDNEILLGNHRTEECQLPSLKIFI
AGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSI STVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEE
IMREFNSYKQRVKYVEDKVVDPLPPYLKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGV
ATFLKN - -

CMV gB sol 692:

1 -

atggaaagccg gatctggtgcctggtcgtgtgcgtgaacctgtgcatcgtgtgcctgggagc
cgccgtgagcagcagcagcaccagaggcaccagcgccacacacagccaccacagcagccaca
ccacctctgccgcccacagcagatccggcagcgtgtcccagagagt gaccagcagccagacc
gtgtcccacggcgtgaacgagacaatctacaacaccaccctgaagtacggcgacgtcgtggg
cgtgaataccaccaagtaccctacagagtgtgacgcatggcccagggcaccgacctgatca
gattcgagcggaaacatcgtgtgcaccagcatgaagcccatcaacgaggacctggacgagggc
atcatgggtggtgtacaagagaaacatcgtggcccacaccttcaaagtgcgggtgtaccagaa
ggtgctgaccttccggcgagctacgcctacatccacaccacataacctgctgggcagcaaca
ccgagtacgtggccccctcccatgtgggagatccaccacatcaacagccacagccagtgctac
agcagctacagccgcgtgatcgccggcacagtgttcgtggcctaccaccgggacagctacga
gaacaagaccatgcagctgatgcccgacgactacagcaacacccacagcaccagatacgtga
ccgtgaaggaccagtggcacagcagaggcagcacctggctgtaccgggagacatgcaacctg
aactgcatggtcaccatcaccaccgcccagaagcaagtacccttaccacttcttcgccacctc
caccggcgacgtggtggacatcagcccccttctacaacggcaccaaccggaacgccagctact
tcggcgagaacgccgacaagttcttcatcttccccaaactacaccatcgtgtccgacttccggc
agaccaacagcgctctggaaacccacagactggtggccttcttggaacgggcccagacagcgt
gatcagctgggacatccaggacgagaagaacgtgacctgccagctgaccttctgggaggcct
ctgagagaaccatcagaagcgaggccgaggacagctaccacttcagcagcgccaagatgacc
gccaccttcttgagcaagaaacaggaagtgaacatgagcgactccgccctggactgcgtgag
ggacgaggccatcaacaagctgcagcagatcttcaacaccagctacaaccagacctacgaga
agtatggcaatgtgtccgtgttcgagacaacaggcggcctggtggtgttctggcagggcatc
aagcagaaaagcctgggtggagctggaacggctcgccaaccgggtccagcctgaacctgacca
caaccggaccaagcggagcaccgacggcaacaacgcaaccacctgtccaacatggaaagcg
tgcaaacctgggtgtacgcacagctgcagttcacctacgacacctgcggggctacatcaac
agagccctggcccagatcgccgaggcttgggtgcgtggaccagcgggcgaccctggaagtgtt
caaagagctgtccaagatcaacccagcgccatcctgagcgccatctacaacaagcctatcg
ccgccagattcatgggagcgtgctgggcctggccagctgcgtgaccatcaaccagaccagc
gtgaaggtgctgcgggacatgaacgtgaaagagagcccaggccgctgctactccagacctgt
ggtcatcttcaacttcgccaacagctcctacgtgcagtacggccagctgggagaggacaacg
agatcctgctggggaaccaccggaccgaggaatgccagctgccagcctgaagatctttatc
gccggcaacagcgccctacgagtatgtggactacctgttcaagcggatgatcgacctgagcag
catctccaccgtggacagcatgatcgccctggacatcgacccctggaaaacaccgacttcc
gggtgctggaactgtacagccagaaagagctgcggagcagcaacgtgttcgacctggaagag
atcatgcgggaggttcaacagctacaagcagtgataa - 2082

MESRIWCLVVCVNLICIVCLGAUVSSSSSTRGTSATHSHHSSHTTSAHRSRSGSVSQRTVSSHGVNETIYNTT
 LKYGDVVGVTNTTKYPYRVCSMAQGTDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDEGIMVVYKRNIVAHTFKVRVYQKVLTFR
 RSYAYIHTTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINSHSQCYSSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTR
 YVTVKDQWHSRGSTWLYRETCNLNCMVITITARSKYPYHFFATSTGDVVDISPFYNGTNRNASYFGENADKFFIF
 PNYTIVSDFGRPNSALETHRLVAFLERADSVISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMTATF
 LSKKQEVNMSDSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKEYGNVSVFETTGGGLVVFVWQGIKQKSLVELERLANRSS
 LNLTHNRTKRSTDGNNATHLSNMESVHNLVYAQLQFTYDTLRGYINRALAQIAEAWCVDQRRRTLEVFKELSKINP
 SAILSAIYNKPIAARFMGDVLGLASCVTINQTSVKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSYVQYGQLGEDNE
 ILLGNHRTEECQLPSLKIFIAGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSISTVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSS
 NVFDLEEIMREFNSYKQ—

CMV gH FL:

1-
 atgaggcctggcctgccctcctacctgatcatcctggcctgtgctgctcagccacctgctgtccagcagatac
 ggcgcgcgaggcctgagcgagccctggacaaggctttccacctgctgctgaacacctacggcagacccatccgg
 tttctgcgggagaacaccacccagtgacactacaacagcagcctgcggaacagcaccgtcgtgagagagaacgcc
 atcagcttcaactttttccagagctacaaccagtactacgtgttccacatgccagatgctgtttgccggccct
 ctggccgagcagttcctgaaccaggtggacctgaccgagacactggaaagataccagcagcggctgaatacctac
 gccctggtgtccaaggacctggccagctaccggtcctttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgag
 cagcctaccacgtgccccctcccatcgacctgagcatccccacgtgtggatgcctccccagaccacccctcac
 ggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagacccacttcaaccagacctgcatcctgttcgacggc
 cagcagctgctgtttagcaccgtgacccccctgctgcaccagggttctacctgatcgacgagctgagatacgtg
 aagatcacctgacggaggatttcttcgtgggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttc
 ggccacctgcccagagtgtgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcac
 gagctgctggtgctggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggaccccgacttccctggacgcc
 gccctggacttcaactacctggacctgagcgccctgctgagaacagcttccacagatacgccgtggacgtgctg
 aagtcggacggtgccagatgctcgatcggcggacctggagatggccttcgcctatgccctcgccctgttcgcc
 gctgccagacaggaagaggctggcgcccagggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcccctgctgcag
 atccaggaattcatgatcacctgctgagccagacccccctagaaccacccctgctgctgtacccacagccgtg
 gatctggccaagagggccctgtggaccccccaaccagatcacccagatcacaagcctcgtgcggctcgtgtacatc
 ctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggccctgagacagatcgccgacttcgccctgaagctg
 cacaagacccatctggccagctttctgagcgcttcgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctggtccac
 agcatgctggtgcataccaccgagcggcgaggagatcttcacgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctg
 tcccactttaccagctgctggccccacccctcaccacgagtacctgagcgacctgtacacccctgcagcagcagc
 ggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgctgtacagtgcctgcc
 gccctgtccatcctgtccaccatgcagcccagcaccctggaaaccttccccgacctgttctgctgccccctgggc
 gagagctttagcgccctgacctgtccgagcacgtgtcctacatcgtgaccaatcagtaacctgatcaagggcatc
 agtaccctgtgtccaccacagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagccagaccaagtgcgag
 ctgaccgggaacatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgctttctgt
 cagtctgccctgctggaatacgacgatacccagggtgctgatcaacatcatgtacatgcacgacagcagcagctg
 ctgttcgccctggacccctacaacgaggtggtggtgtccagccccggacccactacctgatgctgctgaagaac
 ggcaccgtgctggaagtgaccgacgtggtggtggacgccaccgacagcagactgctgatgatgacgctgtacgcc
 ctgagcgccatcatcggcacatctacctgctgtaccggatgctgaaaacctgctgataa - 2232

Cmv gH FL;

MRPGLPSYLIILAVCLFSHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNTYGRPIRFLRENTTQCTYN
 SSLRNSTVVRENAISFNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRLNT
 YALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPIIDLSIPHVWMPPTTPHGWTESHTTSGL
 HRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLIDELRYVKITLTEDFFVVTVSIDDDTPMLL
 IFGHLPRVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLDLS
 ALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAA
 LLQIQEFMITCLSQTPPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHL
 IPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAFARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCS
 LAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLTPCSSSGRRDHSLERLTRLFPDATVPATVPAALSILSTM
 QPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIITQTD
 QTKCELTRNMHTTHSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDDVLFALDPY
 NEVVVSSPRTHYLMLLKNGTVLEVTDVVVDATDSRLLMMSVYALSAIIGIYLLYRMLKTC - -

CMV gH sol:

1 -

atgaggcctggcctgccctcctacctgatcatcctggccgtgtgcctgttcagccacctgct
gtccagcagatacggcgccgaggccgtgagcgagccctggacaaggctttccacctgctgc
tgaacacctacggcagacccatccggtttctgcgggagaacaccaccagtgccacctacaac
agcagcctgcggaacagcaccgtcgtgagagagaacgccatcagcttcaactttttccagag
ctacaaccagtactacgtgttccacatgccagatgcctgtttgccggccctctggccgagc
agttcctgaaccaggtggacctgaccgagacactggaaagataccagcagcggctgaatacc
tacgccctggtgtccaaggacctggccagctaccggtcctttagccagcagctcaaggctca
ggatagcctcggcgagcagcctaccaccgtgccccctcccatcgacctgagcatccccacg
tgtggatgcctccccagaccaccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctg
cacagacccccacttcaaccagacctgcacctgttcgacggccacgacctgctgtttagcac
cgtgacccccctgcctgcaccagggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatca

ccctgaccgaggattttcttcgtggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgctg
atcttcggccacctgccagagtgtgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcct
gcggcagaccgagaagcacgagctgctggtgctggtcaagaaggaccagctgaaccggcact
cctacctgaaggacccccgacttctggacgcgccttggaacttcaactacctggacctgagc
gccctgctgagaaacagcttccacagatacgcctggacctgctgaagtcgggacgggtgcca
gatgctcgatcggcggacctggagatggccttcgcctatgccctcgccctgttcgcccgtg
ccagacaggaagaggctggcgcccaggtgtcagtgccagagccctggatagacaggccgcc
ctgctgcagatccaggaattcatgatcacctgcctgagccagacccccctagaaccacct
gctgctgtacccccacagccgtggatctggccaagagggccctgtggaccccccaaccagatca
ccgacatcacaagcctcgtgcggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcacctg
atccccagtgggccctgagacagatcgccgacttcgcctgaagctgcacaagaccatct
ggccagctttctgagcgcttcgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctggtccaca
gcatgctggtgcataccaccgagcggcgggagatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagc
ctggccgagctgtcccactttaccagctgctggcccaccctcaccacgagtacctgagcga
cctgtacacccccctgcagcagcagcggcgagacgggaccacagcctggaacggctgaccagac
tgttccccgatgccaccgtgcctgctacagtgcctgccgcctgtccatcctgtccaccatg
cagcccagcacccctggaaaccttccccgacctgttctgcctgcccctgggcgagagctttag
cgccctgaccgtgtccgagcagctgtcctacatcgtgaccaatcagtacctgatcaagggca
tcagctaccccgctgtccaccacagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagc
cagaccaagtgcgagctgacccggaacatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaa
catcagcctggaaaactgcgcttttctgtcagctctgcctgctggaatacgacgatacccagg
gcgtgatcaacatcatgtacatgcacgacagcagcagcgtgctgttcgcccctggacccctac
aacgaggtggtggtgtccagccccggaccactacctgatgctgctgaagaacggcacctg
gctggaagtgaccgacgtggtggtggacgccaccgactgataa - 2151

CMV gH sol;

MRPGLPSYLIILAVCLFSHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNTYGRPIRFLRENTTQCTYN
SSLRNSTVVRENAISFNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRLNT
YALVSKDLASYSRFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPIDLSIPHVWMPQPOTTPHGWTESHTTSG
HRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLIDELRYVKITLTEDFFVVTVSIDDDTPMLL
IFGHLPRVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLDLS
ALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAA
LLQIQEFMITCLSQTTPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHL
IPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAFARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCS
LAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLTPCSSSGRRDHSLERLTRLFPDATVPATVPAALSILSTM
QPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIITQTD
QTKCELTRNMHTTHSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHDSDDVLFALDPY
NEVVVSSPRTHYLMLLKNGTVLEVTDVVVDATD - -

CMV gL fl:

5

1 -

atgtgcagaaggccccgactgcggttcagcttcagccctggaccctgatcctgctgtggtg
ctgcctgctgctgcctatcgtgtcctctgcccgcctgtctgtggccccctacagccgcccaga
aggtgccagccgagtgccccgagctgaccagaagatgcctgctgggcgaggtgttcgagggc
gacaagtacgagagctggctgcggtccctggtcaacgtgaccggcagagatggccccctgag
ccagctgatccggtacagaccctgacccccgagggccccaatagcgtgctgctggacgagg
ccttcctggataccctggccctgctgtacaacaacccccgaccagctgagagccctgctgacc
ctgctgtccagcgacaccgccccccagatggatgaccgtgatgcggggctacagcgagtgtgg
agatggcagccctgccgtgtacacctgctggacgacctgtgcagaggctacgacctgacca
gactgagctacggccggtccatcttcacagagcacgtgctgggcttcgagctggtgcccccc
agcctgttcaacgtgggtgggtggccatccggaacgagggccaccagaaccaacagagccgtgcg
gctgcctgtgtctacagccgctgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtacaacg
ccgtgaaagagttctgcctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggacaag
tactacgccggcctgccccagagctgaagcagaccagagtgaaacctgcccccccacagcag
atatggccctcaggccgtggacgccagatgataa - 840

CMV gL FL;

MCRRPDCGFSFSPGPVILLWCCLLLPIVSSAAVSVAPTAAEKVPAECPELTRRCLLGEVFEG
DKYESWLRPLVNVTRDGPLSQLIRYRPVTPEAANSVLLDEAFDLTLALLYNNPDQLRALLT
LLSSDTAPRWMTVMRGYSEC GDGSPAVYTCVDDLRCGYDLTRL SYGRSIFTEHVLGFELVPP
SLFNVVVAIRNEATR TNRAVRLPVSTAA APEGITLFYGLYNVKEFCLRHQLDPPLLRHLDK
YYAGLPPELKQTRVNLPAHSRYGPQAVDAR - -

CMV gM FL:

1 -

atggccccccagccacgtggacaaagtgaacacccggacttggagcgccagcatcgtgttcat
ggtgctgaccttcgtgaacgtgtccgtgcacctgggtgctgtccaacttccccacctgggct
accctgcggtgtactaccacgtgggtggacttcgagcggctgaacatgagcgcctacaacgtg
atgcacctgcacacccccatgctgtttctggacagcgtgcagctcgtgtgctacgccgtgtt
catgcagctgggtgtttctggccgtgacctctactacctcgtgtgctggatcaagatcagca
tgcggaaggacaagggcatgagcctgaaccagagcaccgggacatcagctacatggggcgac
agcctgaccgccttcctgttcatcctgagcatggacaccttcagctgttcaccctgacct
gagcttcgggtgcccagcatgatcgcccttcctatggccgcccgtgcactttttctgtctgacca
tcttcaacgtgtccatgggtcaccagtagcgggtcctacaagcggagcctgttcttcttctcc
cggctgcaccccaagctgaagggcaccgtgcagttccggacctgatcgtgaacctgggtgga
gggtggccctgggcttcaataccacgtgggtggctatggccctgtgctacggcttcggcaaca
acttcttcgtgcggaaccggccataggtgctggccgtgttcgtgggtgtacgccatcatcagc
atcatctactttctgctgatcgaggccgtgttcttccagtagctgaaggtgcagttcggcta
ccatctgggcgcctttttcggcctgtgcgccctgatctaccccatcgtgcagtagcacacct
tcctgagcaacgagtaccggaccggcatcagctgggtccttcggaatgctgttcttcatctgg
gccatgttcaccacctgcagagccgtgcggtacttcagaggcagaggcagcggctccgtgaa
gtaccaggccctggccacagcctctggcgaagaggtggccgccctgagccaccacgacagcc
tggaagcagacggctgcgggaggaagaggacgacgacgacgaggacttcgaggacgcctga
taa - 1119

5

CMV gM FL;

MAPSHVDKVNTRTWSASIVFMVLTFVNVSVHLVLSNFPHLGYPCVYYHVVDFERLNMSAYNV
MHLHTPMLFLDSVQLVCYAVFMQLVFLAVTIYYLVCWIKISMRKDKGMSLNQSTRDISYMGD
SLTAFLFILSMDTFQLFTLTMSFRLPSMIAFMAAVHFFCLTIFNVSMVTQYRSYKRS�FFFS
RLHPKLKGTVQFRTLIVNLVEVALGFNTTVVAMALCYGFGNNFFVRTGHMVLA VFVYAIIS
IIYFLLIEAVFFQYVKVQFGYHLGAFFGLCGLIYPIVQYDTFLSNEYRTGISWSFGMLFFIW
AMFTTCRAVRYFRGRGSGSVKYQALATASGEEVAALSHHDSLESRRLLREEEDDDDDDEFEDA -

-

CMV gN FL:

1 -

atggaatggaacaccctgggtcctgggcctgctgggtgctgtctgtcgtggccagcagcaacaa
cacatccacagccagcacccttagacctagcagcagcaccacgcccagcactaccgtgaagg
ctaccaccgtggccaccacaagcaccaccactgctaccagcaccagctccaccacctctgcc
aagcctggctctaccacacacgaccccaacgtgatgaggccccacgcccacaacgacttcta
caacgctcactgcaccagccacatgtacgagctgtccctgagcagctttgcccgcctgggtgga
ccatgctgaacgcccctgatcctgatgggcgccttctgcatcgtgctgcggcactgctgcttc
cagaacttcaccgcccaccaccaccaagggtactgataa - 411

CMV gN FL;

MEWNTLVGLLVLSVVASNNNTSTASTPRPSSSTHASTTVKATTVATTSTTTATSTSSTTSA
KPGSTTHDPNVMRPHAHNDFYNAHCTSHMYELSLSSFAAWWTMLNALILMGAFClVLRHCCF
QNFTATTTKGY - -

CMV gO FL:

1 -

atgggcaagaaagaaatgatcatgggtcaagggtcatccccaagatcatgctgctgattagcat
cacctttctgctgctgtccctgatcaactgcaacgtgctgggtcaacagccggggcaccagaa
gatcctggccctacaccgtgctgtcctaccggggcaaagagatcctgaagaagcagaaagag
5 gacatcctgaagcggctgatgagcaccagcagcgacggctaccgggtcctgatgtacccag

ccagcagaaattccacgccatcgtgatcagcatggacaagtccccccaggactacatcctgg
ccggaccatccggaacgacagcatcaccacatgtgggttcgacttctacagcaccagctg
cggaagcccgccaaatacgtgtacagcgagtacaaccacaccgcccacaagatcacctgag
gcctcccccttgtggcaccgtgcccagcatgaactgcctgagcgagatgctgaacgtgtcca
agcggaaacgacaccggcgagaagggtgcggaacttcaccaccttcaaccccatgttcttc
aacgtgccccgggtggaacaccaagctgtacatcggcagcaacaaagtgaacgtggacagcca
gaccatctactttctgggcctgaccgcccctgctgctgagatacggccagcggaaactgcacc
ggctccttctacctgggtcaacgccatgagccggaacctgttcgggtgcccaggtacatcaac
ggcaccaagctgaagaacaccatgcggaagctgaagcgggaagcaggccctgggtcaaagagca
gccccagaagaagaacaagaagtcccagagcaccaccacccccctacctgagctacaccacct
ccaccgccttcaacgtgaccaccaacgtgacctacagcgccacagccgcccgtgaccagagt
gccacaagcaccaccggctaccggcccgcagcaactttatgaagtccatcatggccacca
gctgagagatctggccacctgggtgtacaccacctgcggtacagaaacgagcccttctgca
agcccgaccggaacagaaccgcccgtgagcgagttcatgaagaatacccacgtgctgatcaga
aacgagacaccctacaccatctacggcaccctggacatgagcagcctgtactacaacgagac
aatgagcgtggagaacgagacagccagcgacaacaacgaaaccacccccacctccccagca
cccgggtccagcggaccttcacgacccccctgtgggactacctggacagcctgctgttccctg
gacaagatccggaacttcagcctgcagctgcccgcctacggcaatctgacccccctgagca
cagaaggggccccaacctgagcaccctgaacagcctgtgggtggtagccagtgataa -
1422

CMV gO FL;

MGKKEMIMVKGIPKIMLLISITFLLSLINCNVLVNSRGTRRSWPYTVLSYRGKEILKKQKE
DILKRLMSTSSDGYRFLMYPSSQKFHAIVISMDKFPQDYILAGPIRNDISITHMWFDYFSTQL
RKPAKYVYSEYNHTAHKITLRPPPCGTVPSMNCLSEMLNVSKRNDTGEKGCNFTTFNPMFF
NVPRWNTKLYIGSNKVNVDSTIYFLGLTALLLRYAQRNCTRSFYLVNAMSRNLFRVPKYIN
GTKLKNTMRKLKRKQALVKEQPQKKNKKSQSTTTPYLSYTTSTAFNVTTNVTYSATAAVTRV
ATSTTGYPDSNFMKSIMATQLRDLATWVYTTLLRYRNEPFCKPDRNRTAVSEFMKNTHVLIR
NETPYTIYGTLDMSLYNETMSVENETASDNNETTPTSPSTRFQRTFIDPLWDYLDLFL
DKIRNFSLQLPAYGNLTPPEHRAANLSTLNSLWWSQ - -

CMV UL128 FL:

1 -

atgagccccaaggacctgaccccccttcctgacaaccctgtggctgctcctgggccatagcag
agtgcctagagtgcgggcccaggaatgctgcgagttcatcaacgtgaaccacccccccgagc
ggtgctacgacttcaagatgtgcaaccgggttcaccgtggccctgagatgccccgacggcgaa
gtgtgctacagccccgagaaaaaccgcccagatccggggcatcgtgaccaccatgaccacag
cctgacccggcaggtggtgcacaacaagctgaccagctgcaactacaacccccctgtacctgg
aagccgacggccggatcagatgcggcaaagtgaacgacaaggcccagtagctgtgggagcc
gccggaagcgtgccctaccgggtgatcaacctggaatacagacaagatcacccggatcgtggg
cctggaccagtagctggaaagcgtgaagaagcacaagcggctggacgtgtgcagagccaaga
tgggctacatgctgcagtgataa - 519

CMV UL128 FL;

MSPKDLTPFLTTLWLLLGHRSRVPVRRAEECCFINVNHPPERCYDFKMCNRFTVALRCPDGE
VCYSPEKTAEIRGIVTTMTHTSLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLEADGRIRCGKVNDKAQYLLGA
AGSVPYRWINLEYDKITRIVGLDQYLESVKKHKRLDVCRAKMGYMLQ--

CMV UL130 FL:

1 -

atgctgcggctgctgctgagacaccacttccactgcctgctgctgtgtgcccgtgtgggcccac
cccttgtctggccagcccttggagcaccctgaccgccaaccagaaccctagcccccttgggt
ccaagctgacctacagcaagccccacgacgcgcgccaccttctactgcccccttctgtacccc
agccctcccagaagccccctgcagttcagcggcttccagagagtgctccaccggccctgagtg
ccggaacgagacactgtacctgctgtacaaccgggagggccagacactgggtggagcggagca
gcacctgggtgaaaaaagtgatctggtatctgagcggccggaaccagaccatcctgcagcgg
atgcccagaaccgcccagcaagcccagcgcggaacgtgcagatcagcgtggaggacgcca
aatcttcggcgcccacatgggtgcccgaacgagaccaagctgctgagattcgtgggtcaacgacg
gcaccagatatcagatgtgcgtgatgaagctggaaagctgggcccacgtgttccgggactac
tccgtgagcttccaggtccggctgaccttcaccgaggccaacaaccagacctacaccttctg
caccaccccccaacctgatcgtgtgataa - 648

CMV UL130 FL;

MLRLLLRHHFHCLLLCAVWATPCLASPWSTLTANQNPSPPWSKLTYSKPHDAATFYCPFLYP
SPPRSPLQFSGFQRVSTGPECRNETLYLLYNREGQTLVERSSTWVKKVIWYLSGRNQITILQR
MPRTASKPSDGNVQISVEDAKIFGAHMPKQTKLLRFVNDGTRYQMCVMKLESWAHVFRDY
SVSFQVRLTFTEANNQTYTFCTHPNLIV--

CMV UL131 FL:

1 -

atgcggctgtgcagagtgtggctgtccgtgtgcctgtgtgcccgtgggtgctgggcccagtgcca
gagagagacagccgagaagaacgactactaccgggtgccccactactgggatgcctgcagca
gagccctgcccagaccagaccgggtacaaatacgtggagcagctcgtggacctgacctgaac
taccactacgacgccagccacggcctggacaacttcgacgtgctgaagcggatcaacgtgac
cgaggtgtccctgctgatcagcgacttccggcggcagaaacagaagaggcggcaccaacaagc
ggaccaccttcaacgcgcgtgggtctctggtccctcagccagatccctggaattcagcgtg
cggctgttcgccaactgataa - 393

CMV UL131 FL;

MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKNDYYRVPHYWDACSRALPDQTRYKYVEQLVDLTIN
YHYDASHGLDNFDVLKRINVTEVSLDISDFRRQNRGGTNKRRTFNAAGSLAPHARSLEFSV
RLFAN--

Secuencia de nucleótidos de EMCV IRES;

aacggttactggccgaagccgcttgggaataaggccggtgtgcggtttgtctatatgttattttc
caccatattgccgtcttttggcaatgtgagggcccgaaacctggccctgtcttcttgacga
gcattcctaggggtctttccctctcgccaaaggaatgcaaggtctgttgaatgtcgtgaag
gaagcagttcctctggaagcttcttgaagacaaacaacgtctgtagcgaccctttgcaggca
gcggaacccccacctggcgacaggtgctctcgggccaaaagccacgtgtataagatacac
ctgcaaaggcggcacacccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaa
tggctctcctcaagcgtattcaacaaggggctgaaggatgccagaaggtacccattgtat
gggatctgatctggggcctcggtgcacatgctttacatgtgttttagtcgaggttaaaaaaac
gtctaggccccccgaaccacggggacgtggttttctttgaaaaacacgataat

Secuencia de nucleótidos EV71 IRES;

gtacctttgtacgcctgtttttataccccctccctgattttgcaacttagaagcaacgc
aaaccagatcaatagtaggtgtgacataccagtcgcacatcttgatcaagcacttctgtatccc
cggaccgagtatcaatagactgtgcacacgggttgaaggagaaaaacgtccgttaccgggctaa
ctacttcgagaagcctagtaacgccattgaagttgcagagtggttcgctcagcactcccccc
gtgtagatcagggtcgatgagtcaccgcattccccacggggcgaccgtggcggtggctgcgttg
gcggcctgcctatggggtaacccataggacgctctaatacggacatggcgtgaagagtctat
tgagctagttagtagtcctccggccccctgaatgcgggctaatacctaactgcggagcacatacc
cttaatccaaagggcagtggtgcgtaacgggcaactctgcagcggaaccgactactttgggt
gtccgtgtttctttttattcttgtattggctgcttatggtgacaattaaagaattgttacca
tatagctattggattggccatccagtggtcaaacagagctattgtatatctctttgttggtt
cacacctctcactcttgaaacggttacacacccctcaattacattatactgctgaacacgaagc
g

Promotor subgenómico VEE

5'-CTCTCTACGGCTAACCTGAATGGA-3'

vector gH sol-SGP gL modificado por pVCR

5

cgcgtcgggtacaattaataacataaccttatgtatcatacacatacagatttaggtgacacta
 tagatgggcgccgcagatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcac
 gttgacatcgaggaagacagccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttga
 ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcgttttcgcacatctgg
 cttcaaaaactgatcgaaacggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcg
 cccgcccgcagaatgtattctaagcacaagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcgga
 agatccggacagattgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaactgtaaggaaataactg
 ataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcgctcatgagcgaccctgacctggaa
 actgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaagggaagtcgctgttta
 ccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaataagggaggtta
 gagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggtggagca
 tatccatcatactctaccaactgggcccagcgaaccgtgttaacggctcgtaacataggcct
 atgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagtatt
 tgaaccatccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggac
 ttactgaggagctggcacctgccgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatg
 tcggtgtgagactatagttagttgcgacgggtacgtcgtaaaagaatagctatcagtcacg
 gcctgtatgggaagccttcaggctatgctgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgc
 aaagtgacagacacattgaacggggagaggggtctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagc
 tacattgtgtgaccaaataactggcatactggcaacagatgtcagtcgggacgacgcgcaaa
 aactgctggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctgcaccagagaaaacaccaat
 accatgaaaaattaccttttggccgtagtggcccaggcatttgctaggtgggcaaaaggaata
 taaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtcaggggt
 gttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcggccggatacccaaac
 atcatcaaagtgaacagcatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaaacacatt
 ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
 tcattaccgcccaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgt
 gaagccgagaggttgccgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagccactct
 ggaagccgatgtagacttgatgttacaagaggctggggccggctcagtgaggacacctcgtg
 gcttgataaagggtaccagctacgtggcgaggacaagatcggtcttacgtgtgtctttct
 ccgcaggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttgcacccaccctctcgtgaacaagtcac
 agtgataacacactctggccgaaaaggcggttatgccgtggaaccataccatggtaagtag
 tgggtgccagagggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctgagtgaaagtgcacc
 attgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtacctgcaccatattgccacacatggagg
 agcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcgaat
 acctgtacgacatcgacaggaaacagtgctcaagaaagaactagtcactgggctagggctc
 acaggcgagctgggtggatcctccctccatgaattcgccctacgagagcttgagaacacgacc
 agccgtccttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcggtgccaggatcaggcaagtctg
 gcatcattaaaagcgcagtcaccaaaaaagatctagtggtgagcgccaagaaagaaaactgt
 gcagaaattataaggagcgtcaagaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagaactgtgga
 ctgagtgctcttgatggatgcaaacaccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttg
 cttgtcatgcaggtactctcagagcgtcatagccattataagacctaaaaaggcagtgctc
 tgcggggatcccaaacagtgcggttttttaacatgatgtgcctgaaagtgcattttaacca
 cgagatttgacacaaagtcttcacaaaaagcatctctcgccgttgactaaatctgtgactt
 cggctcgtctcaaccttggtttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccgaaagagactaag
 attgtgattgacactaccggcagtagcaaacctaagcaggacgatctcattctcacttggtt
 cagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctg
 cctctcaagggtgacccgtaaaagggtgtgtatgccgttcgggtacaaggatgaaatcct
 ctgtacgcaccacctcagaacatgtgaacgtcctactgaccgcacggaggaccgcacgt
 gtggaaaacactagccggcgacccatggataaaaaactgactgccaagtacctgggaatt
 tctactgccacgatagaggagtggaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagg
 agaccggaccctaccgacgtcttcagaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagt
 gccggtgctgaagaccgctggcatagacatgaccactgaacaatggaacactgtggattatt
 ttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagattgaaccaactatgcgtgaggttcttt
 ggactcgatctggactccggtctattttctgcaccactgttccgttatccattaggaataa
 tctactgggataaactccccgtcgccataacatgtacgggctgaataaagaagtggtccgtcagc
 tctctcgaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtcctatgacatgaac
 actggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtacctgtaaacagaagactgcc

tcatgcttttagtcctccaccataatgaacaccccacagagtgcactttttcttcattcgtcagca
 aattgaaggggcagaactgtcctggtggtcggggaaaagtgtgctcgtcccaggcaaaatggtt
 gactggttgtcagaccggcctgaggctaccttcagagctcggctggatttaggcatcccagg
 tgatgtgccc aaatatgacataatatttgttaatgtgaggaccccatataaaataccatcact
 atcagcagtggtgaagaccatgccattaagccttagcatgttgaccaagaaagccttgctgc
 ctgaatcccggcggaacctgtgtcagcatagggttatggttacgctgacagggccagcgaaag
 catcattggtgctatagcgcggcagttcaagttttcccggtatgcaaaccgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgatcgcaaggccccgtacgcacaat
 ccttacaagcctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccagactccacgaagccgg
 atgtgcaccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaaggagtgatta
 taaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgaggagcgtgtataagaaa
 ttcccggaagccttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactggtcaaagggtgc
 agctaaacatatcattcatgccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaagggtg
 acaaacagttggcagaggcttatgagtccatcgctaagattgtcaacgataacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttgtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaaccca
 atcattgaaccatttgcgtgacagcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtgcagaacctgatgcagagctggtgagggtgcaccc
 gaagagttctttggctggaaggaagggtacagcacaaagcagtgggcaaaactttctcatatt
 tggaagggaccaagtttcaccaggcgcccaaggatatagcagaaattaatgccatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatatcctcggagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcacgctgccttgct
 tgtgcattccatgccatgactccagaaagagtacagcgcctaaaagcctcacgtccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatcca
 atgctcccagcctatattgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatc
 tcgtggaaacaccaccggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagag
 gggacacctgaacaaccaccacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagcc
 gatcatcatcgaagaggaagaagaggatagcataagtttgctgtcagatggccccgaccacc
 aggtgctgcaagtcgaggcagacattcacggggccgcctctgtatctagctcatcctgggtcc
 attcctcatgcacccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacaccctggagggagc
 tagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttacttcgcaaagagtatggagt
 ttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagtatccaggaaccctccacatcccgtccg
 cgcacaagaacaccgtcacttgcacccagcagggcctgctcgagagggatcacggggagaaac
 cgtgggatacgcggttacacacaatagcgagggccttcttgctatgcaaagttactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcggttccctgtgtgcacgtacatcccggccaccataaaactcgaga
 accagcctgggtctccaaccggccaggcgtaaataggggtgattacaagagaggagtttgaggc
 gttcgtagcacacaacaacatgacgggttgatgcgggtgcatacatcttttccctccgacaccg
 gtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggttgag
 aggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataaccagtcagggaagggtg
 agaacatgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatgtgaaggca
 gaaggaaaagtggagtgtaccgaacctgcacctgttcctttgtattcatctagtgtgaa
 ccgtgccttttcaagccccaaaggtcgcagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaact
 ttccgactgtggcttcttactgtattattccagagtacgatgcctatttggacatgggtgac
 ggagcttcatgctgcttagacactgccagtttttgcctgcaaagctgcgcagcttttccaaa
 gaaacactcctatttggaaaccacaatacagatcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatgtcacgcaaatgagagaattg
 cccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaatatgctgtgaataatga
 atattgggaaacgtttaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggtaattaca
 ttaccaaaattaaaaggaccaaaagctgctgctctttttgcgaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaagagagacgtgaaagtgactcc
 aggaacaaaacatactgaagaacggcccaaggtagaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcggtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatattgtcggctgaagactttgacgctatttatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaaactgacatcgcgtcgtttgataaaaagtgaggacg
 acgccatggctctgaccgcgttaatgattctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgaggcggccttccggcgaaatttcatcaatacatttgcctactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttcctcacactgtttgtgaacacagtcatta

acattgtaatcgcaagcagagtgttgagagaacggctaaccggatcaccatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtcaaatacggaataatggcagacaggtgctg
 cacctggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgccttatt
 tctgtggaggggtttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgcccgtgtggcagacccc
 ctaaaaaggctgttttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggtcattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtgggtattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagtattatggccatgact
 actctagctagcagtgttaaatacattcagctacctgagagggggccctataaactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagtctagtgcagccaccatgaggcctggcctgcccctcc
 tacctgatcatcctggccgtgtgcccgttccagccacctgctgtccagcagatacggcgccga
 ggccgtgagcagagcccctggacaaggctttccacctgctgctgaacacctacggcagaccca
 tccgggtttctgcgggagaaacaccacccagtgacctaacaacagcagcctgcggaacagcacc
 gtcgtgagagagaacgccatcagcttcaactttttccagagctacaaccagtactacgtgtt
 ccacatgccagatgcccgtgttgcgggcccctctggccgagcagttcctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataaccagcagcggctgaatacctacgcccctgggtgtccaaggac
 ctggccagctaccgggtccttttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgagcagcc
 taccacgtgccccctcccacgacctgagcatccccacgtgtggatgcccctcccagacca
 ccccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagaccccacttcaaccag
 acctgcacccctgttcgacggccacgacctgctgttttagcaccgtgacccccctgctgcacca
 gggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacccctgaccgaggatttcttcg
 tggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttcggccacctgcccaga
 gtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcacga
 gctgctgggtgctgggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggaccccgact
 tccctggacgcccgcctggacttcaactacctggacctgagcgcctgctgagaaacagcttc
 cacagatacgcctggtgacgtgctgaagtcgggacgggtgccagatgctcgatcgcgccgacctg
 ggagatggccttcgcctatgcccctcgccctgttcgcccgtgccagacaggaagaggctggcg
 cccaggtgtcagtggccagagcccctggatagacaggccgcccctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgcccgtgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtaccccacagccgt
 ggatctggccaagaggggcccctgtggaccccccaaccagatcacccgacatcacaagcctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggcccctgaga
 cagatcgccgacttcgcccctgaagctgcacaagacccatctggccagctttctgagcgcctt
 cgccaggcaggaactgtacctgatgggacgcccctgggtccacagcatgctgggtgcataccaccg
 agcggcgaggagatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggcccacctcaccacgagtacctgagcagacctgtacacccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgc
 ctgctacagtgcctgcccgcctgtccatcctgtccacctgacagcccagcaccctggaaacc
 ttccccgacctgttctgcccctggggcgagagcttttagcgcctgaccgtgtccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagtacctgatcaagggtcatcagctaccccgctgtccacca
 cagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagccagaccaagtgcgagctgacc
 cggaaacatgcacaccacacacagcatcacctggtccctgaacatcagcctggaaaactgctgc
 tttctgtcagctgtcccctgctggaatacagcagataccagggcgctgatcaacatcatgtaca
 tgcacgacagcagcagcgtgctgttcgcccctggacccctacaacgaggtgggtggtgtccagc
 ccccggaaccactacctgatgctgctgtaagaacggcaccgtgctggaagtgaccgacgtgggt
 ggtggacgcccaccgactgataatctagacggcgccgcccaccagcggccgcccctataaactctc
 tacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtgcagccaccatgtgcagaaggccccg
 actgcccgttccagcttcagcccctggacccgtgatcctgctgtggtgctgcccgtgctgccc
 atcgtgtcctctgcccgcctgtctgtggcccctacagccgcccagaaaggtgccagccgagtgc
 ccccgagctgaccagaagatgcccgtggtggcgaggtgttcgagggcgacaagtacgagagct
 ggctgcggccccctgggtcaacgtgaccggcagagatggccccctgagccagctgatccgggtac
 agacccgtgacccccgaggccgccaatagcgtgctgctggacgaggccttccctggataccct
 ggcccctgctgtacaacaacccccgaccagctgagagcccctgctgaccctgctgtccagcgaca
 ccgccccagatggatgaccgtgatgcggggctacagcgagtggtggagatggcagcccctgcc
 gtgtacacctgctggacgacctgtgcagaggctacgacctgaccagactgagctacggccg
 gtccatcttcacagagcacgtgctgggcttcgagctgggtgccccccagcctgttcaacgtgg
 tgggtggccatccggaacgaggccaccagaaccaacagagccgtgcccgtgcccgtgtgtctaca
 gccgctgcacctgagggtacacactgttctacggcctgtacaacgcccgtgaaagaggttctg
 cctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggacaagtactacgcccggcctgc
 cccagagctgaagcagaccagagtgaacctgcccgcaccagcagatattggcccctcaggcc

gtggacgccagatgataatctagacggcgcgccacccaatcgatgtacttccgaggaactc
 acgtgcataatgcatcaggctggtacattagatccccgcttaccgcgggcaatatagcaaca
 ctaaaaactcgatgtacttccgaggaagcgcagtgcataatgctgcgagtggtgccacata
 accactatattaaccatttatctagcggacgcaaaaactcaatgtatttctgaggaagcgt
 ggtgcataatgccacgcagcgtctgcataacttttattatttcttttattaatcaacaaaat
 tttgtttttaacatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtc
 ggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccgaaggaggacgcacgtccac
 tcggatggctaagggagagccacgagctcctgtttaaaccagctccaattcgccctatagt
 agtcgtattacgcgcgctcactggccgtcgttttacaacgctcgtgactgggaaaaccctggc
 gttacccaacttaatcgcccttcagcacatcccccttccgccagctggcgtaatagcgaaga
 ggcccgccacgatcgcccttcccaacagttgcgcgagcctgaatggcgaatgggacgcgcct
 gtagcggcgcatataagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgcc
 agcgccttagcgcggcgtccttctcgcttcttcccttcccttctcgccacgttcgcgggctt
 tccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttaggggtccgatttagtgctttacggcacc
 tcgacccccaaaaacttgattaggggtgatgggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacg
 gtttttcgccctttagacgttgaggtccacgttctttaatagtggactcctgttccaaactgg
 aacaacactcaaccctatctcgggtctattcttttgatttataagggttttgccgatttcgg
 cctattgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaatatta
 acgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttggtttattt
 ttctaatacatattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaata
 atattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccttattcccttttttg
 cggcattttgccttctgtttttgctcaccagaaacgctgggtgaaagtaaaagatgctgaa
 gatcagttgggtgcacgagtggttacatcgaactggatctcaacagcggttaagatccttga
 gagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttttaagttctgctatgtggcg
 cggattatcccgatttgacgcggggcaagagcaactcggtcgccgcatacactattctcag
 aatgacttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaag
 agaattatgcagtgctgccataaccatgagtataacactgcggccaaacttacttctgacaa
 cgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgacacacatgggggatcatgtaactcgc
 cttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacaccacgat
 gcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaaactattaactggcgaactacttactctagctt
 cccggcaacaattaatagactggatggaggcgataaagttgcaggaccacttctgcgctcg
 gcccttccggctggctggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcg
 tatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagttatctacacgacgg
 ggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgatt
 aagcattggtaactgtcagaccaagttaactcatatatacttttagattgatttaaaacttca
 tttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataatctcatgacaaaaatccctt
 aacgtgagttttcggtccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttga
 gatcctttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaacaaaaaaaccaccgctaccagcgg
 ggtttgtttgcccgatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaactggcttcagcagag
 cgcagataccaaataactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactct
 gtagcacccgctacatacctcgctctgctaactcctgttaccagtggctgctgccagtggcga
 taagtcgtgtcttaccgggttggtactcaagacgatagttaccggataaggcgcagcggctcg
 gctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgaga
 tacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaaggagaaaggcggacaggt
 tccggtaaagcggcagggctcggaacaggagagcgcacgagggagcttccaggggggaaacgcct
 ggtatctttatagtcctgtcggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgc
 tcgtcagggggggcggagcctatggaaaaacgcagcaacgcggcctttttacgggttcttggc
 cttttgctggccttttgcctcacatgttcttcttgcgttatccctgattctgtggataacc
 gtattaccgcctttgagtgagctgataccgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcag
 tcagtgagcaggaagcgggaagagcgcccaataacgcaaacgccttccccgcgcgttggcc
 gattcattaatgcagctggcagcagaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcgaacg
 caattaatgtgagttagctcactcattaggaaccccggtttacactttatgctcccggt
 cgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaacagctatgaccatga
 ttacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggcgcca

vector gH FL-SGP gL modificado por pVCR

cgcgtcggctacaattaatacataaccttatgtatcatacacatacgatttaggtgacacta
tagatgggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagtccac

gttgacatcgaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttga
ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcgttttcgcactctgg
cttcaaaactgatcgaaacggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcg
ccgccccgcagaatgtattcctaagcacaagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcgga
agatccggacagattgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaactgtaaggaaataactg
ataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcccgtcatgagcgaccctgacctggaa
actgagactatgtgctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaagggaagtcgctgttta
ccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaataaggaggatta
gagtcgctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctggagca
tatccatcatactctaccaactgggcgacgaaacccgtgttaacggctcgtaacataggcct
atgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagaggatgtccattcttagaaagaagtatt
tgaaaccatccaacaatgttctattctctgttggctcgacctctaccacgagaagaggggac
ttactgaggagctggcacctgccgtctgtatttctacttacgtggcaagcaaaattacacatg
tcggtgtgagactatagttagttgcgacgggtacgtcgtaaaagaatagctatcagtcacg
gcctgtatgggaagccttcaggctatgctgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgc
aaagtgcagacacattgaacggggagaggggtctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagc
tacattgtgtgaccaaataactggcactggaacagatgtcagtcgggacgacgcgcaaa
aactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcgacccagagaaaacaccaat
accatgaaaaattaccttttggccgtagtggcccaggcatttgctaggtgggcaaggaata
taagggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtttagtcatgggt
gttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggataccacaacc
atcatcaaagtgaacagcgaatttccactcattcgtgctgcccaggataggcagtaaacacatt
ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
tcattaccgcccaggacgtacaagaagctaagtcgcgacccgatgaggctaaggaggtgcgt
gaagccgaggagttgcgcgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagccactct
ggaagccgatgtagacttgatgttacaagaggctggggccggctcagtgagagacacctcgtg
gcttgataaagggtaccagctacgctggcgaggacaagatcggtctctacgctgtgctttct
ccgaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttgcacccacctctcgctgaacaagtcac
agtgaatacacactctggccgaaaaggcggttatgcccgtggaaccataccatggtaagtag
tggtgccagaggacatgcaataaccgctccaggacttcaagctctgagtgaagtgccacc
attgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgccacacatggagg
agcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcagcagcggaat
acctgtacgacatcgacaggaaacagtcgctcaagaaagaactagtcactgggctagggtctc
acaggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgctacgagagctctgagaacacgacc
agccgctccttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagctctg
gcatcattaaaaagcgcagtcacccaaaaaagatctagtgggtgagcgccaagaaagaaaactgt
gcagaaattataaggagcgtcaagaaaatgaaagggtggagcgtcaatgccagaactgtgga
ctcagtgctcttgaatggatgcaaacaccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttg
cttgtcatgcaggtactctcagagcgctcttatagccattataagacctaaaaaggcagtcctc
tgcggggatcccaaacagtgccggttttttaaacatgatgtgcctgaaagtgcatttttaacca
cgagatttgcacacaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttgactaaatctgtgactt
cggtcgtctcaaccttgttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccgaaagagactaag
attgtgattgacactaccggcagtaaccaacctaaagcaggacgatctcattctcacttgttt
cagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctg
cctctcaagggtgacccgtaaagggtgtgtatgccgttcggtacaaggtgaatgaaaatcct
ctgtacgcacccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcacgt
gtggaacacactagccggcgacccatggataaaaaactgactgccaagtaccttgggaatt
tactgccacgatagaggagtggaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttggag
agaccggacccctaccgacgtcttccagaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagt
gcccgtgctgaagaccgctggcatagacatgacactgaacaatggaacactgtggattatt
ttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagattgaaccaactatgcgtgaggttcttt
ggactcgatctggactccggtctattttctgcacccactgttccgttatccattaggaataa
tactgggataaactccccgtcgctaacatgtacgggtgaataaagaagtgggtccgtcagc
tctctcgaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatgacatgaac
actggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtagctgtaaacagaagactgcc
tcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgaacttttcttcatcgtcagca
aattgaagggcagaactgtcctgggtggtcggggaaaagtgtccgtcccaggcaaaatgggt
gactgggtgtcagaccggcctgaggctaccttcagagctcggctggatttaggcacccagg

tgatgtgccccaaatatgacataatatatttgttaatgtgaggaccccatataaataccatcact
 atcagcagtggtgaagaccatgccattaagccttagcatgttgaccaagaaagccttgctgcat
 ctgaatcccggcggaacctgtgtcagcatagggttatggttacgctgacagggccagcgaaag
 catcattgggtgctatagcgcggcagttcaagttttcccggtatgcaaaccgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgatcgcaaggcccgtaggcacaat
 ccttacaagccttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccagactccacgaagccgg
 atgtgcaccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaaggagtgatta
 taaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgcgagcgctgtataagaaa
 ttcccggaagccttcgatttacagccgatcgaaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaagggtgc
 agctaaacatatcattcatgccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaagggtg
 acaaacagttggcagaggcttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttgtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaaccca
 atcattgaaccatttgcgtgacagcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtgcagaacctgatgcagagctgggtgagggtgcatcc
 gaagagttctttggctggaaggaagggtacagcacaaagcgatggcaaaacttttcatatt
 tggaagggaaccaagtttcaccaggcggccaaggatatagcagaaattaatgccatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatctcctcgagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcacgctgccttgct
 tgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgcctaaaagcctcacgtccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattgcccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatcca
 atgctcccagcctatatattgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatc
 tcgtggaaacaccaccggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagag
 gggacacctgaacaaccaccacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagcc
 gatcatcatcgaagaggaagaagaggatagcataagtttgctgtcagatggccccgaccacc
 aggtgctgcaagtcgaggcagacattcacggggccgcctctgtatctagctcatcctggctcc
 attcctcatgcacccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacaccctggagggagc
 tagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttacttcgcaaagagtatggagt
 ttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagtatccaggaaccctccacatcccgtccg
 cgcacaagaacaccgtcacttgcacccagcagggcctgctcgagagggatcacggggagaaac
 cgtgggatacgcggttacacacaatatagcgagggccttcttgctatgcaaagttactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcggttccctgtgtgcacgtacatcccggccaccataaactcgaga
 accagcctgggtctccaaccgcgcaggcgtaaataggggtgattacaagagaggagtttgaggc
 gttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatcttttccctccgacaccg
 gtcaagggtcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggttgag
 aggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcacaggaagggtgg
 agaacatgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaaggca
 gaaggaaaagtggagtgcacccaacctgcacccgttcttctgtattcatctagtgtgaa
 ccgtgcctttttcaagccccaaggctgcagtggaagcctgtaacgccatggtgaaagagaact
 ttccgactgtggcttcttactgtattattccagagtacgatgcctatttggacatgggtgac
 ggagcttcatgctgcttagacactgccagtttttgcctgcaaagctgcgcagcttttccaaa
 gaaacactcctatttggaaaccacaatacgaatcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatgtcacgcaaatgagagaattg
 cccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaatatgcgtgtaataatga
 atattgggaaacgtttaaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggtaattaca
 ttaccaaaattaaaaggaccaaaaagctgctgctctttttgcaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaagagagacgtgaaagtgactcc
 aggaacaaaacatactgaagaacggcccaaggtaacaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcggtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatatgtcggctgaagactttgacgctatttatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaaactgacatcgcgctcgtttgataaaaagtgaggacg
 acgccatggctctgaccgcgttaatgattctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgaggcggccttcggcgaaatttcatcaatacatttgcctactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttccctcacactgtttgtgaacacagtcatta
 acattgtaatcgcaagcagagtggttagagagaacggcctaaccggatcaccatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggacaaattaatggcagacaggtgcgc
 caccctgggtgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgccttatt

tctgtggaggggtttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccc
 ctaaaaaggctgttttaagccttggaacacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggcattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtgggatattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagtattatggccatgact
 actctagctagcagtggttaaattcattcagctacctgagagggggccctataactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagtctagtgcagccaccatgaggcctggcctgccctcc
 tacctgatcatcctggccgtgtgcctgttcagccacctgctgtccagcagatacggcgccga
 ggccgtgagcgagccctggacaaggctttccacctgctgctgaacacctacggcagaccca
 tccgggtttctgcgggagaaacaccacccagtgacacctacaacagcagcctgcggaacagcacc
 gtctgtgagagagaacgccatcagcttcaactttttccagagctacaaccagtactacgtgtt
 ccacatgccagatgcctgtttgcgggccctctggccgagcagttcctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataaccagcagcggctgaatacctacgccctgggtgtccaaggac
 ctggccagctaccgggtccttttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgagcagcc
 taccacgtgccccctcccatcgacctgagcatccccacgtgtggatgcctccccagacca
 cccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagacccccacttcaaccag
 acctgcacacctgttcgacggccacgacctgctgttttagcaccgtgacccccctgctgcacca
 gggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacctgaccgaggatttcttcg
 tggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttcggccacctgccaga
 gtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcacga
 gctgctgggtgctgggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggacccccgact
 tcctggacgcgcctggacttcaactacctggacctgagcgcctgctgagaaacagcttc
 cacagatacgcctggacgtgctgaagtcgggacgggtgccagatgctcgatcggcggaccgt
 ggagatggccttcgcctatgccttcgcctgttcgcgcgtgccagacaggaagaggctggcg
 ccaggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgcctgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtacccccacagccgt
 ggatctggccaagagggccctgtggaccccccaaccagatcacccagatcacaagcctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggccctgaga
 cagatcgccgacttcgcctgaagctgcacaagacccatctggccagctttctgagcgcctt
 cgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctgggtccacagcatgctgggtgcataccaccg
 agcggcgaggatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggccccacctcaccacgagtacctgagcagacctgtacccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgc
 ctgctacagtgctgcccgcctgtccatcctgtccaccatgcagcccagcaccctggaaacc
 tccccgacctgttctgcctgccccctgggcgagagcttttagcgcctgaccgtgtccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagtacctgatcaagggcatcagctaccccgctgtccacca
 cagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagccagaccaagtgcgagctgacc
 cggaaatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgc
 tttctgtcagtcgtgcctgctggaatacagcagataccagggcgtgatcaacatcatgtaca
 tgcaegacagcgacgacgtgctgttcgccttggaacctacaacgaggtgggtggtgtccagc
 ccccggaacctacctgatgctgctgaagaacggcaccgtgctggaagtgaccgacgtgggt
 ggtggacgccaccgacagcagactgctgatgatgagcgtgtacgcctgagcgcctatcatcg
 gcatctacctgctgtaccggatgctgaaaacctgctgataatctagacggcgcgccccacca
 gcggccgcctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgcc
 acctgtgcagaaggcccgactgcggcttcagcttcagccctggacccgtgatcctgctgtg
 gtgctgcctgctgctgcctatcgtgtcctctgcgcgcgtgtctgtggccctacagccgcg
 agaaggtgccagccgagtgccccgagctgaccagaagatgcctgctgggcgaggtgttcgag
 ggcgacaagtacgagagctggctgcggccctgggtcaacgtgaccggcagagatggccccct
 gagccagctgatccggtacagacccgtgacccccgaggccgccaatagcgtgctgctggacg
 aggccttcttgataacctggccctgctgtacaacaacccccgaccagctgagagccctgctg
 acctgctgtccagcgacaccgccccccagatggatgaccgtgatgcggggctacagcgagtg
 tggagatggcagccctgccgtgtacacctgcgtggacgacctgtgcagaggctacgacctga
 ccagactgagctacggccgggtccatcttcacagagcacgtgctgggcttcgagctgggtgcc
 ccagcctgttcaacgtgggtgggtggccatccggaacgaggccaccagaaccaacagagccgt
 gcggctgcctgtgtctacagccgtgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtaca
 acgcctgtaaagagttctgcctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggac
 aagtactacgcgcgcctgccccagagctgaagcagaccagagtgaacctgcccgcaccag
 cagatatggccctcaggccgtggacgccagatgataatctagacggcgcgccccaccaatcg
 atgtacttccgaggaactcacgtgcataatgcacaggtgggtacattagatccccgccttac

cgcgggcaatatagcaaacactaaaaactcgatgtacttccgaggaagcgcagtgcataatgc
 tgcgcagtggtgccacataaccactatatataaccatttatctagcggacgccaaaaactcaa
 tgtattttctgaggaagcgtggtgcataatgccacgcagcgtctgcataactttttattatttc
 ttttattaatcaacaaaattttgtttttaacatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccg
 aaggaggacgcacgtccactcggatggctaagggagagccacgagctcctgtttaaccagc
 tccaatttcgccctatagtgagtcgtattacgcgcgctcactggcgcgtgttttacaacgtcg
 tgactgggaaaaccctggcggtaccacaacttaatcgcccttgacgcacatccccctttcgcca
 gctggcgtaatatagcgaagaggcccgaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaat
 ggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcatataagcgcggcggtgtggtggttacgcgcag
 cgtgaccgctacacttgccagcgccttagcgcgcgtcctttcgctttcttcccttcccttc
 tcgccacgttcgccggctttcccgctcaagctctaaatcgggggctcccttttaggggtccga
 tttagtgttttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattaggggtgatggttcacgtagtgg
 gccatcgccctgatagacgggtttttcgccctttgacgttggagtcacaggttctttaatagt
 gactcttggttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgattataa
 gggattttgccgattttcgccctattgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgc
 gaatttttaacaaaatattaacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcgg
 aacccttatttggtttatttttctaatacattcaaataatgtatccgctcatgagacaataac
 cctgataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtc
 gcccttattcccttttttgcggcattttgccttctgtttttgctcaccagaaaacgctggg
 gaaagttaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggttacatcgaactggatctca
 acagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcactttt
 aaagtctgctatgtggcgcggtattatcccgatttgacgcgggcaagagcaactcggctcg
 ccgcatacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatctta
 cggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtgataaacactgcg
 gccaaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgacacaacat
 gggggatcatgtaactcgccttgatcggtgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacg
 acgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacggttgcgcaaacatttaactggc
 gaactacttactctagcttcccggaacaattaatagactggatggaggcggataaaagtgc
 aggaccacttctgcgctcgcccttccggctggctgggtttattgctgataaatctggagccg
 gtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatc
 gtagttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctga
 gataggtgcctcactgattaagcattggtaactgtcagaccaagtttactcatatatacttt
 agattgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataat
 ctcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcggtccactgagcgtcagaccccgtagaaaa
 gatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaattctgctgcttgcaacaaaaa
 aaccaccgctaccagcgggtgggtttgtttgcccgatcaagagctaccaactctttttccgaag
 gtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttagg
 ccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaattcctgttaccag
 tggctgctgccagtgggcgataagtcgtgtcttaccgggttggaactcaagacgatagttaccg
 gataaggcgcagcggctcggttgtaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttgagcgaac
 gacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgcacagcttcccgaa
 ggagaaaggcggacaggtatccggtaagcggcaggggtcggaacaggagagcgcacgagggag
 cttccagggggaaacgcctgggtatctttatagtcctgtcggggttcgccacctctgacttga
 gcgtcgatttttgtgatgctcgtcagggggggcgagcctatggaaaaacgcagcaacgcgg
 ccttttttacgggttcttggccttttgcgtggccttttgcctcacatgttcttctcgttatcc
 cctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgagctgataaccgctcgccgcagccg
 aacgaccgagcgcagcagtcagtgagcggaggaagcgggaagagcgcaccaatacgcacaccgc
 ctctccccgcgcgttgggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaa
 gcgggcagtgagcgcacgcaattaatgtgagttagctcactcatttaggcaccccgaggttt
 acactttatgctcccggtcgtatgttggtggaattgtgagcggataacaatttcacacag
 gaaacagctatgacctgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaag
 ctgggtaccggcgcca

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

cgcgctcggctacaattaatacataaccttatgtatcatacacatacgatttaggtgacacta
tagatggcgccgcgcagatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagtccac
gttgacatcgaggaagacagccccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttga

ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcggttttcgcactctgg
cttcaaaactgatcgaaacggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcg
cccgcgcgcagaatgtattctaagcacaagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcgga
agatccggacagattgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaactgtaaggaaataactg
ataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcgctcatgagcgaccctgacctggaa
actgagactatgtgcctccacgacgacgagtgctgtcgctacgaagggcaagtgcgtgttta
ccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaataagggagtta
gagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggtgagca
tatccatcatactctaccaactgggcccagacgaaccgtgttaacggctcgtaacataggcct
atgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagtatt
tgaaaccatccaacaatgttctattctctgttggtcgaccatctaccacgagaagagggac
ttactgaggagctggcacctgccgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatg
tcggtgtgagactatagttagttgcgacgggtacgtcggttaaaagaatagctatcagtcag
gctgtatgggaagccttcagggtatgctgctacgatgcaccgcgagggtattctgtgctgc
aaagtgcagacacattgaacggggagaggggtctcttttcccggtgtgcacgtatgtgccagc
tacattgtgtgaccaaataactggcactactggcaacagatgtcagtgccgacgacgcgcaaa
aactgctggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctgcacccagagaaacaccaat
accatgaaaaattaccttttggccgtagtggcccaggcatttgctaggtgggcaaaggaata
taaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtcatggggt
gttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggtatcccaaacc
atcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgcccaggataggcagtaacacatt
ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
tcattaccgcccagggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgt
gaagccgaggagttgcgcgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagcccactct
ggaagccgatgtagacttgatgttacaagaaggtcggggccggctcagtggaacacacctcgtg
gcttgataaaaggttaccagctacgctggcgaggaagaagatcggtctttacgctgtgctttct
ccgcaggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttgcattccaccctctcgtgtaacaagtcat
agtataacacactctggccgaaaaaggcggttatgccgtggaaccataccatggtaaagtag
tggtgccagagggacatgcaataaccgctccaggactttcaagctctgagtgaagtgccacc
attgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgccacacatggagg
agcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcgaat
acctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaagaactagtcactgggctagggtctc
acaggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgctacgagagctctgagaacacgacc
agccgctccttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcggtgccaggatcaggcaagtctg
gcatcattaaaagcgcagtcaccaaaaaagatctagtgggtgagcgccaagaaagaaaactgt
gcagaaattataaggagcgtcaagaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagaactgtgga
ctcagtgctcttgatggatgcaaacaccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttg
cttgtcatgcaggtactctcagagcgctcatagccattataagacctaaaaaggcagtgctc
tgccggggatcccaaacagtgccggtttttttaacatgatgtgctgaaagtgcatttttaacca
cgagatttgacacacaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttgactaaatctgtgactt
cggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccgaaagagactaag
attgtgattgacactaccggcagtaaccaacctaagcaggacgatctcattctcacttggtt
cagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctg
cctctcaagggtgacccgtaaaaggtgtgtatgccgttcgggtacaaggtgaatgaaaatcct
ctgtacgcacccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcatcgt
gtggaacactagccggcgacccatggataaaaaactgactgccaagtaccctgggaatt
tcactgccacgatagaggagtggcaagcagagatgatgccatcatgaggcacatcttgag
agacgggacctaccgacgtcttcagaataaggcaaacgtgtgttggggcaaggcttttagt
gccggtgctgaagaccgctggcatagacatgaccactgaacaatggaacactgtgattatt
ttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagattgaaccaactatgcgtgaggttcttt
ggactcgatctggactccggtctattttctgcacccactgttccggttatccattaggaataa
tcactgggataaactccccgtcgccctaacatgtacgggctgaataaagaagtgggtccgtcagc
tctctcgcaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatgacatgaac
actggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtagctgtaaacagaagactgcc
tcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgacttttcttcatctcgtcagca
aattgaagggcagaactgtcctgggtgggtcggggaaaagttgtccgtcccaggcaaaatgggt
gactgggtgtcagaccggcctgaggctaccttcagagctcgggtgatttaggcaccccagg
tgatgtgccccaaatatgacataatatttggttaatgtgaggaccccatataaataccatcact

atcagcagtgtgaagaccatgccattaagccttagcatgttgaccaagaaagccttgtctgcat
 ctgaatcccggcggaacctgtgtcagcatagggttatggttacgctgacagggccagcgaaag
 catcattgggtgctatagcgcggcagttcaagttttcccggggtatgcaaaccgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgatcgcaagggccgtacgcacaat
 ccttacaagccttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccagactccacgaagccgg
 atgtgcaccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaaggagtgtta
 taaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgaggagcgtgtataagaaa
 ttcccggaagccttcgatttacagccgatcgaaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaagggtgc
 agctaaacatatcattcatgccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggaggttgaagggtg
 acaaacagttggcagaggccttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttgtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaaccca
 atcattgaaccatttgcgtgacagccttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtgcagaacctgatgcagagctgggtgagggtgcatcc
 gaagagttctttggctggaaggaagggtacagcacaaagcgtggcaaaactttctcatatt
 tggaagggaaccaagtttcaccaggcggccaaggatatagcagaaattaatgccatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcatgtatatcctcggagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcacgctgccttgct
 tgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgcctaaaagcctcacgtccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatcca
 atgctcccagcctatatgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatc
 tcgtggaaacaccaccggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagag
 gggacacctgaacaaccaccacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagcc
 gatcatcatcgaagaggaagaagaggatagcataagtttgctgtcagatggccccgaccacc
 aggtgctgcaagtcgaggcagacattcacggggccgcctctgtatctagctcatcctgggtcc
 attcctcatgcacccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacaccctggaggggagc
 tagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttacttcgcaaagagtatggagt
 ttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagtatcaggaaccctccacatcccgtccg
 cgcacaagaacaccgtcacttgcaccacagcagggcctgctcgagagggatcacggggagaac
 cgtgggatacgcggttacacacaatagcgagggccttcttgctatgcaaagttactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcgttccctgtgtgcacgtacatcccggccaccataaactcgaga
 accagcctgggtctccaaccgcgagggcgtaaataggggtgattacaagagaggagtttgaggc
 gttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatcttttccctccgacaccg
 gtcaagggtcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggttgag
 aggaccgaatttgagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcacaggaagggtgg
 agaacatgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggca
 gaaggaaaagtggagtgtaccgaaccctgcatectgttcctttgtattcatctagtgtgaa
 ccgtgcctttttcaagccccaaggtcgcagtggaagcctgtaacgcctatgtgaaagagaact
 ttccgactgtggcttcttactgtattattccagagtacgatgcctatttggacatgggtgac
 ggagcttcatgctgcttagacactgccagtttttgcctgcaaaagctgcgcagctttccaaa
 gaaacactcctatttggaaaccacaatacgtatcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatgtcacgcaaatgagagaattg
 cccgtatttgattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaatatgctgtgaataatga
 atattgggaaacgtttaaagaaaaccccatcaggccttactgaagaaaacgtggtaattaca
 ttaccaaatataaaggaccaaaaagctgctgctctttttgcaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaagagagacgtgaaagtgactcc
 aggaacaaaacatactgaagaacggcccaaggtagaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcggtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatatgtcggctgaagactttgacgctatttatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaaactgacatcgcgctcgtttgataaaaagtgaggacg
 acgccatggctctgaccgcgttaatgattctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgaggcggccttcggcgaaatttcatcaatacatttgcctactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttcctcacactgtttgtgaacacagtcatta
 acattgtaatcgcaagcagagtgttgagagaacggcctaaccggatcaccatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtcaaaccggacaaattaatggcagacaggtgcgc
 caccgtggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggcgagaaagcgccttatt
 tctgtggaggggttatatttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccc

ctaaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggcattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggtattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgact
 actctagctagcagtggttaaatcattcagctacctgagagggggcccctataactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgccaccatgaggcctggcctgccctcc
 tacctgatcatcctggcctgtgtcctgttcagccacctgctgtccagcagatacggcgccga
 ggccgtgagcgagcccctggacaaggctttccacctgctgtgaacacctacggcgagaccga
 tccgggtttctgcgggagaacaccacccagtgacctaacaacagcagcctgcggaacagcacc
 gtcgtgagagagaacgccatcagcttcaactttttccagagctacaaccagtgactacgtgtt
 ccacatgcccagatgctgtttgcccggccctctggccgagcagtttctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataaccagcagcggtgaataacctacgcccctggtgtccaaggac
 ctggccagctaccggctccttttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgagcagcc
 taccacctgccccctcccctgacacctgagcatccccacgtgtggatgctccccagacca
 cccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagaccccacttcaaccag
 acctgcacacctgttcgacggccacgacctgctgttttagcacctgacccccctgctgcacca
 gggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacctgaccgaggatttcttcg
 tggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgtgatcttcggccacctgccaga
 gtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcacga
 gctgctggtgctggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggacccccgact
 tcttgagcgcgcctggacttcaactacctggacctgagcgccctgctgagaaacagcttc
 cacagatacgcctgagcgtgctgaagtccggacggtgccagatgctcgatcggcggacctg
 ggagatggccttcgctatgccctcgccctgttcgcccgtgccagacaggaagaggctggcg
 cccaggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgcctgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtacccccacagccgt
 ggatctggccaagagggccctgtggaccccccaaccagatcacccagatcaccaagcctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggccctgaga
 cagatcgccgacttcgcccgaagctgcacaagacctatctggccagcttcttgagcgccct
 cgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctgggtccacagcatgctgggtgcataccaccg
 agcggcgaggagatcttcacgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggcccaccctcaccacgagctacctgagcgacctgtacacccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgc
 ctgctacagtgctgcccgcctgtccatcctgtccaccatgcagcccagcaccctggaaacc
 tccccgacctgttctgcccctggcgagagcttttagcgcctgacctgtccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagctacctgatcaagggcatcagctaccccgctgtccacca
 cagtcgtgggcccagagcctgatcatcacccagaccgacagccagaccaagtgcgagctgacc
 cggaaacatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgc
 tttctgtcagctctgccctgctggaatacagcagatacccaggcgctgatcaacatcatgtaca
 tgcacgacagcgacgagctgtgttcgcccctggacccctacaacgaggtgggtggtgtccagc
 ccccgacccactacctgatgctgtgaagaacggcaccgtgctggaagtgaccgacgtgggt
 ggtggagccaccgactgataatctagacggcgcgcccacccagcggccgcctataactctc
 tacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgccaccatgtgcagaaggcccg
 actgcggttcagcttcagccctggacccgtgatcctgctgtggtgctgctgctgctgct
 atcgtgtcctctgcccgcctgtctgtggcccctacagccgcgcgagaaggtgccagccgagtg
 ccccgagctgaccagaagatgctgctgggcgaggtgttcgagggcgacaagtagcagagct
 ggctgcgggccctggtcaacgtgaccggcagagatggccccctgagccagctgatccggtac
 agaccctgacccccgagggccgccaatagcgtgctgctggacgaggccttccctggataccct
 ggccctgctgtacaacaacccccgaccagctgagagccctgctgacctgctgtccagcgaca
 ccgccccccagatggatgaccgtgatgcggggctacagcgagtggtggagatggcagccctgcc
 gtgtacacctgctggacgacctgtgcagaggctacgacctgaccagactgagctacggccg
 gtccatcttcacagagcacgtgctgggttcgagctgggtgccccccagcctgttcaacgtgg
 tgggtggccatccggaacgagggccaccagaaccaacagagccgtgcggctgctgtgtctaca
 gccgctgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtacaacgccgtgaaagagttctg
 cctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggacaagtagctacgcggcctgc
 cccagagctgaagcagaccagagtgaacctgcccggccacagcagatatggccctcaggcc
 gtggacgccagatgataatctagacggcgcgcccacccaatcgatctataactctctacggc
 taacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgccaccatgggcaagaaagaaatgatca
 tgggtcaagggcatcccaagatcatgctgctgattagcatcaccttctgctgctgtccctg
 atcaactgcaacgtgctggtcaacagccggggcaccagaagatcctggccctacaccgtgct

gtccaccggggcaaagagatcctgaagaagcagaaagaggacatcctgaagcggctgatga
 gcaccagcagcgacgggtaccggttccctgatgtacccagccagcagaaattccacgccatc
 gtgatcagcatggacaagtccccaggaactacatcctggccggacccatccggaacgacag
 catcaccacatgtgggttcgacttctacagcaccagctgcggaagcccgccaaatacgtgt
 acagcgagtacaaccacacccgcccacaagatcacctgaggcctcccccttggtggcaccgtg
 cccagcatgaactgcctgagcgagatgctgaacgtgtccaagcgggaacgacaccggcgagaa
 gggctgcggcaacttcaccaccttcaaccccatgttcttcaacgtgccccgggtggaacacca
 agctgtacatcggcagcaacaaagtgaacgtggacagccagaccatctactttctgggctg
 accgccctgctgctgagatacgcggcagcggaaactgcaccgggtccttctacctggtcaacgc
 catgagccggaaactgttccgggtgcccaagtacatcaacggcaccgaagctgaagaacacca
 tgccgaagctgaagcgggaagcaggccctgggtcaaagagcagccccagaagaagaacaagaag
 tcccagagcaccaccacccccctacctgagctacaccacctccaccgccttcaacgtgaccac
 caacgtgacctacagcgccacagccgcctgaccagagtgggccacaagcaccaccggctacc
 ggcccgacagcaactttatgaagtccatcatggccaccagctgagagatctggccacctgg
 gtgtacaccaccctgcggtacagaaacgagcccttctgcaagcccgaccggaacagaaccgc
 cgtgagcgagttcatgaagaatacccacgtgctgatcagaaacgagacaccctacaccatct
 acggcaccctggacatgagcagcctgtactacaacgagacaatgagcgtggagaacgagaca
 gccagcgacaacaacgaaaccacccccacctccccagcaccgggttcagcggaccttcat
 cgacccccctgtgggactacctggacagcctgctgttccctggacaagatccggaacttcagcc
 tgcagctgcccgcctacggcaatctgacccccctgagcacagaagggccgccaacctgagc
 accctgaacagcctgtgggtgggtggagccagtgataatctagacggcgcgccccaccaccgcg
 ggcaatatagcaacactaaaaactcgatgtacttccgaggaagcgcagtgcataatgctgcg
 cagtggtgccacataaccactatattaaccatttatctagcggacgcaaaaaactcaatgta
 tttctgaggaagcgtgggtgcataatgccacgcagcgtctgcataactttttattatttctttt
 attaatcaacaaaattttgtttttaacatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaagggtcggtatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccgaagg
 aggacgcacgtccactcggatggctaaggagagccacgagctcctgtttaaccagctcca
 attcgccctatagtgagtcgtattacgcgcgctcactggccgctcgtttttacaacgtcgtgac
 tgggaaaaccctggcggttaccacaacttaatcgcccttgacgacatccccctttcgccagctg
 gcgtaatagcgaagaggcccgccacccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcg
 aatgggacgcgcctgttagcggcgcattaagcgcggcggtgtggtgggttacgcgcagcgtg
 accgctacacttgccagcgccctagcgcggcgtcctttcgctttcttcccttccctttctgc
 cagtttcgcccggctttccccgtcaagctctaaatcggggggtccctttagggttccgattta
 gtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtgatgggttcacgtagtgggcca
 tcgccctgatagacgggtttttcgcccttgacgttggagtcacgttcttttaatagtggact
 ctgtttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataaggga
 ttttgccgatttcggcctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaat
 ttaacaaaaatattaacgcttacatttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacc
 cctattttgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctg
 ataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttcctgtgcgcc
 ttattcccttttttgccgcattttgccctcctgtttttgctcaccagaaacgctgggtgaaa
 gtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggtttacatcgaactggatctcaacag
 cggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttttaag
 ttctgctatgtggcgcggtattatcccgatattgacgcggggcaagagcaactcggtcgccc
 atacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatcttacgga
 tggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtataactgcggcca
 acttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcaacaacatgggg
 gatcatgtaactcgcccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataaccaaacgacga
 gcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaacatttaactggcgaa
 tacttactctagcttcccggaacaattaatagactggatggaggcggataaaagtgcagga
 ccacttctgcgctcggcccttccggctggctgggtttattgctgataaatctggagccgggtga
 gcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtag
 ttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagata
 ggtgcctcactgattaaagcattggtaactgtcagaccaagttaactcatatatacttttagat
 tgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatctagggtgaagatcctttttgataaatctca
 tgacccaaaatcccttaacgtgagttttcggtccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatc
 aaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaacaaaaaaacc
 accgctaccagcgggtgggttggttgccggatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaa

ctggcttcagcagagcgcagataaccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccac
cacttcaagaactctgtagcacgcctacatacctcgctctgctaatacctgttaccagtggc
tgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggaactcaagacgatagttaccggata
aggcgcagcggtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacc
tacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaggag
aaaggcggacaggtatccggtaagcggcaggggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttc
caggggggaaacgcctgggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgt
cgatTTTTgtgatgctcgtcaggggggaggagcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctt
tttacggttcctggccttttgctggccttttgctcacatgttcttctcctgcgttatcccctg
attctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgagctgataccgctcgccgcagccgaacg
accgagcgcagcgagtcagtgagcgcaggaagcgggaagagcgcccaatacgcaaaccgcctct
ccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacagggttcccgcactggaaagcgg
gcagtgagcgcgaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccccaggctttacac
tttatgctcccggtcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaa
cagctatgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgg
gtaccggcgcca

vector gH FL-SGP gL-SGP gO modificado por pVCR

cgcgtcggctacaattaatacataaccttatgtatcatacacatacagatttaggtgacacta
 tagatgggcggcgcgatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagtccac
 gttgacatcgaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttga
 ggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctgg
 cttcaaaactgatcgaaacggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcg
 cccgcccgcagaatgtattctaagcacaagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcgga
 agatccggacagattgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaactgtaaggaaataactg
 ataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcccgtcatgagcgcaccctgacctggaa
 actgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgtacgaagggcaagtcgctgttta
 ccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaataaggggagtta
 gagtgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctggagca
 tatccatcatactctaccaactgggcccagcgaaccgtgttaacggctcgtaacataggcct
 atgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagtatt
 tgaaaccatccaacaatgttctattctctgttggctcgacctctaccacgagaagaggac
 ttactgaggagctggcacctgccgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatg
 tcggtgtgagactatagttagttgagcaggggtacgtcgtaaaagaatagctatcagtcag
 gcctgtatgggaagccttcaggctatgctgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgtgc
 aaagtgcagacacattgaacggggagaggggtctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagc
 tacattgtgtgaccaaataactggtgacactggcaacagatgtcagtgccgacgacgcgcaaa
 aactgctgggttgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcgacccagagaaaacaccaat
 accatgaaaaattaccttttgcccgtagtgggccaggcatttgctaggtgggcaagggaata
 taaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtttagtcatggggt
 gttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccgatacccaaacc
 atcatcaaagtgaacagcagatttccactcattcgtgctgcccaggataggcagtaacacatt
 ggagatcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctc
 tcattaccgcccaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgt
 gaagccgaggagttgcgcgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagcccactct
 ggaagccgatgtagacttgatgttacaagaggctggggccggctcagtgagacacctcgtg
 gcttgataaagggttaccagctacgctggcgaggacaagatcggtctcttacgctgtgctttct
 ccgcaggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttgcatccaccctctcgctgaacaagtcac
 agtgataacacactctggccgaaaaggcggttatgccgtggaaccataccatggtaagtag
 tggtgccagaggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctgagtgaagtgccacc
 attgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgccacacatggagg
 agcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcagcagcagcggcgaat
 acctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggtc
 acaggcgagctggtggatcctcccttccatgaattcgccctacgagagcttgagaacacgacc
 agccgctccttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctg
 gcatcattaaaagcgcagtcacaaaaaagatctagtggtgagcgccaagaaagaaaactgt
 gcagaaattataaggagcgtcaagaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagaactgtgga
 ctgagtgctcttgaatggatgcaaacaccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttg

cttgtcatgcaggtactctcagagcgctcatagccattataagacctaanaaaggcagtgctc
 tgccgggatcccaaacagtgcggtttttttaacatgatgtgcctgaaagtgcatttttaacca
 cgagatttgcacacaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttgactaaatctgtgactt
 cggtcgtctcaaccttggtttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccgaaagagactaag
 attgtgattgacactaccggcagtagcaaacctaagcaggacgatctcattctcacttggtt
 cagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctg
 cctctcaaggggtgacccgtaaagggtgtgtatgccgttcggtacaagggtgaatgaaaatcct
 ctgtacgcacccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcacgt
 gtggaaaacactagccggcgacccatggataaaaacactgactgccaaagtaccctgggaatt
 tctactgccacgatagaggagtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgag
 agaccggacccctaccgacgtcttccagaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggccttagt
 gccggtgctgaagaccgctggcatagacatgaccactgaacaatggaacactgtggattatt
 ttgaaacggacaaaagctcactcagcagagatagtattgaaccaactatgcgtgaggttcttt
 ggactcgatctggactccggtctattttctgcacccactgttccgttatccattaggaataa
 tctactgggataaactccccgtcgcttaacatgtacgggctgaataaagaagtgggtccgtcagc
 tctctcgaggtacccacaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatgacatgaac
 actggtagactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtacctgtaaacagaagactgcc
 tcatgcttttagtctccaccataatgaacacccacagagtgacttttcttcattcgtcagca
 aattgaagggcagaactgtcctgggtgggtcggggaaaagtgtccgtcccaggcaaaatgggt
 gactgggtgtcagaccggcctgaggctaccttcagagctcggctggatttaggcacccagg
 tgatgtgcccataatgacataatatttgtaagtgtgaggaccccatataaataccatcact
 atcagcagtggtgaagaccatgccattaaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcat
 ctgaatcccggcggaacctgtgtcagcataggttatggttacgctgacagggccagcgaag
 catcattgggtgctatagcgcggcagttcaagtttcccggtatgcaaaccgaaatcctcac
 ttgaagagacggaagtctgtttgtattcattgggtacgatcgcaaggcccgtagccacaat
 ccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatagaggttccagactccacgaagccgg
 atgtgcaccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaaggagtatta
 taaatgctgctaacagcaaaaggacaacctggcgagggggtgtgcggagcgtgtataagaaa
 ttcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaagggtgc
 agctaaacatatcattcatgccgtaggaccaaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaagggtg
 acaaacagttggcagaggttatgagtcctatcgctaagatttgtcaacgataacaattacaag
 tcagtagcgattccactgttggtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaaccga
 atcattgaaccatttgctgacagcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgca
 gggacaagaaatgggaaatgactctcaaggaaagcagtggttaggagagaagcagtgaggag
 atatgcataatccgacgactcttcagtgacagaacctgatgcagagctgggtgagggtgcatcc
 gaagagttctttggctggaaggaagggtacagcacaaagcgtggcaaaactttctcatatt
 tggaagggaccaagtttcaccaggcggccaaggatatagcagaaattaatgccatgtggccc
 gttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcatgtatatcctcggagaaagcatgagcagtat
 taggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctcctcaccacctagcacgctgccttgct
 tgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgctaaaagcctcacgtccagaacaa
 attactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatcca
 atgctcccagcctatattgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatc
 tcgtggaaacaccaccggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagag
 gggacacctgaacaaccaccacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagcc
 gatcatcatcgaagaggaagaaggatagcataagtttgctgtcagatggcccgaccacc
 aggtgctgcaagtcgaggcagacattcacggggccgcctctgtatctagctcatcctgggtcc
 attcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttatccatacttgacaccctggaggagc
 tagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttacttcgcaaagagtatggagt
 ttctggcgcgaccgggtgcttgcgctcgaacagatttcaggaaccctccacatcccgtccg
 cgcacaagaacaccgtcacttgcacccagcagggtgctcgagagggatcacggggagaac
 cgtgggatacgcggttacacacaatagcgagggcttcttgctatgcaaagtactgacacag
 taaaaggagaacgggtatcgttccctgtgtgcacgtacatcccggccaccataaactcgaga
 accagcctgggtctccaaccggcaggcgtaaatagggtgattacaagagaggagtttgaggc
 gttegtagcacaacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatcttttccctccgacaccg
 gtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtgtggag
 aggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcagggaagggtgg
 agaacatgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggccatagggcattatttgaaaggca

gaaggaaaagtggagtgctaccgaaccctgcacccctgttcctttgtattcatctagtgtgaa
 ccgtgcctttttcaagccccaaggtcgcagtggaagcctgtaacgccatggtgaaagagaact
 ttccgactgtggcttcttactgtattattccagagtacgatgcctatttggacatgggttgac
 ggagcttcatgctgcttagacactgccagtttttgccttgcaaagctgcgcagctttccaaa
 gaaacactcctatttggaaaccacatacgatcggcagtgccctcagcgatccagaacacgc
 tccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatgtcacgcaaagagagaattg
 cccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaatatgctgtgtaataatga
 atattgggaaacgttttaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggtaaatata
 ttaccaaattaaaaggaccacaaaagctgctgctctttttgcaagacacataatttgaatatg
 ttgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaagagagacgtgaaagtgactcc
 aggaacaaaacatactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctag
 caacagcgtatctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcggtcctgctt
 ccgaacattcatacactgtttgatattgtcggctgaagactttgacgctattatagccgagca
 ctccagcctggggattgtgttctggaaactgacatcgctcgtttgataaaaagtgaggacg
 acgccatggctctgaccgcgttaatgattctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttg
 acgctgattgaggcggttctcggcgaaatttcatcaatacatttgcctactaaaactaaatt
 taaattcggagccatgatgaaatctggaatgttctcactgctttgtgaacacagtcatta
 acattgtaatcgcaagcagagtggttgagagaacggctaaccggatcaccatgtgcagcattc
 attggagatgacaatatcgtgaaaggagtcacaaatcggacaaattaatggcagacaggtgcgc
 cactggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgccctatt
 tctgtggaggggtttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccc
 ctaaaaaggctgttttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacag
 gagaagggcattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggttattctttcagagctgt
 gcaaggcagtagaatcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagtatttgccatgact
 actctagctagcagtggttaaatcattcagctacctgagagggggccctataactctctacgg
 ctaacctgaatggactacgacatagtctagtgcagccaccatgaggcctggcctgccctcc
 tacctgatcatcctggccgtgtgcctgttcagccacctgctgtccagcagatacggcgccga
 ggccgtgagcagagccctggacaaggctttccacctgctgctgaacacctacggcagaccca
 tccgggtttctgcgggagaaacaccaccagtgccacctacaacagcagcctgcggaacagcacc
 gtctgtgagagagaacgccatcagcttcaactttttccagagctacaaccagtactacgtgtt
 ccacatgccagatgcctggtttgccggccctctggccgagcagttcctgaaccaggtggacc
 tgaccgagacactggaaagataccagcagcggctgaatacctacgccctgggtgtccaaggac
 ctggccagctaccgggtccttttagccagcagctcaaggctcaggatagcctcggcgagcagcc
 taccaccgtgccccctcccacacgtgagcattccccacgtgtggatgcctccccagacca
 cccctcacggctggaccgagagccacaccacctccggcctgcacagacccccacttcaaccag
 acctgcacccctgttcgacggccacgacctgctgttttagcaccgtgacccccctgctgcacca
 gggcttctacctgatcgacgagctgagatacgtgaagatcacctgaccgaggatttcttcg
 tggtcaccgtgtccatcgacgacgacacccccatgctgctgatcttcggccacctgcccaga
 gtgctgttcaaggccccctaccagcgggacaacttcatcctgcggcagaccgagaagcagca
 gctgctggtgctggtcaagaaggaccagctgaaccggcactcctacctgaaggaccccgact
 tcttgagcgcgccttgacttcaactacctggacctgagcgccctgctgagaaacagcttc
 cacagatacgcctggacgtgctgaagtcgggacgggtgccagatgctcgatcggcggaacctg
 ggagatggccttcgcctatgcctcgcctgttcgcctgctgccagacaggaagaggctggcg
 cccaggtgtcagtgcccagagccctggatagacaggccgcctgctgcagatccaggaattc
 atgatcacctgcctgagccagacccccctagaaccacctgctgctgtacccccacagccgt
 ggatctggccaagaggccctgtggaccccccaaccagatcacccgacatcacaagcctcgtgc
 ggctcgtgtacatcctgagcaagcagaaccagcagcactgatccccagtgggccctgaga
 cagatcgccgacttcgcctgaagctgcacaagacccatctggccagctttctgagcgcctt
 cgccaggcaggaactgtacctgatgggcagcctggtccacagcatgctggtgcataaccaccg
 agcggcgaggagatcttcatcgtggagacaggcctgtgtagcctggccgagctgtcccacttt
 acccagctgctggccccacctcaccacgagtagctgagcgacctgtacacccccctgcagcag
 cagcggcagacgggaccacagcctggaacggctgaccagactgttccccgatgccaccgtgc
 ctgctacagtgcctgcgcctctgtccatcctgtccacctgcagcccagcaccctggaaacc
 ttccccgacctgttctgcctgccccctgggcgagagcttttagcgcctgacctgtccgagca
 cgtgtcctacatcgtgaccaatcagtagctgatcaagggcatcagctaccccgctgtccacca
 cagtcgtgggcccagagcctgatcatcaccagaccgacagccagaccaagtgcgagctgacc
 cggaacatgcacaccacacacagcatcacctggccctgaacatcagcctggaaaactgcgc
 tttctgtcagctgcctgctggaatacagacgataaccaggcgctgatcaacatcatgtaca

tgcacgacagcgacgacgtgctgttcgccctggacccctacaacgaggtgggtggtgtccagc
 ccccggaaccactacctgatgctgctgaagaacggcaccgtgctggaagtgaccgacgtgg
 ggtggacgccaccgacagcagactgctgatgatgagcgtgtacgccctgagcgccatcatcg
 gcatctacctgctgtaccggatgctgaaaacctgctgataatctagacggcgcccccacca
 gcggccgctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgcc
 accatgtgcagaaggcccgactgcggcttcagcttcagccctggacccgtgatcctgctgtg
 gtgctgctgctgctgcctatcgtgtcctctgccgccgtgtctgtggccctacagccggcg
 agaaggtgccagccgagtgccccgagctgaccagaagatgcctgctgggagaggtgttcgag
 ggcgacaagtacgagagctggctgcccgccttggtcaacgtgaccggcagagatggccccc
 gagccagctgatccggtacagacccgtgaccccgaggccgccaatagcgtgctgctggacg
 aggccttctggataaccctggccctgctgtacaacaaccccgaccagctgagagccctgctg
 accctgctgtccagcgacaccgccccagatggatgaccgtgatgcggggctacagcgagt
 tggagatggcagccctgccgtgtacacctgcgtggacgacctgtgcagaggctacgacctga
 ccagactgagctacggccggtccatcttcacagagcagctgctgggcttcgagctggtgcc
 cccagcctgttcaacgtgggtgggtggccatccggaacgaggccaccagaaccaacagagccgt
 gcggctgctgtgtctacagccgtgcacctgagggcatcacactgttctacggcctgtaca
 acgccgtgaaagagttctgcctccggcaccagctggatccccccctgctgagacacctggac
 aagtactacgcggcctgccccagagctgaagcagaccagagtgaacctgcccggccacag
 cagatatggccctcaggccgtggacgccagatgataatctagacggcgcgcccccacccaatcg
 atctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagtctagtcgacgccaccatg
 ggcaagaaagaaatgatcatggtcaagggcatccccaaagatcatgctgctgattagcatcac
 cttctctgctgctgtcctgatcaactgcaacgtgctgggtcaacagccggggcaccagaagat
 cctggccctacaccgtgctgtcctaccggggcaagagatcctgaagaagcagaaagaggac
 atcctgaagcggctgatgagcaccagcagcgacggctaccgggtcctgatgtaccccagcca
 gcagaaattccacgccatcgtgatcagcatggacaagtccccccaggactacatcctggccg
 gacccatccggaacgacagcatcacccacatgtgggttcgacttctacagcaccagctgcgg
 aagcccgccaaatacgtgtacagcgagtacaaccacaccgcccacaagatcacctgaggcc
 tcccccttgtggcaccgtgcccagcatgaactgcctgagcgagatgctgaacgtgtccaagc
 ggaacgacaccggcgagaagggctgcggcaacttcaccaccttcaaccccatgttcttcaac
 gtgccccggtggaacaccaagctgtacatcggcagcaacaaagtgaacgtggacagccagac
 catctactttctgggctgaccgccctgctgctgagatacggccagcggaactgcacccggt
 ctttctacctgggtcaacgccatgagccggaacctgttccgggtgcccagtagcatcaacggc
 accaagctgaagaacaccatgcggaagctgaagcgggaagcaggccctgggtcaaagagcagcc
 ccagaagaagaacaagaagtccagagcaccaccacccccctacctgagctacaccacctcca
 ccgcttcaacgtgaccaccaacgtgacctacagcgccacagccgccgtgaccagagtggcc
 acaagcaccaccggctaccggccccgacagcaactttatgaagtcacatcatggccacccagct
 gagagatctggccacctgggtgtacaccacctgcggtacagaaacgagcccttctgcaagc
 ccgaccggaacagaaccgcccgtgagcgagttcatgaagaatacccacgtgctgatcagaac
 gagacacctacaccatctacggcaccctggacatgagcagcctgtactacaacgagacaat
 gagcgtggagaacgagacagccagcgacaacaacgaaaccacccccacctccccagcacc
 ggttccagcggaaccttcacgacccctgtgggactacctggacagcctgctgttccctggac
 aagatccggaacttcagcctgcagctgcccgcctacggcaatctgacccccctgagcacag
 aagggccgccaacctgagcaccctgaacagcctgtgggtgggtggagccagtataatctagac
 ggcgcgccaccaccgcgggcaatatagcaaacactaaaaactcgatgtacttccgaggaag
 cgcagtgcataatgctgcgagctgttgccacataaccactatattaaccatcttagcgg
 acgccccaaaactcaatgtatcttctgaggaagcgtgggtgcataatgccacgcagcgtctgat
 aacttttattatttcttttattaatcaacaaaattttgtttttaacatttcaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcggtatggcatctccacctcctcgcggtc
 cgacctgggcatccgaaggaggacgcacgtccactcggatggctaaggagagccacgagct
 cctgttttaaccagctccaattcgccctatagtgagtcgtattacgcgcgctcactggccgt
 cgttttacaacgtcgtgactgggaaaacctggcggttacccaacttaatcgcccttgcagcac
 atcccccttctcgccagctggcgtaatagcgaagaggcccgaccgatcgcccttcccaacag
 ttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcattaagcgcggcggggtgt
 ggtgggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcggcgtcctttcgctt
 tcttcccttcccttctcgccacgttcgcccgttcccccgtcaagctctaataatcggggggtc
 cctttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtga
 tgggttcacgtagtgggcatcgccctgatagacgggttttccgccccttgacgttggagcca
 cgttctttaatagtggactctgttccaaactggaacaacactcaacctatctcggtctat

tcttttgatttataagggattttgccgattttcggcctattgggttaaaaaatgagctgattta
 acaaaaatttaacgcgaatttttaacaaaatattaacgcttacaatttaggtggcacttttcg
 gggaaatgtgcgcggaacccctatttgtttatttttctaaatacattcaaataatgtatccgc
 tcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtatt
 caacattttccgtgtcgcccttattcccttttttgcggcattttgccttcctgtttttgctca
 cccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtgggttaca
 tcgaactggatctcaacagcggttaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttcca
 atgatgagcacttttaaaagtctgctatgtggcgcggtattatcccgtattgacgccgggca
 agagcaactcggtcgccgcatacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagtca
 cagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgtgccataaccatg
 agtgataacactgcggccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgc
 ttttttgacacaacatgggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaatg
 aagccataccaaacgacgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgc
 aaactattaactggcgaactacttactctagcttcccggcaacaattaatagactggatgga
 ggcggataaaagttgcaggaccacttctgcgctcggcccttccggctggctggtttattgctg
 ataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagatggt
 aagccctcccgtatcgtagttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaa
 tagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggtaactgtcagaccaagttt
 actcatatatacttttagattgatttaaaaacttcattttttaatttaaaggatctaggtgaag
 atcctttttgataatctcatgaccaaatacccttaacgtgagttttcggtccactgagcgtc
 agaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatcctttttttctgcgcgtaactctgct
 gcttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtgggtttggttgccggatcaagagctacca
 actctttttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataaccaataactgttcttctagt
 gtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgtctctgc
 taatcctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccggggttgactca
 agacgatagttaccggataaaggcgcagcgggtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcc
 cagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcg
 ccacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggtatccggtaagcggcagggtcggaacagga
 gagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctgggtatctttatagtcctgtcggggttcg
 ccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggaggcctatggaaaa
 acgccagcaacgcggcctttttacgggttcttggccttttgctggccttttgctcacatgttc
 tttcctgcttatcccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgagctgatac
 cgctcgcgcgagccgaacgaccgagcgcagcagtcagtgagcaggaagcgggaagagcgc
 caatacgcaaaccgcctctcccgcgcggtggccgattcattaatgcagctggcacgacagg
 tttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcacgcaattaatgtgagttagctcactcatta
 ggcaccccaggctttacactttatgctcccggctcgtatggtgtgtggaattgtgagcggat
 acaatttcacacaggaaacagctatgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcac
 taaaggaacaaaagctgggtaccggcgcca

Vector A526: SGP-H-SGP-L-SGP-UL128-2A-UL130-2Amod-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCCTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCTACTCATTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG

AGATCGGGCTGAGAACAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGCAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCTGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCTGTATATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTCTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAAACACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACATAAATCTGTGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACCGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGTCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACAGAACTGCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCACTTCG
 TCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGAGACCGGCTGAGGTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCAAATGACATA
 TAATATTTGTAAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATTCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTTC
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACCTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCACAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTGCAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCAGAGGTGCCGTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTGATGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTTCGAGGCAGACATTCACGGGCGGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCTGTAGCACAACAACATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGAGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCGTATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGTACCGAACCC

[illegible]

TCCCCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAGAGTGAACCT
GCCCCCCCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAACGCCGCGCGCCCTATAACTCTCTAC
GGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGACCCCCCTTCCTGACAA
CCCTGTGGCTGCTCCTGGGCCATAGCAGAGTGCCTAGAGTGCGGGCCGAGGAATGCTGGCAGTTTCATCAACGTGA
ACCACCCCCCCCCGAGCGGTGCTACGACTTCAAGATGTGCAACCGGTTACCGTGGCCCTGAGATGCCCCGACGGCG
AAGTGTGCTACAGCCCCGAGAAAACCGCCGAGATCGGGGCATCGTGACCACCATGACCCACAGCCTGACCCGGC
AGGTGGTGCACAACAAGCTGACCAGCTGCAACTACAACCCCCCTGTACCTGGAAGCCGACGGCCGGATCAGATGGC
GCAAAGTGAACGACAAGGCCAGTACCTGCTGGGAGCCGCCGGAAGCGTGCCCTACCGGTGGATCAACCTGGAAT
ACGACAAGATCAGCCGGATCGTGGGCCCTGGACCAGTACCTGGAAGCGTGAAGAAGCACAAGCGGCTGGACGTGT
GCAGAGCCAAAGATGGGCTACATGCTGCAGCTGTTGAATTTTGACCTTCTTAAGCTTGCGGGGAGACGTGAGTCCA
ACCCCGGGCCCATGCTGCGGCTGCTGCTGAGACACCACTTCCACTGCTGCTGCTGTGTGTGCGGTGTGGGCCACCC
CTTGTCTGGCCAGCCCTTGGAGCACCTGACCGCCACCCAGAACCCCTAGCCCCCTTGGTCCAAGCTGACCTACA
GCAAGCCCCACGAGGCCGCCACCTTCTACTGCCCTTTCTGTACCCAGCCCTCCAGAAAGCCCCCTGCAAGTTCA
GCGGCTTCCAGAGAGTGTCCACCGGCCCTGAGTGCCGGAACGAGACACTGTACCTGCTGTACAACCGGGAGGGCC
AGACACTGGTGGAGCGGAGCAGCACCTGGGTGAAAAAAGTGATCTGGTATCTGAGCGGCCGGAACAGACCATCC
TGCAGCGGATGCCAGAACGCCAGCAAGCCAGCGACGGCAACGTGCAGATCAGCGTGGAGGACGCCAAAATCT
TCGGCGCCACATGGTGGCCAAAGCAGACCAAGCTGCTGAGATTCTGTGGTCAACGACGGCACCATATCAGATGT
GCGTGATGAAGCTGGAAAGCTGGGCCACGTGTTCCGGGACTACTCCGTGAGCTTCCAGGTCCGGCTGACCTTCA
CCGAGGCCAACCAACAGACCTACACCTTCTGACCCACCCCAACCTGATCGTGCTGCTGAACCTCGACCTGCTGA
AGCTGGCCGCGCAGCTGGAGAGCAACCCCGCCCCCATATGCGGCTGTGTCAGAGTGTGGCTGTCCGTGTGCTGT
GTGCGGTGGTGTGGGCCAGTGCCAGAGAGAGACAGCCGAGAAGAAGGACTACTACCGGGTGCCCCACTACTGGG
ATGCTTGCAGCAGAGCCCTGCCCGACCGACCCGGTACAAATACGTGGAGCAGCTCGTGGACCTGACCCCTGAAC
ACCACTACGACGCCAGCCACGGCTGGACAACCTTCGAGCTGCTGAAGCGGATCAACGTGACCGAGGTGTCCCTGC
TGATCAGCGACTTCCGGCGGCAGAACAGAAAGAGCGGCACCAACAAGCGGACCACTTCAACGCCGCTGGCTCTC
TGGCCCCCTACGCCAGATCCCTGGAATTCAGCGTGCGGCTGTTCGCCAACTGATAACGTTGCATCCTGCAGGATA
CAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGCGGATTGGCATGCCGCCTTAAATTTTTATTTTTATTTT
TCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAG
GGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGC
TAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTATTAC
TGTTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTT
GAGACACAACGTGGCTTTTGTGAATAAATCGAACTTTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCAGCATCTTCCCGACA
ACGCAGACCTTCCGTGGCAAAGCAAAAGTTCAAAATCACCAGCTGGTCCACCTACAACAAGCTCTCATCAAC
TGTGCTCCCTTCTTGGCTGGATGATGGGGCATCAGGCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTCACGAG
GCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGCTTCA
TGTGGCAGGAGAAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGTGATACAGGATATATTCGCTTCCCTCGCTC
ACTGACTCGCTACGCTCGGTGTTTCGACTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTTGGAA
GATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGGCAAAGCCGTTTTCATAGGCTCCGCCCCCTG
ACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTC
CCCTGGCGGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTTCTGCTTTTCCGTTTACCGGTGTCTTCCGCTGTTATGGCCGCG
TTTGTCTCATTTCCACGCTGACACTCAGTTCCGGGTAGGCAGTTCCGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCC
CCGTTTCACTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGAAAGACATGCAAAAGCAC
CACTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCAATGCGCCCGTTAAGGCTAAACTGAA
AGGACAAGTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCCTTC
GAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTCGTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAA
GATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCA
AAAAGGATCTTCACTTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACT
TGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGGCCAGCAATA
TCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATG
TTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACCACCCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAAC
AGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCTGATCCACCAGGCCCCGCTTCCATACGGGTA
CGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGC
ATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCG
CCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCC
AGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTCAAAACAGCACC
GGACGACCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCA
AACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTTTCAA
TATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAA
ATAGGGGTTCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGT
TAAATTTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAAT
AGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGG

CGTTTCGGTGC GGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGT
AACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

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

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGGAGTAGAAGCCAAGCAGGTCACGTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGC GCGCCGCGCAGAAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACCTGAGACTATGTGCCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTAAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGCAGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTTAGAAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTTGGAAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCACTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
TAACACACTCTGGCCGAAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCTGTAACA
GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
GCGAGCAGCAGCGCAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
GGCTCAGAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCA
CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAAATGAAAG
GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCTGTATA
TTGACGAAGCTTTTTGCTTGTGTCATGCAGGTAATCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTTAATCATGATGTGCTTGAAGTGCAATTTAACCACGAGATTTGCA
CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCCGTCTCAACCTTGTGTTTACG
ACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCATACCAACCTAAGC
AGGACGATCTCATTCTCACTTGTGTTTCAAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGTTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
TGTAACGACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGAGGACCGCATCGTGTGGAACCACTAG
CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAAACG
TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGTGTAAGACCGCTGGCATAGACATGACCCTGAACAATGGAACACTG
TGATATTTTTGAAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCCTCGGG
CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCTCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTTCG
TCAGCAAATTGAAGGGCAGAAGTGTCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
TGTCAGACCCGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCAAAATATGACA
TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTTCATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
TTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGG
TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTTCATGCCGTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG

ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTTC
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAAGCATGAGCAGTATTAGGTCGAAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTAATGTGTGCTCATCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCCAGCCTATATTTGTTCTCACCGAAAGTGCCCTGCGTATATTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGCATGAGTGGCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACGGGCCGCCCTCTGTAT
 TAGCTCATCTCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACATTGACACCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTGACCGGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCCTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAAGAACCCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGAGCGTTCTGTAGCACAACAACAAATGACGGTTTGTATGCGGGTG
 CATACTCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTAAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCCTAGGGCATTTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGTACCCGAACCC
 TGCATCCTGTTTCTTTGTATTATCTAGTGTGAACCGTGCCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCAGAGTACGATGCCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTTGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTTCCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAGAAATGCAATGTACGCAAAATGAGAGAAATGCCCCGTTATGGATTGCGCGGCCCTTAAATGTGG
 AATGCTTCAAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGTAG
 AAAACGTTGGTAAATTAATTAACCAATTAAGAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTGGCAAGACACATAAATTTGA
 ATATGTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGTATATGTGCGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAACTGACATCGCGTCTGTTT
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCAATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTAAATCATTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCCTATACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCTTGGCCCT
 GCGCTCTTACCTGATCATCTCTGGCCGTGTGCTGTTTACGCCACCTGCTGTCTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCGCT
 GAGCGAGCCCCCTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGTGTAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTTCTGCGGGAGAA
 CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTCTGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACAGTACTACGTGTTCCACATGCCAGATGCCGTGTTTGGCCGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
 CTTGAACACAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACAGCAGCGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA
 GGACCTGGCCAGCTACCGGTCTTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGT
 GCGCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCCACGTGTGGATGCCCTCCCCAGACACCCCTCAGCGCTGGACCGAGAG
 CCACACCACCTCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACAGACCTGCATCCTGTTTCGACGGCCACGACCTGCTGTT
 TAGCACCGTGACCCCTGCTGCACACAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGAC
 CGAGGATTTCTTCTGTTGCTCACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTCTGGCCACCTGCCCAG
 AGTGTCTGTTCAAGGCCCTTACCAGCGGGACAACCTTCATCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTGGTGTCT
 GGTCAAGAAGGACAGCTGAACCGGCATCTTACCTGAAGGACCCCGACTTCTTGGACGCCGCCCTGGACTTCAA
 CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTG
 CCAGATGCTCGATCGCGGACCGTGGAGATGGCTTTCGCTATGCCCCCTGCCCCGTGTCGCCGTGCCAGACGGA
 AGAGGCTGGCGCCCGAGGTGTCAGTGGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCGGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCAT
 GATCACCTGCTGAGCCAGACCCCGCTAGAACCAACCCCTGCTGCTGTACCCCAAGCCGTGGATCTGGCCCAAGAG
 GCGCCTGTGGACCCCAACAGATCACCGACATCAACAGCCTCGTGCGGCTCGTGTACATCTGAGCAAGCAGAA

CCAGCAGCACCTGATCCCCCAGTGGGCCCCGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCT
GGCCAGCTTTCTGAGCGCCTTCGCCAGGCAGGAACCTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTGCA
TACCACCGAGCGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCCACCTTTACCCA
GCTGCTGGCCCCACCTCAACCAGAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGAACA
CAGCCTGGAACCGCTGACCAGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATCCT
GTCCACCATGCAGCCCAGCACCCCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCCTGCCCTGGGGCAGAGCTTTAGCGC
CCTGACCGTGTCCGAGCAGTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTG
CACCACAGTCTGTGGGCCAGAGCCTGATCATCACCCAGACCCAGACCCAGACCAAGTGGGAGCTGACCCGGAACAT
GCACACCACACACAGCATCACCGTGGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACCTGCCCTTTCTGTAGTCTGCCCTGCT
GGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGACGCTGCTGTTCCGCCCTGGA
CCCCACAAACGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCCGTGCTGGA
AGTGACCGAGCTGGTGGTGGAGGCCACCGACAGCAGACTGCTGATGATGAGCGTGTACGCCCTGAGCGCCATCAT
CGGCATCTACCTGCTGTACCGGATGCTGAAAACCTGCTGATAATCTAGAGGCCCTTATAACTCTCTACGGCTAAC
CTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGTGCGAGAAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGG
ACCCGCTGATCCTGCTGTGGTGTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
CGCCGAGAGGTGCCAGCGAGTGGCCGAGCTGACCGAGAGTGCCTGCTGCGGCGAGGTGCTGAGGGCGGACAA
GTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCTGCTCAACGTGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAG
ACCCGTGACCCCCGAGGCCGCCAATAGCGTGTGCTGAGACGAGGCCCTTCTGGATACCCCTGGCCCTGCTGTACAA
CAACCCCGACAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCCTGCTGTCCAGCGACACCGCCCCAGATGGATGACCGTGTATGCG
GGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGCCCTGCCGTGTACACCTGCCGTGGACGACCTGTGCGAGAGGCTACGACCT
GACCAGACTGAGCTACGGCCCGTCCATCTTCACAGAGCAGTGTCTGGGCTTCGAGCTGTGTGCTTCCAGCTGT
CAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAAGAACAGAGCCGTGCCGTGCTGCTGTGTCTACAGCCGC
TGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCCTGTACAACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCCTCCGGCACCAGCTGGA
TCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAGAGTGAACCT
GCCCGCCCAAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAACGCCGGCGGCCCTTATAACTCTCTAC
GGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGACCCCTTCTTGACAA
CCCTGTGGCTGCTCCTGGGCCATAGCAGAGTGCTTAGAGTGCGGGCCGAGGAATGCTGCGAGTTTCATCAACGTGA
ACCACCCCCCGAGCGGTGCTACGACTTCAAGATGTGCAACCGGTTACCGTGGCCCTGAGATGCCCGGACGGCG
AAGTGTGCTACAGCCCCGAGAAAACCGCCGAGATCCGGGGCATCGTGACCAACATGACCCACAGCCTGACCCGGC
AGGTGGTGACAAACAAGCTGACCACTGCAACTACAACCCCTGTACCTGGAAGCCGACGGCCGGATCAGATGCG
GCAAGTGAACGACAAGGCCAGTACCTGCTGGGAGCGCGCGGAAGCGTGGCTTACCGGTGGATCAACCTGGAAT
ACGACAAGATCACCCGGATCGTGGGCTGGACCACTGGAAGCGTGAAGAAGCACAAAGCGCTGGACGTGT
GCAGAGCCAAGATGGGCTACATGCTGCAAGTATAAGGCGCGCCAACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGAAATAAGG
CCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGG
CCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGT
GAAGGAAGCAGTTCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCCTTTCAGGCAGCGGAACCC
CCCACCTGGCGACAGGTGCCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCCA
GTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAA
GGATGCCCAGAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTC
GAGGTTAAAAAACGCTCTAGGCCCCCCGAACACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACACGATAAATATGCTGC
GGCTGCTGCTGAGACACCACTTCTACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
GGAGCACCTGACCGCCAAACAGAACCTTAGCCCCCTTGGTCCAAGCTGACCTACAGCAAGCCCCACGACGCCG
CCACCTTCTACTGCCCTTTCTGTACCCAGCCCTCCAGAAAGCCCCCTGCAGTTTCAGCGCTTCCAGAGAGTGT
CCACCGGCCCTGAGTGGCCGAACGAGACACTGTACCTGCTGTACAACCGGGAGGGCCAGACACTGGTGGAGCGGA
GCAGCACCCTGGGTGAAAAAAGTGTATCTGGTATCTGAGCGGCCGAACAGACCATCCTGCAGCGGATGCCAGAA
CCGCCAGCAAGCCAGCGACGGCAACGTGCAGATCAGCGTGGAGGACGCCAAAATCTTCGGAGCCCAATGCTGTGC
CCAAGCAGACCAAGCTGCTGAGATTCTGGTCAACGACGGCACAGATATCAGATGTGCGTGTATGAAGCTGGAAA
GCTGGGCCCCAGTGTTCGGGACTACTCCGTGAGCTTCCAGGTCCGGCTGACCTTACCCGAGGCCAACAACAGAA
CCTACACCTTCTGCACCCACCCCAACCTGATCGTGTGATAAGTACCTTTGTACGCCTGTTTTATACCCCTCCCT
GATTTGCAACTTAGAAGCAACGCAACAGATCAATAGTAGGTGTGACATACCAGTCGCATCTTGATCAAGCACT
TCTGTATCCCCGACCGAGTATCAATAGACTGTGCACACGGTTGAAGGAGAAAACGTCCGTTACCCGGCTAACTA
CTTCGAGAAGCCTAGTAACGCCATTGAAGTTGCAGAGTGTTCGCTCAGCACTCCCCCGTGTAGATCAGGTGGA
TGAGTCACCGCATTCGCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGCCCTGCCATGCGGTAACCCATAGGA
CGCTCTAATACGACATGGCGTGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCCCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAATC
CTAACTGCGGAGCACATACCCCTAATCCAAAGGGCAGTGTGTGTAACGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTAC
TTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTATCTTTGTATTTGGCTGCTTATGGTGACAATTAAGAATTTGTACCATATAGC
TATTGGATTGGCCATCCAGTGTCAAACAGAGCTATTGTATATCTCTTTGTTGGATTACACCTCTCACTCTTGAA
ACGTTACACACCCCTCAATTACATTATACTGCTGAACACGAAGCGCATATGCGGCTGTGCAGAGTGTGGCTGTCCG
TGTGCTGTGTGCT
ACTACTGGGTGCT
CCCTGAACCTACCACTACGACGCCAGCCACGGCCTGGACAACCTTCGACGTGCTGAAGCGGATCAACGTGACCCGAGG

TGTCCCTGCTGATCAGCGACTTCCGGCGGCAGAACAGAAGAGGCGGCACCAACAAGCGGACCACCTTCAACGCGG
 CTGGCTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAGATCCCTGGAAATTCAGCGTGCGGCTGTTCCGCCAACTGATAACGTTGCATCC
 TGCAGGATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAAGCTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAATTTTTTA
 TTTTATTTTTCTTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCAC
 TCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCC
 TTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTTATCTTGTCATGTAACATC
 AGAGATTTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAACTTTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATC
 TTCCCGACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAGTTCAAAATCACCAACTGGTCCACCTACAACAAAGCTC
 TCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTAGGCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTT
 CTTACGAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGATACTGGCTTACTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGA
 AGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGTGATACAGGATATATTCCGCT
 TCCTCGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTCGTTGACTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGAT
 TTCTTGAAGATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGGCAAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCC
 GCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
 AGGCGTTTTCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCTGCTTTTCGGTTTACCGGTGTGATTCCGCTGTT
 ATGGCCGCGTTTGTCTCATTCCACGCTGACACTCAGTTCCGGGTAGGCAGTTTCGCTCCAAGCTGGACTGTATGC
 ACGAACCCCCCGTTTCAGTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAAGTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAGACATG
 CAAAAGCACCCTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCATGCGCCGGTTAAGGC
 TAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAG
 AGAACCTTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGTTTTTTTCGTTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGA
 TCTCAAGAAGATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATG
 AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTTAAATCAATCTAAAGTATATAT
 GAGTAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGT
 GCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAACGATCCGCCCATTTCGCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCC
 AGCGCAATATCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCC
 ACCATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACACCACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGA
 CGCGCAAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCGCTTCC
 ATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGC
 AGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCC
 GGCATTCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCG
 GTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTACGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTACA
 AACAGCACCGGACGACCCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAA
 TCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTC
 CTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAA
 AATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAA
 AATTGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTTAAACAAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAAT
 CAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGT
 TGGGAAGGGCGTTTTCGGTGCGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATT
 AAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A531: SGP-gHsol-SGP-gL

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCGAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTCACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTGCCCCG
 TAGTGCCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCTGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG

AGATCGGGCTGAGAACAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGCAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTTCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACACCCCGTAGAGACCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTCTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAACACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACATAAATCTGTGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACCGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGTCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACAGAACTGCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTGCT
 TCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAGAAATGGTTGACTGGT
 TGTGAGACCCGCTGAGGTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCAAATGACATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATTCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATTGCCATTAAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTATTCATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCTCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACCTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCACAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTGCAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCCTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCCGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTCAGATGGCCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTTCGAGGCAGACATTCACGGGCGGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAAGAACCCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCTGTAGCACACAACAATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCGTATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGTACCGAACCC

TGCATCCTGTTCCCTTTGTATTTCATCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTCGCAGTGGAAGCCTGTAA
ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTCACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCCTTTAATGTGG
AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTTAAAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTTGCGAAGACACATAATTTGA
ATATGTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGATATGTGCGCTG
AAGACTTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACCTCCAGCCTGGGGATTTGTTGTTCTGGAACTGACATCGCGTCTGTTG
ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
TGACGCTGATTGAGGCGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAG
CCATGATGAAATCTGGAATGTTCCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
TGAGAGAACCGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCACTTATTGGAGATGACAATATCGTGAAGGAGTCAAATCGG
ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCTGTGGCAGACCCCC
TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTAAATCATTCAGCTACCTGAGAG
GGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCCCTGGCCT
GCCCTCCTACCTGATCATCTGGCCGTGTGCCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCCGT
GAGCGAGCCCCCTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGTGTAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTCTGTGAGAGAGAAAGCCATCAGCTTCAACTT
TTTCCAGAGCTACAACCACTACTAGTGTTCACATGCCCAGATGCCCTGTTTGGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
CCTGAACCAAGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA
GGACCTGGCCAGCTACCGGTCCCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGT
GCCCTCTCCCATCGACCTGAGCATCCCCACGTTGGATGCCCTCCCCAGACCACCCCTCAGCGCTGGACCGAGAG
CCACACCACTTCCGGCTGACACAGACCCCACTTCAACAGAGCTTGCATCCTGTTTCGACGGGCCAGGACCTGCTGTT
TAGCACCGTGACCCCTGCGCTGCACACAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCCCTGAC
CGAGGATTTCTTGGTGTGACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCGATGCTGCTGATCTTCCGGCCACCTGCCAG
AGTGTGTTTCAAGGCCCCCTACAGCGGGACAACCTTCTCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTGGTGTCT
GGTCAAGAAGGACAGCTGAACCGGCACTCTTACCTGAAGGACCCCGACTTCTTGGACCGCCGCTGGACTTCAA
CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTG
CCAGATGCTCGATCGGCGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCCCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGCCGCTGCCAGACAGGA
AGAGGCTGGCGCCCAAGGTGTGAGTGGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCAT
GATCACCTGCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAAGAG
GGCCCTGTGGACCCCAACAGATCACCGACATCACAAAGCCTCGTGGCGCTCGTGTACATCTCTGAGCAAGCAGAA
CCAGCAGCACCTGATCCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCT
GGCCAGCTTTCTGAGCGCTTTCGCCAGGCAGGAACCTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTGTCA
TACCACCGAGCGCGGGAGATCTTTCATCGTGGAGACAGGCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCCACTTTACCCA
GCTGCTGGCCCACTCTACCAAGAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGACAGCAGCGGCGAGACGGGACCA
CAGCCTGGAACGGCTGACCAAGCTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATCCT
GTCCACCATGACGCCAGCACCTTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCGCTGCCCTGGGCGAGAGCTTTAGCGC
CCTGACCGTGTCCGAGCAGTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTG
CACCACAGTCTGGGCCAGAGCCTGATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCGAGCTGACCCGGAACAT
GCACACCACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACTGCGCTTTCTGTGAGTCTGCCCTGCT
GGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGAGTGTGTTTGGCCCTGGA
CCCCACAAAGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGTGGA
AGTGACCGAGCTGGTGGTGGACGCCACCGACTGATAATCTAGAGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAAT
GGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGTGCAGAAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGT
GATCCTGCTGTGGTGTGCT
GAAGGTGCCAGCCGAGTGGCCGAGCTGACCAAGATGCCCTGCTGGGCGAGGTGTTTCAGGGGCGACAAGTACGA
GAGCTGGCTGCGGCCCTGGTCAACGTGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGT
GACCCCGAGGCGGCCAATAGCGTGTGCTGGAAGAGGCTTCTTGGATACCTTGGCCCTGCTGTACAAACAACCC
CGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGACCTGCTGTCCAGCGACACCGCCCCCAGATGGATGACCGTGTGCGGGGCTA
CAGCGAGTGTGAGATGGCAGCCCTGCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCGAGAGGCTACGACCTGACCCAG
ACTGAGCTACGGCCGTTCCATCTTACAGAGCAGTGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGGCCCCCAGCCTGTTCAACGT
GGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAAGAACAGAGCCGTGCGGCTGCGCTGCTACAGCCGCTGCAACC
TGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCTGTACAACGCCGTGAAAGAGTCTGCGCTCCGGCACCCAGCTGGATCCCCC
CCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAGAGTGAACCTGCCCGC

CCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGC
 TTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGA
 TTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACC
 TCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAA
 CACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACCTGCCCGCTTTCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCA
 TTAACATGGTCATAGCTGTTTTCTTTCGCTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGT
 CGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTG
 CTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAAC
 CCGACAGGACTATAAAGATAACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCG
 CTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTC
 AGTTCGGTGTAGGTGCTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTACGCCCCGACCGCTGCGCCTTA
 TCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGG
 ATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGA
 ACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAGAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAA
 CAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTCGAAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAA
 GATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGA
 TTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAG
 TAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCC
 GCAATGCCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCGCAATATCACGGGTGGCCAGC
 GCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCACGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACC
 ATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACACCACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGC
 GCAAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATA
 CGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCGGGTCCAGGGTATGCAGA
 CGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGC
 ACTTCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTG
 GTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTACGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTACAAAC
 AGCACCGGACGACCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCA
 TAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTT
 TTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAAT
 AAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAT
 TCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAA
 AAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTACGGCTGCGCAACTGTTGG
 GAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAG
 TTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A532: SGP-Hsol-2A-L

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTCTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAAGTGCAGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTG
GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG

CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTCAAGCCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACGTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCAGTCTTTTAAACATGATGTGCCGTGAAAGTGCATTTTAAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTCACATAAATCTGTGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCAACCCACCTCAGAACATGTGAACGCTCTACTGACCCGCACGAGGACCGCATCGTGTGGAAAAACACTG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCAAGGCTTTAGTGCCGGTGTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTTGAACCACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAATTTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTAAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTTGTATTCATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAAACAAAGTTTTCGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTTC
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAAGCGATGGCAAAACCTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTGCAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCGTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAAACCAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGCAGATGGCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCCCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTCAGCGAGACTAATCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCCGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTACGGAACCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAAGACCTTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACCTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGAGGCGTTCTGTAGCACACAACAATGACGGTTTGTATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCCTAGGGCATTTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCCCTTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCGTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAATTGCCCCGTATTGGATTGGCGGCCCTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG

AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTTAAAAGGACCAAAGCTGCTGCTCTTTTTGCGAAGACACATAAATTGGA
 ATATGTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGAATCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGATATGTCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACATAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACCGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTCCGCTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCCTGGCCT
 GGCCTCTACCTGATCATCTGGCCGTGTGCTGTTTACGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCCGT
 GAGCGAGCCCCGAGCAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
 CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTCTGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACAGTACTACGTGTTCCACATGCCCAGATGCTGTTTGGCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
 CCTGAACCAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA
 GGACCTGGCCAGCTACCGGTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGT
 GCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCCCAGTGTGGATGCCCTCCCGAGACCACCCCTCAGCGCTGGACCGAGAG
 CCACACCACCTCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACCAGACCTGCATCTGTTTCGACGGCCACGACCTGCTGTT
 TAGCACCGTGACCCCCCTGCTGCAACAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGAC
 CGAGGATTTCTTCGTGGTCCACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCCGAG
 AGTGCTGTTCAAGGCCCCCTACCAGCGGGACAACTTCATCTGCGGCAGACCGAGAGACAGAGCTGCTGGTGTCT
 GGTCAAGAAGGACCACTGAACCGGCACTTCTACCTGAAGGACCCCCGACTTCTTGGACGCGCCCTGGACTTCAA
 CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGAGCGTGTGAAGTCCGGACGGTG
 CCAGATGCTCGATCGGCGGACCGTGGAGATGGCTTTCGCTATAGCCCTCGCCCTGTTTCGCGCTGCCAGACGGA
 AGAGGCTGGCGCCAGGTGTGATGCCAGACCCCTGGATAGACAGGCGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCAT
 GATCACTGCTGCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCCACCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAG
 GGCCCTGTGGACCCCCAACCCAGATCACCGACATCACAAAGCCTCGTGCGGCTCGTGTACATCTGAGCAAGCAGAA
 CCAGCAGCACCTGATCCCCCAGTGGGCCCCGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCT
 GGCCAGCTTTCTGAGCGCTTTCGCCAGGCAGGAACCTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTGC
 TACCACCGAGCGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCACTTTACCCA
 GCTGCTGGCCCCACCTCACCACGAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCA
 CAGCCTGGAACCGCTGACCAGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATCT
 GTCCACCATGCAGCCAGCACCTTGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCTGCCCTGGGCGAGAGCTTTAGCGC
 CCTGACCGTGTCCGAGCACGTGTCTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGT
 CACCACAGTCTGCGGCCAGAGCCTGATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCGAGCTGACCCGGAACAT
 GCACACCACACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAACCTGCGCTTTCTGTGAGTCTGCCCTGCT
 GGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGACGTGCTGTTTCGCCCTGGA
 CCCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGTGGA
 AGTGACCGACGTGGTGGTGGACGCCACCGACTGTTGAATTTTGACCTTCTTAAGCTTGGCGGAGACGTGAGT
 CAACCCCGGGCCCATGTGCAGAAAGGCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGTGATCCTGCTGTGGT
 CTGCTGCTGCTGCTATCGTGTCTCTGCCCGGCTGTCTGTGGCCCCCTACAGCCGCGGAGAAGGTGCCAGCCGA
 GTGCCCGGAGCTGACCAGAAGATGCTGTGGGCGAGGTGTTTCGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCC
 CCTGGTCAACCTGACCCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGTGACCCCCGAGGCCG
 CAATAGCGTGTGCTGGACGAGGCTTCTTGATACCCCTGGCCCTGCTGTACAACAACCCCGACCGAGCTGAGAGC
 CCTGCTGACCCCTGCTGTCCAGCGACACCGCCCCCAGATGGATGACCGTGTGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGA
 TGGCAGCCCTGCGGTGTACACTGCGTGGACGACTGTGTGAGAGGTACGACCTGACCGAGCTGAGCTACGGCCG
 GTCCATCTTACAGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCG
 GAACGAGGCCACCCAGAACCAACAGAGCCGTGCGGCTGCCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACT
 GTTCTACGGCTGTACAACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCTCCGGCACCGAGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACCT
 GGACAAGTACTACGCCGGCTGCCCCCAGAGCTGAAGCAGACAGAGTGAACCTGCCCGGCCACAGCAGATATGG
 CCGCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGC
 GCGGATTGGCATGCCGCCCTTAAAAATTTTTATTTTTATTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATAT
 TTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGAC
 CTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACACGTGATATCTGGC
 CTCATGGGCCCTTCTTTTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGCCAGCTGCATTAAACATGGTCATAG
 CTGTTTCTTGGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGGTAAAGCC

TGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCAT
 AGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA
 AGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTG
 TCCGCCTTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGTTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTC
 GTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGT
 CTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGG
 TATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATC
 TCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGT
 AGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTT
 TCTACGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAACTCACGTAAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATC
 TTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGAC
 AGTTATTAGAAAAATTATCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGC
 ACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAA
 CGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTTCGGCAGG
 CACGCATCACCATGGGTCAACCACAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCTGCC
 GGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGT
 TCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCC
 GCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGC
 AGCCAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCAATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTC
 AGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTACAAAACAGCACCGGACGACCC
 TCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGT
 TCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTTCAATATTATTGA
 AGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTT
 CCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTT
 GTTAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAAGAATAGACCGAGA
 TAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTACGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGT
 GCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGG
 GTTTTCCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A533: SGP-gHsol-EV71-gL

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGATATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAAGTGCAGGACGACGCGCAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG

GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTTGTGCATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCAGTGTCTTAAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTCAGTAAATCTGTGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTTACTGACCCGCACGGAGGACCCGCATCGTGTGAAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACCGGACAAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCACCTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAGTGGTCCGTGAGTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCCTCGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACAGAAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAATTAAGGGGAGAACTGTCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGCAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCTATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAACCTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGTGTCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAAGCGATGGGCAAAACCTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTGCAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGTCTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAATTAAGTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCGTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTGATGGCCCCACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACCGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAAGAACCCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGGCGTTTCGTAGCACAAACAATGACGGTTTGTATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCCGTTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTTCGTATGCCCGCGCCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAATACTACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAAGCAGAGCAGATACCACTCCAGGAAGGTGGAGAATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTTGTATTCTATCTAGTGTGAACCGTGCCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTTCCAGAGTACGATGCCATTTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCGTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTTGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCTTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATGCAATGTACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGGCGGCCCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTGGGAAACGTTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTTAAAGGACCAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGCAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGTATGTGCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAGCTGACATCGCGTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT

TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTACAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCCTGGCCT
 GCCCTCCTACCTGATCATCCTGGCCGTGTGCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGGCCGT
 GAGCGAGCCCCCTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
 CACCACCCAGTGACCTACAAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCCGTCTGAGAGAGAAACGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACCAGTACTACGTGTTCCACATGCCCAGATGCCGTGTTTGGCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
 CCTGAACCAAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCGAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA
 GGACCTGGCCAGCTACCGGTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGT
 GCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCCACGTGTGGATGCTTCCCCAGACCACCCCTCACGGCTGGACCGAGAG
 CCACACCACCTCCGGCTGACACAGACCCCACTTCAACAGAGCTGCTATCCTGTTTCAGCGGCCACGACCTGCTGTT
 TAGCACCGTGACCCCCCTGCTTGACACAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGAC
 CGAGGATTTCTTCGTGGTCCACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCCCAG
 AGTGCTGTTCAAGGCCCCCTACCAGCGGGACAACCTTCACTCTGCGGCAGACCGAGAAGCAGAGCTGCTGGTGTCT
 GGTCAAGAAGGACCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCCGACTTCTTGGACGCCGCCCTGGACTTCAA
 CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTG
 CCAGATGCTCGATCGGCGGACCGTGGAGATGGCCTTGCCTTATGCCCTCGCCCTGTTTCGCCGTGCCAGACAGGA
 AGAGGCTGGCGGCCAGGTGTCAGTGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCGGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCAT
 GATCACTGCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAG
 GGCCCTGTGGACCCCCAACCAGATCACCGACATCACAAAGCCTCGTGCGGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAA
 CCAGCAGCACCTGATCCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCT
 GGCCAGCTTTCTGAGCGCTTTCGCCAGGCAGGAACGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTGA
 TACCACCGAGCGCGGGAGATCTTCATCGTGAGACAGCCCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCCACCTTACCCA
 GCTGCTGGCCACCCCTCACCACGAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGCGAGCAGCGGACAGCGGACCA
 CAGCCTGGAAACGGCTGACCGAGCTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCGGCCCTGTCCATCCT
 GTCCACCATGCAGCCCAGCACCTTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCTGCCCTGGGCGAGAGCTTTAGCGC
 CCTGACCGTGTCCGAGCACGTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTG
 CACCACAGTCTGTGGGCCAGAGCTGATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCGAGCTGACCCGGAACAT
 GCACACCACACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACTGCGCTTTCTGTGAGTCTGCCCTGCT
 GGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGAGCTGCTGTTCCGCCCTGGA
 CCCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGGACCGTGTGGA
 AGTGACCGAGCTGGTGGTGGACGCCACCGACTGATAATCTAGATTAAAACAGCTGTGGGTGTTCCACCCACAG
 GGCCCACTGGGCGCTAGCACTCTGATTTTACGAAATCCTTGTGCGCCTGTTTTATATCCCTTCCCTAATTGAAA
 CGTAGAAGCAATGCGCACCACTGATCAATAGTAGGCGTAACGCGCCAGTTACGTGATGATCAAGCATATCTGTTT
 CCCCCGACTGAGTATCAATAGACTGCTTACGCGGTTGAAGGAGAAAACGTTTCGTTATCCGGCTAACTACTTCGAG
 AAGCCAGTAACACCATGGAAGCTGCAGGGTGTTCGCTCAGCACCTCCCCCGTGTAGATCAGGTGATGAGCCA
 CTGCAATCCCCACAGGTGACTGTGGCAGTGGCTGCGTTGGCGGCCCTGCCATGCGGGAGACCCATAGGACGCTCTA
 ATGTGGACATGGTGCAGAGAGCCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAAGT
 CGGAGCACATGCCCTTCAACCCAGAGGGTAGTGTGTCGTAATGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGT
 GTCCGTGTTTCTTTTATTCTTATATTGGCTGCTTATAGTGACAATTACAGAATTGTTACCATTATAGCTATTGGA
 TTGGCCATCCGGTGTGTAATAGAGCTGTTATATACCTATTTTGTGGCTTTGTACCACCTAACTTTAAATCTATAA
 CTACCCCTCAACTTTATATTAAACCTCAATACAGTTGAACATGTGCGAGAAGGCCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGC
 CCTGGACCCGTGATCCTGCTGTGGTGTGCTGCTGCTGCTGCTATCGTGTCTCTGCGGCCGTGTCTGTGGCCCCCT
 ACAGCCGCCGAGAAGGTGCCAGCCGAGTGCCCCGAGCTGACCAGAAGATGCCCTGCTGGGCGAGGTGTTTCGAGGGC
 GACAAGTACGAGAGCTGGCTGGGGCTTGGTTCAACGTGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGG
 TACAGACCCCTGACCCCCGAGGCCGCCAATAGCGTGTGCTGGACGAGGCCCTTCTGGATACCTGGCCCTGCTG
 TACAACAACCCCCGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCTGCTGTCCAGCGACACCGCCCCCAGATGGATGACCGTG
 ATGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGCCCTGCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGAGGCTAC
 GACCTGACCAGACTGAGCTACGGCCGGTCCATCTTACAGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGGCCCCCAGC
 CTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGGCCACCAGAACCAACAGAGCCGTGCGGCTGCCTGTGTCTACA
 GCGCTGCACTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCTGTACAACGCGGTGAAAGAGTTCTGCCTCCGGCACCCAG
 CTGGATCCCCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCGGGCTGCCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAGAGTG
 AACCTGCCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAAT
 TGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCTTAAATTTTTATTTTATTTTCTTTCTTT
 TCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATG

GCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAG
CCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACTGCCCGCTTTCAGTCGGGAAACCTGTCTG
TGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCG
CTGCGCTCGGTCTGTTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAA
AGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGA
GGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTC
CGACCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTCTCATAGCTCACGCT
GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACC
GCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCA
CTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCT
ACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTT
GATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAG
GATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTT
TGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAA
GTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGC
TATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACAGAAAAACGATCCGCCCATTTCGCCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCAC
GGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGC
CATTTTCCACCATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTCAACACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCG
CTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGC
CCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCCGGTCCA
GGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGAT
CCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCGCTTCGGTCAACCATCCAGCACCGCCGCACACG
GAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGG
TTTTCAAAACAGCACCGGACGACCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCT
GCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCA
TACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTA
TTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATAT
TTTGTTAAAATTTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCC
TTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGC
GCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCA
AGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A534: SGP-gL-EV71-gH

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCCCGCCGAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAAGTGCAGGACGACGCGCAAACTGCTGGTTG
GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTGCTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTGTCAAGCCCA
GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG

GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTGCGCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTG
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCCTGAAAGTGCATTTTAAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCCTAAATCTGTGACTTCGGTCTGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCATTGTCTTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTTACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGGCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCATGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACCGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCGGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAGACTGCCCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCCCTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCTATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAACCTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAACAGAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTAAGTCAAGTACGAGATTG
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTGAACCAATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACCTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCCTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTGATGGCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTTCGAGGCAGACATTCACGGGCCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGGTCCATTCTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACCTCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGAGCGTTGATGACACAACAACATGACGTTTGTATGCGGGTG
 CATACTCTTTTCCCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTACAAACAAAATCAGTAAGGCAACCGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTGATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTAACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTGGCGCGCCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTAACATTACCAAATTAAGAGGACCAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGCAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGACGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA

[illegible]

AACGGCACCGTGTGGAAGTGACCGACGTGGTGGTGGACGCCACCGACTGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAAT
 TGGCAAGCTGCTTACATAGAAGCTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAATTTTTATTTTATTTTTCTTTTCTTT
 TCCGAATCGGATTTTGTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATG
 GCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAG
 CCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTG
 TGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCG
 CTGCGCTCGGTGTTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAA
 AGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGA
 GGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTC
 CGACCTGCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCT
 GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCCGACC
 GCTGCGCTTATCCGGTAAGTATCGTCTTGAGTCCAACCCGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCA
 CTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCT
 AACTAGAAAGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTT
 GATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAG
 GATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTT
 TGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAA
 GTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGC
 TATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTGCGCCCGCAGTTCTTCCGCAATATCAC
 GGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGC
 CATTTTCCACCATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCG
 CTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGC
 CCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTTCGCCTGATGATCAAAACGGACAGGTGCGCCGGGTCCA
 GGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGAT
 CCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGACACG
 GAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTTCAGCGCACCGCTCAGATCGG
 TTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCT
 GCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCA
 TACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTA
 TTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATAT
 TTTGTTAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCC
 TTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTACGGCTGC
 GCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCA
 AGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

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

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAAGTGCAGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG

CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTCAAGCCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACGTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCAGTCTTTTAAACATGATGTGCCGTGAAAGTGCATTTTAAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTCGACTAAATCTGTGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCAACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGAGGACCGCATCGTGTGGAAAAACACTG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAATTTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTCCGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTAAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCTTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCGCGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCTGCGGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTTCGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACCTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTGCAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCGTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGCAGATGGCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCCCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTCAGCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCCGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTACGGAACCCCTCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAAGACCTTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGAGGCGTTCTGATGACACAACAACAATGACGGTTTGTATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCCTAGGGCATTTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCCCTTTGTATTCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCTATTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCGTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAAATGCCCCGTATTGGATTGGCGGCCCTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG

AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTTAAAAGGACCAAAGCTGCTGCTCTTTTTGCGAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGACAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGATATGTGCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCTGTTT
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACATAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTATAATCATTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCATAAATCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGCTATTCCAGAAGTA
 GTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCTTAGGCTTTTGCAAAAGCTTGTATATCCATTTTCGGATCTGATCAAGAGACA
 GGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAATAAGATGGATTGCACGTAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTA
 TTCGGCTATGACTGGGCACAACTGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGCTGATCCGGTTGTGACGCGAGGGGCGC
 CCGGTTCTTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCTGAATGAAGTGAAGGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGG
 CTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCAGCTCTAGACTGGCGCGCCAAACCTGCAGGTTAAAACAGCTGTGGGTTGT
 TCCCACCCACAGGGCCCTAGGCGCTAGCACTCTGATTTTACGAAATCCTTGTGCGCCTGTTTTATATCCCTTC
 CCTAATTCGAAACGTAGAAGCAATGCGCACCACTGATCAATAGTAGGCGTAACGCGCCAGTTACGTCATGATCAA
 GCATATCTGTTCCCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTTACGCGGTTGAAGGAGAAAACGTTTCGTTATCCGGCT
 AACTACTTTCGAGAAGCCCAGTAACACCATGGAAGCTGCAGGGTGTTCGCTCAGCACTTCCCCCGTGTAGATCAG
 GTCGATGAGCCACTGCAATCCCCACAGGTGACTGTGGCAGTGGCTGCGTTGGCGGCCCTGCCATGAGGAGACCCA
 TAGGACGCTCTAATGTGGACATGGTGCAGAGGCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCCCTCCGGCCCCCTGAATGCGGC
 TAATCCTAAGTGCAGGACATGCCCTCAACCCAGAGGGTAGTGTGTCGTAATGGGCAACTCTGCAGCGGAACCG
 ACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTTTATTTATATTTGGTGTCTTATGGTGACAATACAGAATTTGTTACCAT
 ATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGTGTAATAGGCTTTATATACCTATTGTTGGCTTTGTACCCTAACTT
 TAAAACTATAAATACCCTCAACTTTATATTAACCTCAATACAGTTGAACATGAGGCTTGGCTGCCCCCTCTAC
 CTGATCATCTTGGCGGTGTGCTGTTTCAAGCAGCTGCTGCTCAGCAGATACGGCGCCGAGGCGGTGAGCGAGCCC
 CTGGACAAGGCTTTCCACTGCTGTGTAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAACACACCCAG
 TGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTCTGTAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAATTTTTCCAGAGC
 TACAACCACTACTACGTGTTCCACATGCCCCAGATGCTGTTTGGCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTTCTTGAACCA
 GTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAAGGACCTGGCC
 AGCTACCGGTCTTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGTGGCCCCCTCC
 ATCGACCTGAGCATCCCCACGTTGTGGATGCTTCCCGAGACACCCCTACGGCTGGACCGAGAGCCACACCCACC
 TCCGGCTGACAGACCCCACTTCAACCAAGACCTGCATCCTGTTTCGACGGCCACGACCTGCTGTTTAGCACCGTG
 ACCCCCTGCTGACCAAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGACCGAGGATTTCT
 TTCGTTGTTACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCCAGAGTGTGTTCT
 AAGGCCCCCTACCAAGCGGACAACTTTCATCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTGTTGTTGTTCAAGAAG
 GACCACTGAACCGGCACTCTTACCTGAAGGACCCGACTTCTTGGACGCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGAC
 CTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGGCAGATGCTC
 GATCGGCGGAGCTGGAGATGGCCTTCGCCATGCCCCCTGCCCCCTGTTTCGCCCTGCGCAGACAGGAAGAGCTGGC
 GCCCAGGTGTGAGTGGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCATGATCACCTGCTG
 CTGAGCCAGACCCCTTAGAACACCCCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAAGAGGGCCCTGTGG
 ACCCCCAACCAAGATCACCGACATCACAAGCCTCGTGGCGCTCGTGTACATCTGAGCAAGCAGAACCAAGCAGCAC
 CTGATCCCCCAGTGGGCTTGGACAGATCGCCGACTTCCGCTGAAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTT
 CTGAGCGCTTTCGCCAGGCAGGAACGTACCTGATGGGCAGCTGGTCCACAGCATGCTGGTGCATACACCCGAG
 CGGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCTGTGTAGCTGGCCGAGCTGTCCCACTTTACCCAGCTGCTGGCC
 CACCCTCACCAAGAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGACAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCACAGCCTGGAA
 CGGCTGACCAAGCTGTTCCCGGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATCTCTGTCCACCATG
 CAGCCCAGCACCTGGAAACCTTCCCGACCTGTTCTGCTGCCCCCTGGGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTG
 TCCGAGCAGCTGTCTACATCTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTCT
 GTGGCCAGAGCTGATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCGAGCTGACCCGGAACATGCACACCACA
 CACAGCATCACCTGGCCCTGAACATCAGCTGGAAACTGCGCTTTCTGTGAGTCTGCTGCTGGAATACGAC
 GATACCCAGGCGGTGATCAACATCATGTATGACGACGACGACGACGACGACGACGACGACGACGACGACGACGAC
 GAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAAGCGGACCGTGTGGAAGTGACCCGAC
 GTGGTGGTGGACGACCCGACCTGTTGAATTTTACCTTCTTAAGCTTGGGGAGACGCTGAGTCAACCCCGGG
 CCCATGTGCGAGAAGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTTCAGCCCTGGAGCCCGTATCTGCTGTGGTGTGCTGCTGCTG
 CTGCCTATCTGTCTCTGCGCGCGTGTCTGTGGCCCTACAGCCGCGGAGAGGTTGCCAGCCGAGTGCCCCGAG

CTGACCAGAAGATGCCTGCTGGGCGAGGTGTTTCGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGGCCCTGGTCAAC
 GTGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGGTACAGACCCGTGACCCCGAGGCGCCCAATAGCGTG
 CTGCTGGACGAGGCTTCTCTGGATACCTTGGCCCTGCTGTACAACAACCCCGACCGCTGAGAGCCCTGCTGACC
 CTGCTGTCCAGCGACACCGCCCCCAGATGGATGACCGTGTATGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGCCCT
 GCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGAGGCTACGACCTGACCAGACTGAGCTACCGGCCGGTCCATCTTC
 ACAGAGCACGTGCTGGGCTTTCGAGCTGGTGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCC
 ACCAGAACCAACAGAGCCGTGCGGCTGCCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGC
 CTGTACAACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCCTCCGGCACCGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTAC
 TACGCCCGCTGCCCCCAGAGCTGAAGCAGACACAGAGTGAACCTGCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCC
 GTGGACGCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGC
 ATGCCGCTTAAAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATATTTCAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGTCCGACCTGGGCATCC
 GAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCC
 TTCTTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGTCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCTCTT
 GCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGTTTGGGTAAAGCCTGGGGTGCCT
 AATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCC
 CCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGG
 CGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTC
 TCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGTTTCTGCTCCA
 AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTACGCCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCA
 ACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCG
 GTGCTACAGAGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGC
 TGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTT
 TTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGT
 CTGACGCTCAGTGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGA
 TCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTATTAGA
 AAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAC
 GATCCGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCA
 CGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCCGGCAGGCACGCATCAC
 CATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGC
 CCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGAT
 GTTTCGCCCTGATGATCAACCGACAGGTGCGCCGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGC
 TCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCAGCAGCAGCCAATCAC
 GGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCG
 CTTTCATCTCGAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTCAAAACAGCACCGGACACCCCTGCGCGCTCA
 GACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACG
 CTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCTGTTCAATATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCATTATC
 AGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACAT
 TTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTTTCGCGTTAAATTTTTTGTAAATCAG
 CTCATTTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAG
 TGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCTCT
 TCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAG
 TCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

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

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCCTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTCACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG

TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCACTCTGGAAGCCGATGTCGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGCAGGCTGTACTCAAGAGTGA AAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCTGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTA AAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAAGAACTGTGCAGAAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTCTATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCGTGAAAGTGCATTTTAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGA AAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTTGAAACGGACAAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTCACTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAAGACTGCCTCATGTCTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGCACTTTCTTCTTCTCG
 TCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCAGGC AAAATGGTTGACTGGT
 TGTGAGACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTTGTATTATCATTTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTTCGAGGTTGAAGGTG
 ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCTAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACCTTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAAATGCCATGTGGCCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTGCAACGGAGGCCA
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGTCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCGTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGCTGTGATGGCCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGCAACGTGAGCCGAGACTA ACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCTGCGCCTCGAACAGTATTTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCGTAGCACAAACAATGACGGTTTGATGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAACCGGTGCTATCCGAAG

TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTCTGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAAATTACTACGCA
AGAAATTACAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGTCTACCGAACCC
TGCATCCTGTTCTTTGTATTCTATCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTCGAGTGGAAAGCCTGTA
ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCATTATTTGGACA
TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
CTGCCACAAAAAGAAATTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAAATTGCCCCGTATTGGATTGGCGCGCCTTTAATGTGG
AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
AAAACGTGGTAAATTTACATTAACCAATTTAAAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTTGA
ATATGTTTCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTTAAAGAGAGACGTTGAAAGTGACCTCCAGGAACAA
AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCTGCTTCCGAACATTATACACTGTTTGTATGTTCGGCTG
AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCATTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAGACTGACATCGCGTCTGTTT
ATAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCGAGAGCTGT
TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTATCAATACATTTGCCCACATAAACTAAATTTAAATTCGGAG
CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCTGTGGCAGACCCCC
TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
CCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTAAATCATTCAGCTACCTGAGAG
GGGCCCCATATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGCTATTCCAGAAGTA
GTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTGTATATCCATTTTCGGATCTGATCAAGAGACA
GGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAATAAGATGGATTGCACGTAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTA
TTCGGCTATGACTGGGCACAACCTGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGATCCGGTTGTGAGCGCAGGGGCGC
CCGGTCTTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCTGAAATGAACCTGAAGGACGAGGACGCGCGGCTATCGTGG
CTGGCCACGACGGGCGTCTTTCGCGAGTCTAGACTGGCGCGCCAAACCTGCAGGTTAAAAACAGCTGTGGTGTGT
TCCCACCCACAGGGCCCTACTGGGCGCTAGCATTCTGATTTTACGAAATCCTTGTGCGCCTGTTTTATATCCCTTC
CCTAATTGGAACGTTAGAAGCAATGCGCACCACTGATCAATAGTAGGCGTAACGCGCCAGTTACGTCATGATCAA
GCATATCTGTTCCCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTTACGCGGTGTAAGGAGAAAAAGCTTCGTTATCCGGCT
AACTACTTCGAGAAGCCCAGTAACACCATGGAAGCTGCAGGGTGTTCGCTCAGCACTTCCCCCGTGTAGATCAG
GTCGATGAGCCACTGCAATCCCCACAGGTGACTGTGGCAGTGGCTGCGTTGGCGGCCCTGCCTATGGGGAGACCCA
TAGGACGCTCTAATGTGGACATGGTGCAGAGCCCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCTCCGGCCCCCTGAATGCGGC
TAATCCTAACTGCGGAGCACATGCCCTCAACCCAGAGGGTAGTGTGTGCTAATGGGCAACTCTGCAGCGGAACCG
ACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTTATTCTTATATTGGCTGCTTATGGTGACAATTACAGAATTGTTACCAT
ATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGTGTAATAGAGCTGTTATATACCTATTTGTTGGCTTTGTACCACCTAACCTT
TAAAACTATAACTACCCTCAACTTTATATTAACCCTCAATACAGTTGAACATGAGGCTTGGCTGCCCCCTCTAC
CTGATCATCTTGGCCGTGTGCTGTTTCAGCCACTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCGGTGAGCGAGCCC
CTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACTACGGCAGACCCATCCGGTTCTGCGGGAGAACACCACCCAG
TGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTCTGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTTTTTCCAGAGC
TACAACCACTACTACGTGTTCCACATGCCAGATGCTGTTTTCGGGCCCTCTGGCCGAGCAGTTCTTGAACAG
GTGGACCTGACCCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAAGGACCTGGCC
AGCTACCGGTCTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCCGAGCAGCCTACCACCGTGGCCCCCTCC
ATCGACCTGAGCATCCCCCAGCTGTGGATGCTTCCCGAGACCCACCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACCACC
TCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACAGACCTGCATCTGTTCGACGGCCACGACCTGCTGTTTAGCACCGTG
ACCCCCCTGCCTGCACAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGCACCGAGGATTC
TTCGTGGTCACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACTTGCACAGTGTCTGTTT
AAGGCCCCCTACAGCGGGACAACCTTCATCCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTGGTGTCTGGTCAAGAAG
GACCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCCGACTTCTTGGACGCGGCCCTGGACTTCAACTACCTGGAC
CTGAGCGCCCTGTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACCGTGGCAGATGCTC
GATCGGCGGACCGTGGAGATGGCTTTCGCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGGCGTGGCAGACAGGAAGAGGCTGGC
GCCAGGTGTGAGTGGCCAGAGCCCTGATAGACAGGCCGCGCTGCTGCAGATCCAGGAATTATGATCACCTGC
CTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAAGAGGGCCCTGTGG
ACCCCAACAGATCACCGACATCACAAGCCTCGTGCCTGCTGTATCTCTGAGCAAGCAGAACCAGCAGCAC
CTGATCCCCCAGTGGGCTCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTT
CTGAGCGGCTTTCGCCAGGCAGGAACGTACCTGAGGCGAGCTGGTCCACAGCATGCTGGTGCATACACCGGAG
CGGCGGGAGATCTTATCGTGGAGACAGGCCCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCCACTTTACCCAGCTGCTGGCC
CACCTCACCAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCAAGCAGCTGGAA
CGGCTGACCAGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATCTGTCCACCATG

CAGCCCAGCACCCCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCGCTGCCCTGGGGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTG
TCCGAGCACGTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTC
GTGGGGCCAGAGCCTGATCATCACCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCGAGCTGACCCGGAACATGCACACCACA
CACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACTGCGCTTTCTGTCTAGTCTGCCCTGCTGGAATACGAC
GATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGACGTGCTGTTCCGCCCTGGACCCCTACAAC
GAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGCTGGAAGTGACCGAC
GTGGTGGTGGACGCCACCGACTGATAACGCCGCGCGCCCCCCCCCTAACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGAATAAG
GCCGCTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCCGAAACCTG
GCCCTGTCTTTTACGAGCATTCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCTG
TGAAGGAAGCAGTTCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCCTTTCAGGCAGCGGAACC
CCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCC
AGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAAAGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGA
AGGATGCCCAGAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTGT
CGAGGTTAAAAAACGTCTAGGCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACACGATAATAATATG
TGCAGAAGGGCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGTGATCCTGCTGTGGTGTGCTGCTGCTGCTGCT
ATCGTGTCTCTGCGCCGCTGTCTGTGGCCCCCTACAGCCGCGGAGAAGGTGCCAGCCGAGTGCCCCGAGCTGACC
AGAAGATGCCCTGCTGGGCGAGGTGTTGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCTGTGTCACCGTGACC
GGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGCTACAGACCCGTGACCCCCGAGGCCGCCAATAGCGTGCTGCTG
GACGAGGCCCTTCTGATACCCCTGGCCCTGCTGTACAACAACCCCGACCGAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCCTGCTG
TCCAGCGACACCCGCCCCCAGATGATGATACCCCTGATGCGGGGCTACAGCCGACTGTGACATGGCAGCCCTGCCGTG
TACACCTGCGTGGACGACCTGTGACAGAGGCTACGACCTGACAGACTGAGCTACGGCCGCTCCATCTTCACAGAG
CACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGGCCCCCAGCCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAGA
ACCAACAGAGCCGTGCGGCTGCCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCTGTAC
AACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCTCCGGCACCAGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCC
GGCTGCCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAGAGTGAACCTGCCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGAC
GCCAGATGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGCGATTGGCATGCCG
CCTTAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATTTCAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGA
GGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCTCATGGGCCTTCCTT
TCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCTTGCGTAT
TGGGCGCTCTCCGCTTCTCTGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGTTTCGGGTAAAGCCTGGGGTCCCTAATGAG
CAAAAGGCATCAAAAAGCCAGGAACCGTAAAGAGGCCGCGCTGTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTG
ACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAAGAGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAGATACACAGGCGTTTC
CCCCGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCGGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTTCTCCCTT
CGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGG
GCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCCAGCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGG
TAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA
CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGC
CAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTG
TTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACG
CTCAGTGAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT
TAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATT
CATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCCA
CCCATTCGCCGCCAGTTCTTCGCAATATACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCCA
GACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCCGCGAGGCACGCATCACCATGGG
TCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTACAGACGCGCAACAGCTCTGCCGCTGCCAGGCCCTGAT
GTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCG
CCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCCGGTCCAGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTT
TTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCAGCAGCAGCAATACAGGCCCG
CTTCGGTACACATCCAGCACCCGCCGACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCAT
CCTGCAGCTCGTTACGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTCAAAACAGCACCCGGACGACCTGCGCGCTCAGACGAA
ACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCG
GGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTT
ATTGCTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAGGGGTTCGCGCACATTTCCCC
GAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATT
TTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCG
CTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTA
TTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACAC
GCGTAATACGACTCACTATAG

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

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAAGCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACGTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCGCGAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCCGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAAATAACTGATAAAG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCCTGACCTGGAAAAGTGAAGTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTCTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTCCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTACGTGCGGACGACGCGCAAAAACCTGTTGTTG
GGCTCAACCAGCTATAGTCGTCAACGGTGCACCCAGAGAAAACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCTGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAAACAAGATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCAGCGCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTGCACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
GCTCAGTGGAGACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGA AAAATTTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
CAATACCCGTCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAAACGAACGTGAGTTCGTAAACA
GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
GCGAGCACGACGGCGAATACTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAGCGCAGTCA
CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACCCCGTAGAGACCCTGTATA
TTGACGAAGCTTTTGCTTGTGTCATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCGCTGAAAGTGCATTTTAACCACGAGATTTGCA
CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTGCTCAACCTTGTTTTACG
ACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTGAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
AGGACGATCTCATTTCTCACTTGTGTTTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
TGACGGCAGCTGCCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAACACTAG
CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
TGTGTTGGGCCAAGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
TGGATTATTTTGAACCGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
CGTCCGCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTACGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCCTCGG
CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
CTGTAAACAGAAGCTGCCTCATGCTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCAATTCC
TCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTGGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
TGTCAGACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
TAATATTTGTAAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGCGGGAACCTGTGTGACGATAGGTTATGGTTACGCTG
ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAACCGGAAATCCT
CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTTGTATTCACTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
TTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCGGAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAGCGCGAC
TGGTCAAAAGTGCAGCTAAACATATCACTGACGCTAGGACCAAACTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATTTC
CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTT
TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA

[illegible]

TGCAGAGGCTACGACCTGACCAGACTGAGCTACGGCCGGTCCATCTTCACAGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTG
 GTGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAGAACCAACAGAGCCGTGCGGCTG
 CCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACTGTTCTACGGCCGTGTACAACGCCGTGAAAGAGTTCTGC
 CTCGGCACCAGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCTGCCCCAGAGCTGAAG
 CAGACCAGAGTGAACCTGCCCCCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAACGCCGGCGC
 CCCCCCTAACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCA
 TATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTT
 CCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTGCTGAAGGAAGCAGTTTCTCTGGAAGCTTCTTGAAGAC
 AAACAACGTCTGTAGCGACCCCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCCTCTGCGGCCAAAAGC
 CACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAAGAG
 TCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCAGAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTG
 ATCTGGGGCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAAACGCTCTAGGCCCCCCGAACCACG
 GGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACACGATAATAATATGAGGCCCTGGCCCTGCCCTCCTACCTGATCATCTGGCC
 GTGTGCTGTTTACGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCCCGAGGCCGTGAGCGAGCCCCTGGACAAGGCTTTT
 CACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAACACCACCCAGTGACCTACAACAGC
 AGCTTGCAGAACAGCACCGTCTGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTTTTTCCAGAGCTACAACAGTACTAC
 GTGTTCCACATGCCAGATGCCGTGTTTGGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTTTCTGAACAGGTGGACCTGACCGAG
 ACCTTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAAGGACCTGGCCAGCTACCGGTCTCTT
 AGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCTTACCACCGTGCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATC
 CCCCAGGTGTGGATGCCCTCCCCAGACCACCCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACCACCTCCGGCTGCACAGA
 CCCCACCTTCAACCAGACCTGCATCTGTTGACCGCCACGACCTGCTGTTTAGCACCGTGACCCCTGCTGTCAC
 CAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTTGACCGAGGATTTCTTCTGTGGTCAACGCTG
 TCCATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTGGCCACCTGCCCAGAGTGCTGTTCAAGGCCCCCTACCAG
 CGGGACAACCTTATCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTGGTGGTGGTCAAGAAGGACCAGCTGAACCGG
 CACTCCTACCTGAAGGACCCCGACTTCTGAGACGCCCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTG
 AGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTCGATCGGCGGACCGTG
 GAGATGGCTTTCGCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGCCGCTGCCAGACAGGAAGAGGCTGGCGCCCAAGGTGTAGTG
 CCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCATGATCACCTGCCCTGAGCCAGACCCCT
 CCTAGAACCCACCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAAGAGGGCCCTGTGGACCCCAACCAGATC
 ACCGACATCACAGCCCTCGTGGGCTCGTGTACATCTGAGCAAGCAGAACACGACGACCTGATCCCCCAGTGG
 GCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTTCTGAGCGCCTTCGCC
 AGCCAGAACCTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGACATGCTGGTGCATACCACCGAGCGGCGGAGATCTTC
 ATCGTGGAGACAGGCCCTGTGTAGCCTGGCCGAGCTGTCCCACTTTACCCAGCTGCTGGGCCACCCCTACCACGAG
 TACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCACAGCCTGGAACGGCTGACCAGACTG
 TTCCCCGATGCCACCGTGCTTGTACAGTGCCCTGCCGCCCTGTCCATCTGTCCACCATGCAGCCCAGCACCCCTG
 GAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCCTGCCCTGGGGCAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTGTCCGAGCAGTGTCC
 TACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTCTGGGGCAGAGCCTG
 ATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGGAGCTGACCCGGAACATGCACACCACACACAGCATCACCGTG
 GCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACCTGCGCTTTCTGTGAGTCTGCCCTGCTGGAATACGACGATACCCAGGGCGTG
 ATCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGAGCTGCTGTTTCCGCCCTGGACCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCC
 AGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGTGGAAAGTGACCGACGTTGGTGGTGGACGCC
 ACCGACTGATAAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCG
 CCTTAAATTTTTATTTTTATTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGT'TTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGA
 GGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACACGTGATATCTGGCCCTCATGGGCCTTCTCTT
 TCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGTCGAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCTTGGCGTAT
 TGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCCGGTAAAGCCCTGGGGTGGCTTAATGAG
 CAAAAGGCAGACAAAAGGCCAGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTTGTCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTG
 ACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTTT
 CCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCTGTTCCGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTT
 CGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGGTGTAGGTGTTCTGCTCCAAGCTGG
 GCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTACGCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGG
 TAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA
 CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGC
 CAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTG
 TTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACG
 CTCAGTGGAAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCAATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTT
 TAAATTAATAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACCTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAAT
 CATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGGCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAACGATCCG
 CCCATTCGCGGCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCCA
 GACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCCGGCAGGCACGCATCACCATGGG

ES 2 716 243 T3

TCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGAT
GTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCG
CCTGATGATCAAACGGACAGGTGCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTT
TTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCCAATCACGGCCCG
CTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCAT
CCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTCAAAACAGCACCGGACGACCCTGCGCGCTCAGACGAA
ACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCG
GGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTT
ATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCC
GAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAATTTCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCATT
TTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCG
CTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTA
TTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACAC
GCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A554: SGP-H-SGP-L-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCGAGCGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAAGCCAAGCAGGTCACGTGATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGC GCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGATATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGCAGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCCG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACACCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAAGTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACACCCCGTAGAGACCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGCTTGTGATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCAATTTTAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCCTAAATCTGTGACTTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGAAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG

CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTTCG
 TCAGCAAATTTGAAGGGCAGAACTGTCTTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAAATCCT
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCTCATATCATGTGG
 TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAAATTCCTCGGAAAGCTTCGATTTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTATGCCGTAGGACCAAACCTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAAAGCTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAGTAGCGATT
 CACTGTTGTCTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAAATGGGAAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAAGCGATGGCAAAACCTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCGTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTGATGGCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCTGGTCCATTCCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGCAACGTGAGCCGAGACTAATCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCGTGCGCTCGAACAGTATTTCAGGAACCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAAGAACCCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGCGCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACTCCTAGCAGGTGCGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGGAGCGTTCTGAGCACAAACAATGACGGTTTGTATGCGGGTG
 CATACTCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTTGGAGATTTCTGATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAAATTACTACGCA
 AGAAATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTTCTTTGTATTATCTAGTGTGAACCGTGCCTTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTTCCAGAGTACGATGCCATTTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCGTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
 ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAAATGGCCGTATTGGATTGGCGGCCCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTAATTAACAAATTTAAAGGACCAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACCATCTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTCCGATCCGCTAGCAACAGCGTTATCTGTGCGGAA
 TCCACCTGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCCGTTCCGAACATTATACATAGCTGTTGATGTGCGGCTG
 AAGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAGACTGACATCGCGTCGTTTG
 ATAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACTAAATTTAAATTCGGAG
 CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAAATTTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTTCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCTTGGCCT
 GCCCTCTACCTGATCATCTTGGCCGTGTGCGCTGTTTCAGCCACTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCGGT
 GAGCGAGCCCTTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
 CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCAGCGTGGTGAAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACCAAGTACTACGTGTTCCACATGCCAGATGCGCTGTTTGGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
 CCTGAACAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAGATACCAAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA

[illegible]

ATGCCGCCTTAAAATTTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTAAATATTTCAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCC
 GAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTG
 AATATGGCTCATAACACCCCTTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTATTTGTTTCATGATGATATATTTT
 ATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAACTTTTGCTGAGTT
 GAAGGATCAGATCACGCATCTTCCCGACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAAGTTCAAAATCACCAACTG
 GTCCACCTACAACAAAGCTCTCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTGAGGCCTG
 GTATGAGTCAGCAACACCTTCTTCACGAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGC
 ACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGT
 GATACAGGATATATTCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTGCTTCGACTGCGGCGAGCGGAAATGG
 CTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTTGAAGATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGGCAAA
 GCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCC
 GACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCTGCCTTTCGGTTT
 ACCGGTGTCAATCCGCTGTTATGGCCGCGTTTGTCTCATTCACGCCTGACACTCAGTTCGGGGTAGGCAGTTTCG
 CTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCCCCGTTTCAGTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGA
 GTCCAACCCGGAAAGACATGCAAAAGCACCCTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGA
 AGTCATGCGCCGGTTAAGGCTAAACTGAAAGGACAAGTTTGGTGAAGTGCCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGT
 TCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCTTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTCGTTTTTCAGAGCAAGAGA
 TTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAAGATCATCTTATTAAGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCAC
 GTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTA
 AATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACG
 CAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAAGATCCGCCATTCGCCGCCAGTTCTT
 CCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGC
 CGCTAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACCACCAGATCTTCGCCAT
 CCGGCATGCTCGCTTTTTCAGACGCGCAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCT
 GATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGG
 TCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGC
 TAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCAATCACGGCCCGCTTCGGTCAACACATCCAGCA
 CCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTTCAGCGCAC
 CGCTCAGATCGTTTTTCAAAACAGCACCGGACGACCTTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGC
 CAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAAACAGAGTTCCACCCACGCTGCGGGGCTACCCGCATGCAGGCCAT
 CCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACA
 TATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAAATAAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGT
 AAGCGTTAATATTTTGTAAAATTTCGCGTTAAATTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAAT
 CGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTGCG
 CATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGG
 GGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

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

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATG
ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
ACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGAAGTATTTGAAACCAT
CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
TCGTTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTGCTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACCTCTCATTACCGCCGAGG
ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG

GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGCAGGCTGTACTCAAGAGTGA AAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTCAAGCCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAAT'TATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTGCATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCGTGAAAGTGCATTTTAACCACGAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTCACATAAATCTGTGACTTCGGTCGTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAGAGACTAAGATTGTGACTTACCGGCAGTACCAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTTCTCACTTGTTTTCAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGAAAAACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC
 CTGTAACAGAAAGACTGCCCTCATGCTTTTAGTCCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTCTTCATTCTG
 TCAGCAAAT'TGAAGGGCAGAACTGTCTGGTGGTTCGGGGAAAAGT'TGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
 TGTGACACCGGCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
 TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
 GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGTATAGCGCGGAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAAACCGAAATCTG
 CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTGTTGGTATCGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
 TTTTCATCAACCTTGACCAACATTTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGG
 TGCAGGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
 GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAAT'TCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
 TGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCATTCATGCCGTAGGACCAAAC'TTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
 ACAAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAAT'TACAAGTCAGTAGCGATTCT
 CACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTGAACCATTGTCTGACAGCTT
 TAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
 CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGCTGGTGA
 GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAAC'TTTCTCATATTTGG
 AAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
 ATGAGCAGGTATGCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTAT'TAGGTGCAAAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
 AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCC'TTGTGCTGTCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
 AAGCCTCACGTCCAGAACAAAT'TACTGTGTGCTCATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
 AGATCCAATGCTCCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCGTGCGTATATTATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
 CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
 TAAGTTTGTCTGTGATGGCCCCGACCCACAGGTGCTGCAAGTTCGAGGCAGACATTACAGGGCCGCCCTCTGTAT
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCTGGAGG
 GAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTGAGCCGAGACTAAC'TCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
 GACCGGTGCCGTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACTTG
 CACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGG
 AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACCTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTT'TAGGCGTTTCGTAGCACAAACAATGACGGTTTGTGCGGGTG
 CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAG
 TGGTGTGGAGAGGACCGAATTGGAGATTTTCGTATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAATTAACGCA
 AGAAATTAACAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
 TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCC'TAGGGCAT'TATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGTACCGAACCC
 TGCATCCTGTTCTTTGTATTATCATCTAGTGTGAACCGTGCC'TTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGAAGCCTGTA
 ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCAGAGTACGATGCCATTTTGGACA
 TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC

ACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
 CTGCCACAAAAAGAAATTTGCAATGTACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCTTTAATGTGG
 AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATGAATATTTGGGAAACGTTTAAAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAG
 AAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTTAAAGGACCAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTTGA
 ATATGTTGCAGGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
 AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
 TCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCCCTGCTTCCGAACATTTCATACACTGTTTGATATGTGCGCTG
 AAGACTTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCGTTTG
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
 TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCACTAAAACATAAATTTAAATTCGGAG
 CCAATGATGAAATCTGGAATGTTTCCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCAATTAACATTTGTAATTCGCAAGCAGAGTGT
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
 ACAAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
 AAGCGCCTTATTTCTGTGTGGAGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
 TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGTC
 ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
 CCGTAGGAACCTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTAAATCATTCAGCTACCTGAGAG
 GGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCTTGGCCT
 GCGCTCCTACCTGATCATCTCGGCGTGTGGCTGTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCGCT
 GAGCGAGCCCCCTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
 CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACCGTCTGTGAGAGAGAAGGCCATCAGCTTCAACTT
 TTTCCAGAGCTACAACCAGTACTACGTGTTCCACATGCCAGATGCCGTGTTTGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
 CCTGAACCAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAGATACCCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA
 GGACCTGGCCAGCTACCGGTCCCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCTTCGGCGAGCAGCCTACCACCGT
 GCGCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCCACGTGTGGATGCCCTCCCGAGACACCCCTCAGCGCTGGACCGAGAG
 CCACACCACCTCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACCAGACCTGCATCCTGTTTCGACGGCCACGACCTGCTGTT
 TAGCACCGTGAACCCCTGCGCTGCACAGGGCTTCTACCTGATCGACGAGCTGAGATACGTGAAGATCACCCTGAC
 CGAGGATTTCTTCGTGGTCAACCGTGTCCATCGACGACGACACCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCGCCAG
 AGTGTCTGTTTCAAGGCCCTTACCAGCGGGACAACCTTCATCCTGCGCGCAGACCGAGAAGCAGAGCTGCTGGTGTCT
 GGTCAAGAAGGACCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCCGACTTCCCTGGACGCCCGCCCTGGACTTCAA
 CTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGT
 CCAGATGCTCGATCGGCGGACCGTGGAGATGGCTTCGCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGCGCTGCCAGACAGGA
 AGAGGCTGGCGCCAGGTGTCAGTGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCCCTGCTGCAGATCCAGGAATTCAT
 GATCACCTGCCCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAG
 GGCCCTGTGGACCCCCAACCCAGATCACCGACATCACAAGCCTCGTGGCGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAA
 CCAGCAGCACCTGATCCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAGCTGCACAAGACCCATCT
 GGCCAGCTTTCTGAGCGCTTTCGCCAGGCAGGAACCTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTGTCA
 TACCACCGAGCGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCCTGTGTAGCTTGGCCGAGCTGTCCCACCTTACCCA
 GCTGCTGGCCACCCCTACCACGAGTACCTGAGCGACCTGTACACCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCA
 CAGCCTGGAACGGCTGACCAGACTGTTTCCCGATGCCACCGTGCTGCTACAGTGCTTGCCTGCTGCTGCTGCTGCT
 GTCCACCATGCAGCCAGCACCTTGGAAACCTTCCCGACCTGTTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 CCTGACCGTGTCCGAGCAGTGTCTTACATCGTGACCAATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCT
 CACCACAGTGTGGGCCAGAGCCTGATCATCACCCAGACCCAGACCCAGACCAAGTGGCGAGCTGACCCGGAACAT
 GCACACCACACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCTCAGCCTGGAAAACTGCGCTTTCTGTGCTGCTGCTGCT
 GGAATACGACGATACCCAGGGCGTGTCAACATCATGTACATGCACGACAGCGACGACGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 CCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGTGGA
 AGTGACCGAGCTGGTGGTGGACGCCACCGACTGATAATCTAGAGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAAT
 GGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGTGAGAAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGT
 GATCCTGCTGTGGTGTGCT
 GAAGGTGCCAGCCGAGTGGCCCGAGCTGACCAAGATGCCCTGCTGGGCGAGGTGTTTCAGGGCGACAAGTACGA
 GAGCTGGCTGCGGCCCTGGTCAACGTGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGT
 GACCCCGGAGGCGGCCAATAGCGTGTGCTGCTGGACGAGGGCTTCCCTGGATACCCCTGGCCCTGCTGTACAAACCC
 CGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCCTGCTGTCCAGCGACACCGCCCCCAGATGGATGACCGTGTGCGGGGCTA
 CAGCGAGTGTGAGATGGCAGCCCTGCGGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCGAGAGGCTACGACCTGACCAG
 ACTGAGCTACGGCCCGTCCATCTTCACAGAGCAAGTGTGGGCTTCGAGCTGGTGCCCCCAGCCTGTTCAACGT
 GGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAAGAACAGAGCCGTGCGGCTGCTGCTGTGCTGTACAGCCGTGCAAC
 TGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCTGTACAAACCCGTGAAAGAGTTCTGCTCCGGCACCAGCTGGATCCCCC
 CCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACAGAGTGAACCTGCCCCG
 CCACAGCAGATATCCGCCCTCAGGCCGTGGACCGAGATGATAACGCCGGCGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAA
 CCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGACCCCTTCTGTACAACCCCTGT
 GGCTGCTCCTGGCCATAGCAGAGTGCTTAGAGTGCGGGCCGAGGAATGCTGCGAGTTTCATCAACGTGAACCAAC

CCCCCGAGCGGTGCTACGACTTCAAGATGTGCAACCGGTTTACCGTGGCCCTGAGATGCCCGGACGGCGAAGTGT
 GCTACAGCCCCGAGAAAACCGCCGAGATCCGGGGCATCGTGACCACCATGACCCACAGCCTGACCCGGCAGGTGG
 TGCACAACAAGCTGACCAGCTGCAACTACAACCCCTGTACCTGGAAGCCGACGGCCGGATCAGATGCGGCAAG
 TGAACGACAAGGCCAGTACCTGCTGGGAGCCGCCGAAGCGTGCCCTACCGGTGGATCAACCTGGAATACGACA
 AGATCACCCGGATCGTGGGCCCTGGACAGTACCTGGAAGCGTGAAGAAGCACAAGCGCTGGACGTGTGCAGAG
 CCAAGATGGGCTACATGCTGCACTGATAAGGCGCGCCAACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGAATAAAGGCCGGTG
 TGGCTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGT
 CTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGA
 AGCAGTTCCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCCTTTCAGGCAGCGGAACCCCCCACC
 TGGCGACAGGTGCCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCCAGTGCCA
 CGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAAGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGGCTGAAGGATGC
 CCAGAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTCGAGGTT
 AAAAAACGCTTAGGCCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCCTTTGAAAAACACGATAATATGCTGCGGCTGC
 TGCTGAGACACCACTTCCACTGCTGCTGCTGTGTGCGGTGTGGGCCACCCCTTGTCTGGCCAGCCCTTGGAGCA
 CCTGACCGCCAAACAGAACCTTAGCCCCCTTGGTCCAAGCTGACCTACAGCAAGCCCGACGACCGCCACCT
 TCTACTGCCCTTTCTGTACCCAGCCCTCCAGAAAGCCCTTGCACTTACGCGCTTCCAGAGAGTGTCCACCG
 GCGCTGAGTGGCCGAACGAGACACTGTACCTGCTGTACAACCGGGAGGGCCAGACACTGGTGGAGCGGAGCAGCA
 CCTGGGTGAAAAAAGTGATCTGGTATCTGAGCGGCCGGAACAGACCATCTGACGCGGATGCCAGAACCGCCA
 GCAAGCCCGAGCGACGGCAACGTGCAGATCAGCGTGGAGGACGCCAAAATCTTCGGAGCCCACTGGTGCCCAAGC
 AGACCAAGCTGCTGAGATTCTGTGTTCAACGACGGCACCAGATATCAGATGTGCGTGATGAAGCTGGAAGCTGGG
 CCCACGTGTTCCGGGACTACTCCGTGAGCTTCCAGGTCCGGCTGACCTTACCGAGGGCCAAACAACAGACCTACA
 CCTTCTGCACCCACCCCAACCTGATCGTGTGATAAGTACCTTTGTACGCCCTGTTTTATACCCCTCCCTGATTTG
 CAACTTAGAAGCAACGCAAACAGATCAATAGTAGGTGTGACATACCAGTCGCATCTTGATCAAGCACTTCTGTA
 TCCCCGACCGAGTATCAATAGACTGTGCACACGGTTGAAGGAGAAAACGTCCGTTACCCGGCTAACTACTTCGA
 GAAGCCTAGTAACGCCATTGAAGTTGCAGAGTGTTCGCTCAGCACTCCCCCGTGTAGATCAGGTGATGAGTC
 ACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGCCCTGCCATGAGGGTAACCCATAGGACGCTCT
 AATACGGACATGGCGTGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCCCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACT
 GCGGAGCACATACCCCTTAATCCAAAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGG
 TGTCCGTGTTTCTTTTATTTCTTGTATTTGGCTGCTTATGGTGACAATTAAGAATTTGTACCATATAGCTATTGG
 ATTGGCCATCCAGTGTCAAACAGAGCTATTGTATATCTCTTTGTTGGATTACACCTCTCACTCTTGAAACGTTA
 CACACCTCAATTACATTATACTGCTGAACACGAGACGCGATCTGCGGCTGTGCAGAGTGTGGCTGTCCGTGTGCG
 TGTGTGCGGTGTGTGCTGGGCGAGTGGCCAGAGAGACAGCCGAGAGAGAACGACTACTACCGGTGTGCGGCACTACT
 GGGATGCGCTGCAGAGAGCCCTGCCCGACAGACCGGTACAATACTGTTGAGCAGCTCGTGGACCTGACCCCTGA
 ACTACCACTACGACGCCAGCCACGGCTGGACAACCTCGACGTGTGAAGCGGATCAACGTGACCGAGGTGTCCC
 TGCTGATCAGCGACTTCCGGCGGCGAGAACAGAAGAGCGGCGACCAACAAGCGGACCACTTCAACGCGCGTGGCT
 CTCTGGCCCCCTACGCGCAGATCCCTGGAATTACGGGTGCGGCTGTTTCCGCAACTGATAACGTTGCATCCTGCAGG
 ATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGCGGATTTGGCATGCCGCCTTAAAAATTTTTATTTTAT
 TTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGAT
 GGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTAT
 TACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGAT
 TTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAACTTTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATCTTCCCG
 ACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAGTTCAAAATCACCAACTGGTCCACCTACAACAAAGCTCTCATCA
 ACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTACGGCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTTCAC
 GAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGCT
 TCATGTGGCAGGAGAAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGTGATACAGGATATATCCGCTTCTCTG
 CTCACTGACTCGCTACGCTCGGTGCTTCGACTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTCTG
 GAAGATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGGCAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCC
 CTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACAGGCGT
 TTCCCTTGGCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCTGTTCTTGCCTTTTCGGTTTACCGGTGTCTATCCGCTGTTATGGCC
 GCGTTTGTCTCATTTCCACGCTTGACACTCAGTTCCGGGTAGGCAGTTGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAAC
 CCCCCGTTCACTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAGACATGCAAAAG
 CACCCTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCATGCGCCGGTTAAGGCTAACT
 GAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACC
 TTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTTCTGTTTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAA
 GAAGATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTA
 TCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
 ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCA
 ATGCCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCGCCCGAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCA
 ATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATA
 ATGTTCCGCGAGGCACGCATCACCATGGGTACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCA

ES 2 716 243 T3

AACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGG
GTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGA
CGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACT
TCGCCCAGCAGCAGCCAATCAGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTG
GCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTCACAAACAGC
ACCGGACGACCCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAG
CCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTT
CAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAA
CAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCG
CGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAG
AATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAA
GGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTG
GGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGACTCACTATAG

Vector A556: SGP-Hsol6His-SGP-L-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAG
 ACAGCCCATTTCCTCAGAGCTTTGCGAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGTAGAAAGCCAAGCAGGTCAGTATAATG
 ACCATGCTAATGCCAGAGCGTTTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGA
 TCCTTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTATCTGTCCGATGAGAT
 GTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGG
 AATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTCGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCC
 ACGACGACGAGTCTGTGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTGACGGACCGACAA
 GTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGATAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTA
 AGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCATACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAG
 GCCTATGCAGCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAAGATATTTGAAACCAT
 CCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGAGGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGC
 CGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAAATTACACATGTGCGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACG
 TCGTAAAAGAATAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACCGCGAGG
 GATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTTTTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAG
 CTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGGCAACAGATGTGAGTGCAGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTG
 GGCTCAACCAGCGTATAGTCGTCAACGGTGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGCCCG
 TAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAGATGAAAGGCCACTAGGACTAC
 GAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTTTTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGG
 ATACCCAAACCATCATCAAAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG
 AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCACTCTCATTACCGCCGAGG
 ACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGGAGGTGCGTGAAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTAC
 CACCTTTGGCAGCTGATGTTGAGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCG
 GCTCAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGATCGGCTCTTACGCTG
 TGCTTTCTCCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA
 TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAGTGGTGCCAGAGGGACATG
 CAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACA
 GGTACCTGCACCATATTGCCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCA
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCCTCAAGAAAGAACTAGTCACTGGGCTAG
 GGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTC
 CTTACCAAGTACCAACCATAGGGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAGCGCAGTCA
 CCAAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCAAGAAAATGAAAG
 GGCTGGACGTCAATGCCAGAAGTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATGGATGCAAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATA
 TTGACGAAGCTTTTGTCTGTCATGCAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGC
 TCTGCGGGGATCCCAACAGTGCGGTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAACCACAGATTTGCA
 CACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGACTTCGGTCTCTCAACCTTGTTTTACG
 ACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGC
 AGGACGATCTCATTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACGAAATAA
 TGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTCCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTC
 TGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGAAAAACACTAG
 CCGGCGACCCATGGATAAAAAACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGCAAG
 CAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCGACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACG
 TGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTG
 TGGATTATTTTGAACGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATAATCACTGGGATAACTCCC
 CGTCGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAAGTGGTCCGTGAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGG
 CAGTTGCCACTGGAAGAGTCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC

CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTGACTTTTTCTTCATTTCG
TCAGCAAATTTGAAGGGCAGAAGTGTCTGGTGGTTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT
TGTTCAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTGATGTGCCCAAATATGACA
TAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTA
GCATGTTGACCAAGAAAGCTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG
ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTTGGTGTCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTATGCAAACCGAAATCCT
CACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTTGTATTCAATTGGGTACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGC
TTTCATCAACCTTGACCAACATTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCCTCATATCATGTGG
TGCGAGGGGATATTGCCACGGCCACCAGGAGTGATTTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGACAACCTGGCGGAG
GGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTTCCCGGAAAGCTTCGATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGAC
TGGTCAAAGGTGCGAGCTAAACATATCATTTTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTG
ACAAACAGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTAAGAAGTCACTAGCGATTTC
CAGTGTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCCAATCATTTGAACCATTTGCTGACAGCTT
TAGACACCACTGATGCGAGATGTAGCCATATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGG
CTAGGAGAGAAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCCTGATGCGAGAGCTGGTGA
GGGTGCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCGATGGCAAAACCTTCTCATATTTGG
AAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGGATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCA
ATGAGCAGGTATGCATGTATATCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCGCTCGAAGAGTCGG
AAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCCTTGCTTGTGTCATCCATGCCATGACTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAA
AAGCCTCACGTCCAGAACAAATTAAGTGTGTGCTCATCTTTCCATTTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGA
AGATCCAATGCTCCAGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCGTGCGTATATTTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGG
AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGGGGACACCTGAACAACCAC
CACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCCTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCA
TAAGTTTGTGCTGTCAGATGGCCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTTCGAGGCAGACATTCACGGGCCGCCCTCTGTAT
CTAGCTCATCTGGTCCATTCCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATACTTGACACCCCTGGAGG
GAGCTAGCGTGACCAGCGGGCAACGTGAGCCGAGACTAAGCTTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC
GACCGGTGCCGTGCGCCTCGAACAGTATTCAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGCGCACAAGAACACCGTCACTTG
CACCAGCAGGCGCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCACCCCGCGAGCGTGAATAGGTTGATCACTAGAGAGG
AGCTCGAGGCGCTTACCCCGTCACGCACCTCCAGAGGCTCGGTTCGAGAACCCAGCCTGGTCTCCAACCCGCGAG
CGCTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGTAGCGGTTTCGTAGCACAACAACATGACGGTTTGTATGCGGGTG
CATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTACAACAAAAATCAGTAAGGCAAACCGGTGCTATCCGAAG
TGGTGTGGAGAGGACCGAATTTGGAGATTTCGTATGCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAAATTAACGCA
AGAAATTAAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGAACATGAAAGCCA
TAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCCTAGGGCATTTATTTGAAGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGTACCGAACCC
TGCATCCTGTTTCTTTGTATTTCATCTAGTGTGAACCGTGCCCTTTTCAAGCCCCAAGGTGCGAGTGAAGCCTGT
ACGCCATGTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTTCCAGAGTACGATGCCATTTTGGACA
TGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAAC
ACTCCTATTTTGAACCCACAATACGATCGGCAGTGCCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAG
CTGCCACAAAAAGAAATTTGCAATGTACGCAAAATGAGAGAATTTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCCTTAAATGTGG
AATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAGAAAAACCCATCAGGCTTACTGAAG
AAAACGTGGTAAATTAATTAACCAATTTAAAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGGAAGACACATAATTTGA
ATATGTTGACAGACATACCAATGGACAGGTTTGTAAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAACAA
AACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAA
TCCACCGGAGAGCTGGTTAGGAGATTAATGCGGCTCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGTATGATGTGCGGT
AGACTTTGACGCTATTATAGCCGAGCACTTCCGAGCTGGGGATTGTGTTCTGGAACCTGATGATCGCTCGGTTG
ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGGCTTAATGATTCTGGAAGACTTAGGTGTGGACGCAGAGCTGT
TGACGCTGATTGAGGCGGCTTTTCGGCGAAATTTTCATCAATACATTTGCCCCTAAAACTAAATTTAAATTCGGAG
CCATGATGAAATCTGGAATGTTCTTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTTGTAATCGCAAGCAGAGTGT
TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGAAAGGAGTCAAATCGG
ACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA
AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGTGCCGTGTGGCAGACCCCC
TAAAAAGGCTGTTTAAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGC
ATGAAGAGTCAACACGCTGGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA
CCGTAGGAACCTTCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCATTCAGCTACCTGAGAG
GGGCCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGATGAGGCTGGCCT
GCCCTCCTACCTGATCATCTTGGCCGTGTGCTGTTTACGCCACTGCTGTTCAGCAGATACGGCGCCGAGGCGGT
GAGCGAGCCCCGGAACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGGTTTCTGCGGGAGAA
CACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCAGCGTCTGAGAGAGAAAGCCATCAGCTTCAACTT
TTTCCAGAGCTACAACAGTACTACGTGTTCCACATGCCAGATGCCGTGTTTGGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTT
CCTGAACACAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCCCTGGTGTCCAA
GGACCTGGCCAGCTACCGGTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCTACCACCGT

[illegible]

AGGAGAAAACGTCCGTTACCCGGCTAACTACTTCGAGAAGCCTAGTAACGCCATTGAAGTTGCAGAGTGTTTCGC
 TCAGCACTCCCCCGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTT
 GGCGGCTGCGCTATGGGGTAACCCATAGGACGCTCTAATACGGACATGGCGTGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTAG
 TAGTCCCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACATAACCTTAATCCAAAGGGCAGTGTGTCGT
 AACGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTATTCTTGTATTGGCTGCTTATG
 GTGACAATTAAAGAATTGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCAGTGTCAAACAGAGCTATTGTATATCTC
 TTTGTTGGATTACACCTCTCACTCTTGAAACGTTACACACCCTCAATTACATTATACTGCTGAACACGAAGCGC
 ATATGCGGCTGTGCAGAGTGTGGCTGTCCGTGTGCTGTGTCGCTGGTGTGGGCGAGTGGCCAGAGAGAGACAG
 CCGAGAAGAACGACTACTACCGGGTGCCCCACTACTGGGATGCCTGCAGCAGAGCCCTGCCCCAGCAGACCCGGT
 ACAAATACGTGGAGCAGCTCGTGGACCTGACCCCTGAACCTACCACTACGACGCCAGCCACGGCCTGGACAACCTTCG
 ACGTGTGTAAGCGGATCAACGTGACCGAGGTGTCCCTGCTGATCAGCGACTTCGGCGGGCAGAACAGAAGAGGGCG
 GCACCAACAAGCGGACCACCTTCAACGCCGCTGGCTCTCTGGCCCCCTCACGCCAGATCCCTGGAATTTCAGCGTGC
 GGCTGTTCGCCCACTGATAACGTTGCATCCTGCAGGATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGC
 GCGATTGGCATGCCGCCTTAAAAATTTTTATTTTTATTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATAT
 TTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGAC
 CTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACG
 TTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATG
 ATATATTTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAACTT
 TTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATCTTCCCGACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAAGTTCAAAA
 TCACCAACTGGTCCACCTACAACAAAGCTCTCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCGA
 TTCAGGCCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTACGAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTA
 CTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTGAGTGAAGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAG
 CAGAATATGTGATACAGGATATATTCCGCTTCTCTGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTCTGACTGCGGCGA
 GCGGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTTGAAGATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGG
 CCGCGGCAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGT
 GGCGAAACCCGAGTATAAAGATACCAGGCGTTTTCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCCTCTCTCTGTTCTCTGC
 CTTTCGGTTTTACCGGTGTGATTCCGCTGTTATGGCCGCTGTTGTCTCATTTCCACGCCTGACACTCAGTTCGGGT
 AGGCAGTTCGCTCCAAGCTGGACTGTATGCAGAACCCCTCGTTTCACTCGGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACT
 ATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAGACATGCAAAAGCACCACTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAG
 TTAGTCTTGAGTCATGCGCGGTTAAGGCTAAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAG
 TTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCCTTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTTCGTTTTCA
 GAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAAGATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAC
 GAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAATAA
 TGAAGTTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTATCCAGCAGA
 CGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATGCCATACAGCACCAGAAAAACGATCCGCCCATTCGCCG
 CCCAGTTCCTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATCCTGATAACGATCCGCCACGCCAGACGGCCGCAA
 TCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTTCGGCAGGCACGCATCACCATGGGTACCACCAGA
 TCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTTACAGCGCGCAAACAGCTCTGCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCC
 AGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACGTTCAATACGATGTTTTCGCTGATGATCA
 AACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCGCCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGC
 GCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGCAATCACGGCCCCGCTTCGGTCAAC
 ACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGACGCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCG
 TTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTTCAAAACAGCACCAGGACGACCTGCGCGCTCAGACGAAACACCGCCGCA
 TCAGAGCAGCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCCACGCTGCCGGGCTACCCGCA
 TGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATATCAGGGTTATTGTCTCATG
 AGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCA
 CCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTTGTTAAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAAT
 AGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGCGC
 TCCCATTTCGCCATTACGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCT
 GGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACACGCGTAATACGA
 CTCACTATAG

VVZ gB

MFVTA VVSVPSSFYESLQVEPTQSEDI TRSAHLGDGDEIREA IHKSQDAETKPTFYVCP PP
 TGSTIVRLEPPRTCPDYHLGKNFTEGIAVVYKENIAAYKFKATVYYKDVIVSTAWAGSSYTQ
 ITNRYADRVPIPVSEITDTIDKFGKCSSKATYVRNNHKVEAFNEDKNPQDMPLIASKYNSVG
 SKAWHTTNDTYMVAGTPGTYRTGTSVNCIIEEVEARSIFPYDSFGLSTGDI IYMSPPFFGLRD
 GAYREHSNYAMDRFHQFEGYRQRDL DTRALLEPAARNFLVTPH LTVGWNWKPKRTEVCSLVK
 WREVEDVVRDEYAHNFRFTMKTLS TTFISETNEFNLNQIHL SQCVKEEARAIINRIYTTRYN
 SSHVRTGDIQTYLARGGFVVVFQPLLSN SLARLYLQELVRENTNHSPQKHPTRNTRSRRSVP
 VELRANRTITTTSSVEFAMLQFTYDHIQEHVNEMLARISSSWCQLQNRERALWSGLFPINPS
 ALASTILDQRVKARILGDVISVSNCP ELGSDTRIILQNSMRVSGSTTRCYSRPLISIVSLNG
 SGTVEGQLGTDNELIMSRDLLEPCVAN HKRYFLFGHHYVYEDYRYVREIAVHDVGMISTYV
 DLNLTL LK DREFMPLQVYTRDEL RDTGLLDYSEIQRRNQMHSLRFYDIDKV VQYDSGTAIMQ
 GMAQFFQGLGTAGQAVGHVVLGATGALLSTVHGFTTFLSNPFGALAVGLLVLAGLVAAFFAY
 RYVLKLKTSMPKALYPLTTKGLKQLPEGM DPFAEKP NATDTPIEEIGDSQNT EPSVNSGFDP
 DKFRE AQEMIKYMTLVSA AERQESKARKKNKTSALLTSRLTGLALRNRRGYSRV RTENVTVG

VVZ gH

MFALVLAVVILPLWTTANKSYVTPTPATRSIGHMSALLREYSDRNMSLKLEAFYPTGFDEEL
 IKSLHWGNDRKHVFLVIVKVNPTTHEGDVGLVIFPKYLLSPYHFKAEHRAPFPAGRFGFLSH
 PVT PDVSFFDSSFAPYLT TQHLVAF TTFPPNPLVWHLERAETAATAERPFGVSLLPARPTVP
 KNTILEHKAHFATWDALARHTFFSAEAIITNSTLR IHVPLFGSVWPIRYWATGSVLLTSDSG
 RVEVNIGVGFMSLSLSSGLPIELIVPHTV KLVNAVTS DTTWFQLNPPGPDGPGPSYRVYLL
 GRGLDMNFSKHATVDICAYPEESLDYRYHLSMAHTEALRM TTKADQHDINEESYYHIAARIA
 TSIFALSEMGR TTEYFLLDEIVDVQYQLKFLNYILMRIGAGAH PNTISGTSDLIFADPSQLH
 DELSLLFGQVKPANVDYFISYDEARDQLKTAYALSRGQDHVNALSLARRVIMSIYKGLLVKQ
 NLNATERQALFFASMILLNFREGLNSSRVLDGR TTTLLMTSMCTAAHATQAALNIQEGLAY
 LNPSKHMFTIPNVYSPCMGSLRTDLTEEIHVMNLLSAIPTRPGLNEVLHTQLDESEIFDAAF
 KTMMI FTTWTAKDLHILH THVPEVFTCQDAAARNGEYVLILPAVQGH SYVITRNKPQRGLVY
 SLADVDVYNPISVVYLSKDT CVSEHGV IETVALPHPDNLKECLYCGSVFLRYLT TGAIMDII
 IIDSKDTERQLAAMGNSTIPPFNPDMHGDDSKAVLLFPNGTVVTLLGFERRQAIRMSGQYLG
 ASLGGAFLAVVGFGIIGWMLCGNSRLREYNKIPLT

5

VVZ gL

MASHKWLLQMIVFLKTITTIAYCLHLQDDTPLFFGAKPLSDVSLIITEPCVSSVYEAWDYAAP
 PVSNLSEALSGIVVKTKCPVPEVILWFKDKQMAYWTN PYVTLKGLTQSVGEEHKSGDIRDAL
 LDALSGVWVDSTPSS TNPENGCVWGADRLFQRVCQ

VVZ gl

MFLIQCLISAVIFYIQVTNALIFKGDHVS LQVNSSLTSILIPMQNDNYTEIKGQLVFIGEQL
 PTGTNYSGTLELLYADTVAFCFRSVQVIRYDGCPRIRTS AFISCRYKHSWHYGNSTDRISTE
 PDAGVMLKITKPGINDAGVYVLLVRLDHSRSTDGFILGVNVYTAGSHHNIHGV IYTSPSLQN
 GYSTRALFQQARLCDLPATPKGSGTSLFQHMLDLRAGKSLEDNPWLHEDVVT TETKSVVKEG
 IENHVYPTDMSTLPEKSLNDPPENLLIIIPIVASVMILTAMVIVIVISVKRRRIKKHPIYRP
 NTKTRRGIQNATPESDVMLEAAIAQLATIREESP HPSVVNPFVK

VVZ gE

MGTVNKPVVGVLMGFGIITGTLRITNPVRASVLRYYDDFHIDEDKLDTNSVYEPYYHSDHAES
SWVNRGESSRKAYDHNSPYIWPRNDYDGFLENAHEHHGVYNQGRGIDSGERLMQPTQMSAQE
DLGDDTGIHVIPTLNGDDRHKIVNVDQRQYGDVFKGDLNPKPQGQRLIEVSVEENHPFTLRA
PIQRIYGVRYTETWSFLPSLTCTGDAAPAIQHICLKHTTCFQDVVDVDCAENTKEDQLAEI
SYRFQGGKEADQPWIVVNTSTLFDELELDPPEIEPGVLKVLRTKQYLGVIWNMRGSDGTS
TYATFLVTWKGDEKTRNPTPAVTPQPRGAEFHMWNYHSHVFSVGDTFSLAMHLQYKIHEAPF
DLLLEWLYVPIDPTCQPMRLYSTCLYHPNAPQCLSHMNSGCTFTSPHLAQRVASTVYQNCEH
ADNYTAYCLGISHMEPSFGLILHDGGTTLKFVDTPESLSGLYVFVVFNGHVEAVAYTVVST
VDHFVNAIEERGFPPTAGQPPATTKPKEITPVNPGTSPLLRYAAWTGGLAAVLLCLVIFLI
CTAKRMRVKAYRVDKSPYNQSMYYAGLPVDDFEDSESTDTEEEFGNAIGGSHGGSSYTVYID
KTR

VVZ VEERep.SGPgB

1_

ataggcgccgcatgagagaagcccagaccaattacctaaccacaaaatggagaaagttcacgttgacatc
 gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
 ggtcactgataatgacctatgctaattgccagagcgttttcgcactctggcttcaaaactgatcgaaacgg
 aggtggaccccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcagaatgtattctaagcac
 aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
 gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaaatgaaggagctcgccgccg
 tcatgagcgcaccctgacctggaaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
 gggcaagtgcgtgttaccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtccttatcaccaagccaa
 taagggagttagagtcgcctactggataggctttgacaccacccttttatgtttaagaacttggctg
 gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagacgaaaccgtgttaacggctcgtaacataggccta
 tgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggtatgtccattcttagaagaagatatttgaaacc
 atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
 ggcacctgccgtctgtatttctacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
 agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacaggcctgtatgggaagccttcaggcta
 tgctgtctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgcaaagtgcagacacattgaacggggagaggg
 tctcttttcccgtgtgcagctatgtgccagctacattgtgtgaccaaatactgactggcatactggcaaca
 gatgctcagtgccgacgacgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
 caccagagaaacaccaataacctgaaaaattaccttttgcccgtagtgcccaggcatttgctaggt
 gggcaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
 atggggtgtgttgggcttttagaaggcacaagataacatctattataagcgcccggataccaaac
 catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
 tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
 gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagtgcg
 cgcagctctaccaccttggcagctgatgttagaggagccactctggaagccgatgtagacttgatgt
 tacaagaggctggggccggctcagtgagacacctcgtggcttgataaagggtaccagctacgatggc
 gaggacaagatcggctcttacgctgtgcttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
 catccacctctcgtgaacaagtcatagtgataacacactctggccgaaaagggcgttatgccgtgg
 aaccataccatggtaagtagtggtgccagagggacatgcaataaccgctccaggactttcaagctctg
 agtgaaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgccac
 acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgcaggcg
 aatacctgtacgacatcgacaggaacagtgctgcaagaaagaactagtcactgggctagggctcaca
 ggagagctggtggatcctcccttccatgaattcgcctacgagagctctgagaacacgaccagccgctcc
 ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
 cagtcaccaaaaaagatctagtggtgagcgcgaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
 aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaatggatgcaaaca
 ccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttgcttgcagtgactctcagagcgtcatag
 ccattataagacctaaaaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgccgttttttaacatgatg
 tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacaaagtcttccacaaaagcatctctcgccgttg
 cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
 aagagactaagattgtgattgacactaccggcagttaccaaacctaagcaggacgatctcattctcact
 tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
 ctctcaagggctgaccgtaaaagggtgtgtatgccgttcggtaacaaggtgaatgaaaatcctctgtacg
 caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgaccgcacggaggaccgcatcgtgtggaaaacacta
 gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtaccctgggaatttctactgccacgatagagga
 gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagacggaccctaccgacgtcttcc
 agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggctttagtgcgggtgctgaagaccgctggcatagacatg
 accactgaacaatggaacactgtggattattttgaaacggacaaagctcactcagcagagatagttat
 gaaccaactatgcgtgaggttctttggactcgatctggactccggtctatttctgcaccactgttc
 cgttatccattaggaataatcactgggataactcccgcctgcctaacatgtacgggctgaataaagaa
 gtggtccgtcagctctctcgcaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
 catgaacactggtagactgcgcaattatgatccgcgcataaaacctagtagctgtaaacagaagactgc
 ctcatgctttagtccctccaccataatgaacaccacagagtgacttttcttctcgtcagcaaatg
 aagggcagaactgtcctgggtggtcggggaaaagtgtcgcgtccaggcaaaatgggtgactgggtgtc
 agaccggcctgaggtaccttcagagctcggctggatttaggcacacccaggtgagtggtgccccaatatg
 acataaatattgtttaatgtgaggaccccatataaaatccatcactatcagcagtgtagaacatgccc
 attagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcatctgaatcccggcggaacctgtgtcagcat
 aggttatggttacgctgacagggccagcgaaagcatcattgggtgctatagcgcggcagttcaagtttt
 cccgggtatgcaaacccgaaatcctcactgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
 cgcaaggcccgtagcgacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag

actccacgaagcgggatgtgcacctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccacccaag
gagtgattataaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcggaggggtgtgcgagcgctgtataag
aaattcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactggtcaaaggtgcagc
taaacatatcattcatgccgtaggaccaaacttcaacaaagtctcgaggttgaaggtgacaaacagt
tggcagagggcttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaagt cagtagcgattcca
ctgttgtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaaccacaatcattgaaccatttgcgtgac
agctttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatatgcataatccgacgactcttcagtgcagaaa
cctgatgcagagctggtgaggggtgcattccgaagagtcttctggctggaaggaagggctacagcacaag
cgatggcaaaactttctcatatttggaaagggaaccaagtctcaccaggcgcccaaggatatagcagaaa
ttaatgccatgtggcccggttgcacgcgagggccaatgagcaggtatgcatgtatatctcggagaaaagc
atgagcagttattaggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcagcgtgcc
ttgcttgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgccctaaaagcctcacgtccagaacaaa
ttactgtgtgctcatcttccattgccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
cagcctatatgttctcaccgaaagtgcctgcgtatatctcatccaaggaagtatctcgtggaacacc
accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagagggggacacctgaacaaccac
cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
gatagcataagtttgcgtgcagatggcccgaaccaccaggtgctgcaagtgcaggcgagacattcacgg
gccgcccctctgtatctagctcatcctggtccattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
ccatacttgacaccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttac
ttcgcaaaagagtatggagtttctggcgcgaccggtgcctgcgcctcgaacagatttcaggaacctcc
acatcccgtccgcgcacagaacacgcctcacttgcaccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgcttaccctgcacgc
actcctagcaggtcggtctcgagaaccagcctggtctccaaccgcgagggcgtaaatagggtgattac
aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcggggtgcatacatctttt
cctccgacaccggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacggtgctatccgaagtgggtg
ttggagaggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaaca
tgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaaggcagaaggaaaagtg
gagtgtaccgaaccctgcatcctgttcttctgtattcatctagtgtgaaccgtgccttttcaagccc
caaggtcgagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaacttccgactgtggcttcttactgta
ttattccagagtaacgatgcttatttggacatggttgacggagcttcagtgctgcttagacactgccagt
ttttgccctgcaaagctgcgcagctttccaaagaaacactcctatttggaaaccacaatacagatcggc
agtgccttcagcgatccagaacacgctccagaacgctcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
tcacgcaaattgagagaattgcccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaatat
gcgtgtaataatgaatatgggaaacgtttaagaaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggt
aaattacattaccaaattaaaaggaccaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
tggtgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaaagagagacgtgaaagtgactccagga
acaaaacatactgaagaacggcccaaggtaacaggtgatccaggtgccgatccgctagcaacagcgta
tctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaatgcggtcctgcttccgaacattcatacac
tggttgatagtgcggtgaagactttgacgctattatagccgagcactccagcctgggattgtgtt
ctggaactgacatcgctcgtttgataaaagtgaggacgacgccatggctctgaccgcgttaatgat
tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgattgagcgcgcttccggcgaatttcat
caatacatttgcacctaaaactaaatttaaattcggagccatgatgaaatctggaatgttccctcaca
ctgtttgtgaacacagtcattaacattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggaacaaat taatggcag
acaggtgcgccacctggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggcgagaaagcgct
tatttctgtggaggggttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagaccccct
aaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaaggg
cattgcatgaagagtcacacgctggaaccgagtggtattcttccagagctgtgcaaggcagtagaa
tcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtgtaa
atcattcagctacgtgagagggggcccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagt
ctagtgcagctagtcgacgccaccatgttctgtagccgcgtgggtgtccgtgtccccagcagctttt
acgagagcctgcaggtcgagcccacccagagcgaggacatcacaagatctgcccacctgggcgacggc
gacgagatcagagaggccatccacaagagccaggacgcccagacaaaagcccaccttctacgtgtgcc
cccacctaccggctctacaattgtgcggttgaaacccccagaacctgccctgattaccacctgggca
agaacttcaccgaggggaattgcccgtggtgtacaaagagaatatcgccgcttacaagttcaaggccacc
gtgtactacaaggacgtgatcgtgtccaccgcctgggcccgcgacgagctacaccagatcaccaacag
atacgcgcgacgggtgcccatccccgtgtctgagatcacgcacaccatcgacaagtccggcaagtgc
gcagcaaggccacctacgtgcggaacaaccacaaggtggaagccttcaacgaggacaagaacccccag
gacatgcccctgatcgccagcaagtacaacagcgtgggtccaaggcctggcacaccaccaacgacac
ctacatggtggccggcacccccggcacatacagaacaggcaccagcgtgaactgcatcatcgaggaag
tggaagcccggctccatcttcccatacgacagcttcggcctgagcaccggcgacattatctacatgagc

cttttcttcggcctgcgggacgggcctacagagagcacagcaactacgccatggaccgggttccacca
 gttcgagggtacagacagcgggacctggacacaagagccctgctggaacctgccgccagaaacttcc
 tgggtcaccctcacctgaccgtgggctggaactggaagcccaagcggaccgaagtgtgcagcctggtc
 aagtggcgcgaggtggaagatgtcgtgcgggatgagtagcggccacaacttccgggttcccatgaagac
 cctgagcaccaccttcatcagcgagacaaacgagttcaacctgaaccagatccacctgagccagtgcg
 tgaaagaggaagccagagccatcatcaaccggatctacaccacccgggtacaacagcagccacgtgcg
 accggcgatatccagacctatctggctagaggcggcttcgtgggtgggtgtttcagccctgctgagcaa
 cagcctggctagactgtacctgcaggaactcgtcagagagaacaccaaccacagcccccagaagcacc
 ccaccgcgaataccagatccagacgcagcgtgcccgtggaactgagagccaaccggaccatcaccacc
 accagcagcgtggaattcgccatgctgcagttcacctacgacacacatccaggaacacgtgaacgagat
 gctggcccgatcagcagcagttgggtgccagctgcagaatcgggaaaggccctgtggtcggcctgt
 tccccatcaatccaagcgccttggccagcaccatcctggaccagagagtgaaggccagaatcctgggg
 gacgtgatcagcgtgtccaactgtcctgagctgggcagcagacaccggatcatcctgcagaacagcat
 gcgggtgtccggcagcaccaccagatgctacagcagacccctgatcagcatcgtgtcctgaacggca
 gcggcacagtggaaggccagctgggcaccgataacgagctgatcatgagccgggacctgctcgaaccc
 tgcgtggccaatcacaagcggtaactttctgttcggccaccactacgtgtactatgaggactacagata
 cgtgcgcgagatcgccgtgcacgacgtgggcatgatcagcacctacgtggacctgaacctgacctgc
 tgaaggaccgcgagttcatgccactgcaggtctacaccgggacgagctgagagataccggcctgctg
 gactacagcgagatccagcggcggaaaccagatgcactccctgcgggttctacgacatcgacaaggtgg
 gcagtacgacagcggcaccgccatcatgcagggcactggccagttctttcagggcctgggaacagccg
 gacagccgtgggacatgtgggtgctggagctacagcgccctgctgtctaccgtgcagcgttccacc
 acctttctgagcaaccccttcggagccctggctgtgggactgctggtcctggctggactgggtggccgc
 ctctcttgccctaccgctacgtgctgaagctgaaaaccagcccatgaaggccctgtacccctgacca
 ccaaggccctgaagcagctgctgagggcatggacccttcgccgagaagcccaatgccaccgacacc
 cccatcgaggaaatcggcgacagccagaacaccgagccctccgtgaacagcggcttcgaccccgacaa
 gtctcgcgaggccaggaatgatcaagtacatgacctgggtgtctgctgccgagcggcaggaaagca
 agggcccggaagaagaacaagacctccgccctgctgaccagcagactgacaggactggccctgcggaac
 agacggggctatagcagagtgcggaccgagaatgtgaccggcgtgtaatctagacgcggccgcataca
 gcagcaattggcaagctgcttacatagaactcgccggcgtatggcatgccgccttaaaatttttat
 atttttctttcttttccgaatcggattttgtttttaatatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctcctcgccgtccgacctgggcactcgaaggaggac
 gcagctccactcggatggctaaggggagagccacggttaaacacagctccaattcgccctatagtga
 gtattacgcgcgctcactggccgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaaccctggcgttacccaac
 ttaatcgcccttgccagcacatcccccttcgccagctggcgtaatagcgaagaggcccgaccgatcgc
 ccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcatgaagcgcggc
 ggggtgtgggtgttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccttagcgcgcgctcctttcgctt
 tcttcccttcttctcgccacgttcgccggcttccccgtcaagctctaaatcgggggctcccttta
 ggggttccgatttagtgctttacggcaccctcgacccccaaaaaacttgattaggggtgatgggtcacgtag
 tggggcatcgccctgatagacgggttttcgccctttgacgttggagtcacggttctttaatagtgga
 tcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataagggttttg
 ccgatttcggcctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaatttaacaaaat
 attaacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaatgtgcgcggaaccctattgtttattttt
 ctaaatcattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatatgaa
 aaaggaagagtatgagtattcaacatttcggtgtcgcccttattcccttttttgcggcattttgcctt
 cctgtttttgctcaccagaaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagt
 ggggtacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttc
 caatgatgagcacttttaaagtctgctatgtggcgcggtattatcccgtattgacgcggggcaagag
 caactcggtcgccgcatacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagtacagaaaagca
 tcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgtgccataacctatgagtataacactgcg
 ccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcaacaatgggggat
 catgtaactcgccctgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacac
 cagatgctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaatattaaactggcgaactacttactctagctt
 cccggcaacaattaatagactggatggaggcggaataagtgcaggaccactctgcgtcggccctt
 ccggctggctgggtttattgctgataaatctggagccgggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagc
 actggggccagatggtaagccctcccgatcgtagtattctacacgacggggagtcaggcaactatgg
 atgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaaagcattggtaactgtcagaccaa
 gtttactcatatatacttttagattgatttaaaacttcatttttaatttaaaggatctaggtgaagat
 cctttttgataatctcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcggtccactgagcgtcagacccg
 tagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaa
 aaaccaccgctaccagcgggtgggtttgtttgcgggatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaac
 tggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttca
 agaactctgtagcaccgctacatacctcgctctgctaactcgtgtaccagtggctgctgccagtggc
 gataagtctgtcttaccgggttggaactcaagacgatagttaccggataaggcgcagcggtcgggctg

aacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatacctacagc
 gtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcggacaggtatccggttaagcggcagg
 gtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagtccctgtcgg
 gtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggaggagcctatggaaaa
 acgccagcaacgcggcctttttacgggttcctggccttttgcctggccttttgcctcacatgttctttcct
 gcgttatcccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgaagctgataccgctcgccgcag
 ccgaacgaccgagcgcagcagtcagtgagcgaagcgggaagagcgcaccaatcgcaaacgcctc
 tccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagt
 gagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccacaggctttacactttatgctccc
 ggctcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatgaccatgatt
 acgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggcccacgcgtaatacg
 actcactatag_13339

VVZ VEERep.SGPgH

1_

ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacggttgacatc
 gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
 ggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
 aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcagaaatgtattctaagcac
 aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
 gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaaatgaaggagctcgccgccc
 tcatgagcgcaccctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
 gggcaagtgcgtgttaccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaa
 taaggaggattagagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggtcg
 gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagacgaaaccggtttaacggctcgtaacataggccta
 tgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggtatgtccattcttagaaagaagtatttgaaacc
 atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
 ggcacctgcccgtctgtatttctacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
 agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacggcctgtatgggaagccttcaggcta
 tgtgctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgcaaagtgcagacacacattgaacggggagaggg
 tctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaatgactggcactactggcaaca
 gatgtcagtgcgagcgcgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
 caccagagaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgcccgtagtgggccaggcatttgctaggt
 gggcaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
 atgggggtgtgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggataccaaac
 catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
 tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
 gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
 cgagctctaccaccttggcagctgatgttagaggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
 tacaagaggctggggccggctcagtgaggacacctcgtggcttgataaaggttaccagctacgatggc
 gaggacaagatcggctcttacgctgtgcttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
 catccacctctcgctgaacaagtcatagtataacacactctggccgaaaagggcggttatgccgtgg
 aaccataccatggtaagtagtggtgccagagggacatgcaataaccggtccaggactttcaagctctg
 agtgaaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgccac
 acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
 aatacctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaaagaactagtactgggctagggtcaca
 ggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgctacgagagcttgagaacacgaccagccgctcc
 ttaccaagtaccaacatagggggtgatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcatataaagcg
 cagtcaccaaaaaagatctagtggtagcgcgcaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
 aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgatggatgcaaca
 ccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttgcttgtcatgcagggtactctcagagcgctcatag
 ccattataagacctaaaaaggcagtgctctgcggggatccaaacagtgcggttttttaacatgatg
 tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacacaagtcctccacaaaagcatctctcgccgttg
 cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
 aagagactaagattgtgattgacactaccggcagttaccaaacctaagcaggacgatctcattctcact
 tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaataagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
 ctctcaagggctgacccgtaaagggtgtgtatgccgttcggtacaaggtgaatgaaaatcctctgtacg
 caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcatcgtgtggaaaacacta
 gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtaccctgggaatttctactgccacgatagagga
 gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagaccggaccctaccgacgtcttcc
 agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaaggctttagtgcgggtgctgaagaccgctggcatagacatg
 accactgaacaatggaacactgtggattattttgaacggacaaagctcactcagcagagatagttat

gaaccaactatgCGTgaggttcttttggactcgatctggactccgggtctatcttctgcacccactgttc
 cgttatccattaggaataatcactgggataactccccgtcgccataacatgtacgggctgaataaagaa
 gtggtccgtcagctctctcgaggtacccacaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
 catgaacactggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtagctgtaaacagaagactgc
 ctcatgcttttagtccctccaccataatgaacacccacagagtgcacttttcttcatctcgtcagcaaatg
 aagggcagaactgtcctggtggtcggggaaaagtgtcctgcccaggcaaaatggttgactggttggtc
 agaccggcctgaggtaccttcagagctcggtcggatttaggcaccccagggtgatgtgcccacaaatg
 acataatatttgttaatgtgaggacccccatataaataccatcactatcagcagtgatgaagaccatgcc
 attaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcattctgaatcccggcggaacctgtgtcagcat
 aggttatggttacgctgacagggccagcgaaagcatcttggtgctatagcgcggcagttcaagtttt
 cccgggttagtcaaacccgaaatcctcacttgaagagacggaagttctgtttgtattcatgtgggtacgat
 cgcaaggcccgtagcacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcacctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
 gagtgattataaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgcggagcgtgtataag
 aaattcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactggtcaaaggtgcagc
 taaacatatcatctcatgcccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaggtgacaaacagt
 tggcagaggttatgagtcctcgttaagattgtcaacgataacaattacaagtcagtagcgattcca
 ctggttgccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgctgac
 agcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatatgcataatccgacgactcttcagtgacagaa
 cctgatgcagagctggtgaggtgcatccgaagagtcttttggtgctgaagggaagggctacagcacaag
 cgatggcaaaactttctcatatttggaaagggaacaaagtttcaccaggcgcccaaggatagcagaaaa
 ttaatgccatgtggcccggttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgatatctcggagaaaagc
 atgagcagttataggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
 ttgcttggtgcatccatgccatgactccagaagagtagcgcgctaaaagcctcacgtccagaacaaa
 ttactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatattgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatctcgtggaaacacc
 accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagagggggacacctgaacaaccac
 cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataagtttgctgtcagatggcccgacccaccaggtgctgcaagtgcaggcagacattcacgg
 gccgcccctctgtatctagctcatcctggtccattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
 ccatacttgacacccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaacctttac
 ttccgcaagagtatggagtttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagttatcaggaacctcc
 acatcccgtccgcgcacaagaacacccgtcacttgcaaccagcaggccctgctcgagaaccagcctag
 tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgcttaccctgcacgc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctggtctccaaccgcgagcgtaaatagggtgattac
 aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcccgggtgcatacatctttt
 cctccgacaccgggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcacaacgggtgctatccgaagtgggtg
 ttggagaggaccgaattggagatttctgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaca
 tgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcatttattgaaggcagaaggaaaagtg
 gagtgtacccaacccctgcatcctgttctcttgattatcatctagtgtgaacctgcttttcaagccc
 caaggtcgcagtggaagcctgtaacgcctggttgaaagagaacttccgactgtggtctcttactgta
 ttattccagagtacgatgcctatttggacatggttgacggagcttcatgctgcttagacactgccagt
 ttttgccctgcaaagctgcgcagcttttcaaagaaaacactcctatttggaaaccacaatacagatcggc
 agtgccctcagcgatccagaacacgctccagaacgctcctggcagctgccacaaaaagaattgcaatg
 tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcgccctttaatgtggaatgcttcaagaaatat
 gcgtgtaataatgaatatgggaaacgtttaagaaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggt
 aaattacattaccaaattaaaaggaccaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
 tggtgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaaagagagacgtgaaagtgactccagga
 acaaaacatactgaagaacggcccaagggtacaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacagcgtat
 tctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaaatcggtcctgcttccgaacattcatacac
 tgtttgatattgctcggctgaagacttgacgctattatagccgagcacttccagctggggttggtgt
 ctggaaactgacatcgcgctggtttgataaaagtggagacgacgccatggctctgaccgcgttaattgat
 tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgattgaggcggttttcggcgaaatttcat
 caatacatttgccactaaaactaaatttaaattcggagccatgatgaaatctggaatgttcttcaca
 ctggtttgtgaacacagtcattaacattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggacaaattaatggcag
 acaggtgcgccacctggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggagagaaagcgcct
 tatttctgtggaggggttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccccct
 aaaaaggctgtttaagcttggaacaccttggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaaggg
 cattgcatgaagagtc aaacacgctggaaccgagtggtattctttcagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtatgaaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa

atcattcagctacctgagagggggccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagtc
 ctagtgcaggtctagtcgacgccaccatgttgcgcctggtgctggcctggtcatcctgcctctgtgga
 ccaccgccaacaagagctacgtgacccccacaccgccaccagatccatcggacacatgagcgccctg
 ctgagagagtagacgacgaccggaacatgagcctgaagctggaagccttctacccaccggtctcgacga
 ggaactgatcaagagcctgcactggggcaacgacccggaagcacgtgttctcgtgatcgtgaaagtga
 accccaccaccacgagggcgacgtcggcctggtcatcttccccaagtacctgctgagccctaccac
 ttcaaggccgagcacagagcccccttccctgctggcgcctttggctttctgagccacctgtgacccc
 cgacgtgtcattcttcgacagcagcttcgccccctacctgaccacacagcacctggtggccttcacca
 ccttcccccccaatcctctcgtgtggcacctggaaagagccgagacagccgccaccgcccgaagacct
 ttggcgtgtccctgctgccccgccagacctaccgtgcccagaacaccatcctggaacacaaggccca
 cttgcgccacctggggtgccccgccagacacaccttcttagcgccgaggccatcaccaacagca
 ccttgagaatccacgtgccccctgttcggcagcgtgtggcccatcagatactggggccacaggcagcgtg
 ctgctgaccagcgatagcggcagagtggaagtgaacatcggcgtgggcttcatgagcagcctgatcag
 cctgagcagcggcctgcccatcgagctgattgtggtgccccacaccgtgaagctgaacgcccgtgacca
 gcgacaccacctgggtccagctgaacccccctggccctgatcctggccctagttacagagtgtagcctg
 ctgggcagagggcctggacatgaacttcagcaagcacgcccaccgtggacatctgcgcctacctgagga
 aagcctggactacagataccacctgagcatggccccacaccgagggcctgagaatgaccaccaaggccg
 accagcacgacatcaacgaggaaagctactaccacattgcccgcagaaatcgccaccagcatcttcgcc
 ctgagcgagatgggcccggaccaccgagtaactttctgctggacgagatcgtggacgtgacgtaccagct
 gaagttcctgaactacatcctgatgcggtatcggcgtggcgccccaccctaataccatcagcggcacca
 ggcacctgatcttcgcccgatcctagccagctgcacgacgagctgagcctgctgttcggccaggtcaaa
 ccgccaacgtggactacttcatcagctacgacgagggccgggaccagctgaaaacagcctacgccc
 gtccagagggccaggatcatgtgaacgcccctgtccctggccaggcgcgctgatcatgagcatctacaagg
 gcctgctggtcaagcagaacctgaacgccaccgagcggcaggccctgttcttcgccagcatgatcctg
 ctgaacttcagagagggcctggaaaacagcagccgggtgctggatggcagaaccacctgctgctgat
 gaccagcatgtgcacagccgcccatgccacacaggccgcccctgaatatccaggaaggcctggcttacc
 tgaaccccagcaagcacatgttcaccatccccaacgtgtacagccccctgcatgggcagcctgagaacc
 gacctgaccgaagagatccacgtgatgaacctgctgtccgccatccccaccagaccggactgaatga
 ggtgctgcacaccagctggacgagtcgagatcttcgacgcgccttcaagaccatgatgatcttta
 ccacctggaccgccaaggacctgcacatcctgcacacacacgtgcccagaggtgttcacatgccaaagt
 gcgcgcgtcggaaacggcgagtagtgctgatctgcctgcccgcagggccacagctacgtgatcac
 ccggaacaagccccagcggggcctgggtgtatagcctggtgacgtggacgtgtacaacccccatcagcg
 tgggtgtacctgagcaaggatacctgcgtgtccgagcagcggcgtgatcgaaacagtgggcctgccccac
 ccgacaacctgaaaagagtgcctgtactgcggctccgtgttctgcggtatctgaccaccggcgccat
 catggacatcatcatcatcgacagcaaggacaccgagagacagctggccgcccattgggcaacagcacca
 tcccccccttcaaccccgacatgcacggcgacgatagcaaggccgtgctgctgttccccaacggcacc
 gtggtcacactgctgggcttcgagcggagacaggccatcagaatgagcggccagtagcctgggcgcctc
 tctgggtggtgccttctggccgtcgtgggctttggcatcatcggtggatgctgtgcccgaacagca
 gactgcgcgagtacaacaagatccccctgacctaatctagacgcggccgcatacagcagcaattggca
 agctgcttacatagaactcgccggcagattggcatgcccgccttaaaatttttatttttatttttcttttct
 tttccgaatcggattttgttttttaatatttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagg
 gtcggcatggcatctccacctcctcgcggtccgacctgggcatccgaaggaggacgcacgtccactcg
 gatggctaaggggagagccacgtttaaacacagctccaattcgccctatagtgacgtcgtattacgcgcgc
 tcaactggcgcgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaacctggcggttaccacactaatcgccctgc
 agcacatcccccttctgcgcagctggcgtaatagcgaagaggcccgccacccgatcgcccttcccaacagt
 tgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcattaagcgcggcggggtgtggtggtt
 acgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccttagcgcgcctccttctcgttcttcccttccct
 tctgcgcacgttcgcggccttccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccgattta
 gtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgccc
 tgatagacggtttttgcgcctttgacgttgaggtccacgttcttttaatatagggttttgccgatttccggcct
 tggaaacaacactcaacctatctcggtctattcttttgatttataagggttttgccgatttccggcct
 attgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatataacgtttaca
 atttaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttggtttatttttctaaatacatca
 aatatgtatccgctcatgagacaataacctgataaatgcttcaataatattgaaaaggaagagtagt
 gagtattcaacatttccgtgtgcgccttattcccttttttgcggcattttgccttccgtgttttgcctc
 acccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggtttacatcgaa
 ctggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcac
 ttttaaagttctgctatgtggcgcggtattatcccgatttgacgcggggcaagagcaactcggtcgcc
 gcatacactatttctcagaatgacttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatcttacggatggc
 atgacagtaagagaattatgcagtgctgccataacctagagtataacactgcccggcaacttacttct
 gacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcaacaacatgggggatcatgtaactcgcc
 ttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacaccacgatgcctgta
 gcaatggcaacaacgttgcgcaaacatttaactggcgaaactacttacttagcttcccggcaacaatt

aatagactggatggagggcgataaaagttgcaggaccacttctgcgctcgcccttccggctggctgg
 ttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagat
 ggtaagccctcccgatcgtagttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatag
 acagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggtaactgtcagaccaagtttactcatata
 tacttttagattgattttaaacttcatttttaattttaaaggatctaggtgaagatcctttttgataat
 ctcatgaccaaatacccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaa
 aggatccttcttgagatcctttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaaaaaccaccgctac
 cagcgggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactccttttccgaaggtaactggcttcagcaga
 gcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagtttaggccaccacttcaagaactctgtagc
 accgcctacatacctcgctctgctaatacctgttaccagtggtgctgccagtgggcgataagtcgtgtc
 ttaccgggttggactcaagacgatagttaccggataaggcgcagcggtcgggctgaacgggggggttcg
 tgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgaga
 aagcgccacgcttcccgaaggagaaaaggcggacaggtatccggttaagcggcagggtcggaacaggag
 agcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctgggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctc
 tgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggaggagcctatggaaaaacgccagcaacgc
 ggcctttttacgggttcttggccttttgcctggccttttgcctcacatgttctttcctgcgttatccctg
 attctgtggataaccgtattaccgcctttgagttagctgataccgctcgccgcagccgaacgaccgag
 cgcagcgagtcagtgagcgaggaagcgggaagagcgcccaatacgcaaaccgcctctcccgcgcgttg
 gccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaa
 ttaatgtgagttagctcactcattaggcaccccaggctttacactttatgctcccggctcgatgttg
 tgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatgaccatgattacgccaagcgcgc
 aattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggccacgcgtaatacgactcactatag_1
 3258

VVZ VEERep.SGPgL

1_

ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacggttgacatc
 gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
 ggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
 aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcagaaatgtattctaagcac
 aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
 gctgaagaaaaactgtaaggaaataaactgataaggaattggacaagaaaaatgaaggagctcgccgccc
 tcatgagcgaccctgacctggaaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
 gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtcctctatcaccaagccaa
 taaggaggttagagtcgcctactggataggcttttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
 gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaacccgtgttaacggctcgtaacataggccta
 tgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggtgtccattcttagaaagaagtatgtgaaacc
 atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
 ggcacctgcccgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
 agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacaggcctgtatgggaagccttcaggcta
 tgcctgctacgatgcaccgcgagggattcttctgtgctgcaaagtgacagacacattgaacggggagaggg
 tctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaatgactggcatactggcaaca
 gatgtcagtcggtgacgcgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggtcg
 caccagagaaacaccaataaccatgaaaaattaccttttgcccgtagtggtggccaggcatttgctaggt
 gggcaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
 atgggggtgtgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggataccaaac
 catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgcccaggataggcagtaacacattggaga
 tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
 gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
 cgcagctctaccaccttggcagctgatgttgaggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
 tacaagaggctggggccggctcagtgaggacacctcgtggcttgataaagggtaccagctacgatggc
 gaggacaagatcggctcttacgctgtgcttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
 catccacctctcgctgaacaagtcatagtataacacactctggccgaaaagggcggttatgccgtgg
 aaccataccatggttaaagtagtggtgccagagggacatgcaataaccggtccaggactttcaagctctg
 agtgaaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacagggtacctgcaccatattgccac
 acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
 aatacctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggtcaca
 ggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgcctacgagagcttgagaacacgaccagccgctcc
 ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagctgggcatcatataaagcg
 cagtcaccaaaaaagatctagtggtagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
 aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaaatggatgcaaca
 ccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttgcttgtcatgcaggtactctcagagcgtcatag

ccattataagacctaataaaggcagtgctctgcgggggatcccaaacagtgcgggttttttaacatgatg
 tgccctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacacaagtcctccacaaaagcatctctcgccgttg
 cactaaatctgtgacttcgggtcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaatgagaacgacgaatccga
 aagagactaagatttgtgattgacactaccggcagtagccaaacctaagcaggacgacatctcattctcact
 tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
 ctctcaaggggtgacccgtaaaaggtgtgtatgccgttcgggtacaaggtgaatgaaaaatcctctgtacg
 caccacactcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcatcgtgtgaaaaacta
 gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtaccctgggaatttactgccacgatatagagga
 gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagacccggaccctaccgacgtcttcc
 agaataaggcaaacgtgtgttggggcaaggctttagtgccgggtgctgaagacccggtggcatagacatg
 accactgaacaatggaacactgtggattattttgaaacggacaaaagctcactcagcagagatagattt
 gaaccaactatgcgtgaggttcttttgactcgatctggactccgggtctattttctgcacccactgttc
 cgttatccattaggaataatcactgggataactcccgctcgccataacatgtacgggtgaataaagaa
 gtggtccgtcagctctctcgaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
 catgaacactggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaaacctagtagctgtaaacagaagactgc
 ctcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgcacttttcttcatctcgtcagcaaatg
 aagggcagaactgtcctggtggtcggggaaaagtgtcctgccaggcaaaatggttgactggttgctc
 agaccggcctgaggtaccttcagagctcggctggatttaggcacccagggtgatgtgcccacaaatg
 acataaatatttggttaatgtgaggaccccatataaataaccatcactatcagcagtgatgaagaccatgcc
 attaaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcactgaatcccgccgggaacctgtgtcagcat
 aggttatggttacgctgacagggccagcgaagacatcattggtgctatagcgcggcagttcaagttt
 cccgggtatgcaaacggaatcctcacttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
 cgcaaggcccgtaacgcacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcacccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
 gagtgtattataaatgctgctaacagcaaaaggacaacctggcggaggggtgtgcggagcgtgtataag
 aaattcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagttaggaaaagcgcgactggtcaaaggtgcagc
 taaacatatcattcattgcccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaggtgacaaacagt
 tggcagaggttatgagtcctcgtatagatttgtcaacgataacaattacaagtcagtagcgattcca
 ctggttgccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaaccacatcattgaaccatttgctgac
 agcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagagatagcatatccgacgactcttcagtgacagaa
 cctgatgcagagctgggtgaggggtgcacccgaagagttctttgggtggaagggaagggtacagcacaa
 cgatggcaaaactttctcatatttggaagggaaccaagtttcaccaggcggccaaggatagcagaaaa
 ttaatgccatgtggcccggttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcatgtatatcctcggagaaagc
 atgagcagatttaggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
 ttgcttggtgcatccatgccatgactccagaagagtagacgcgcctaaaagcctcacgtccagaacaaa
 ttactgtgtgctcatcctttccattgcccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatattggttctcaccgaaagtgcttgcgtatattcatccaaggaagtatctcgtggaacacc
 accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagagggggacacctgaacaaccac
 cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataagtttgctgtcagatggcccgacccaccagggtgctgcaagtgcaggcagacattcacgg
 gccgcctctgtatctagctcatcctggtcattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
 ccactctgacacccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaacctttac
 ttccgcaagagtagtgaggtttctggcgcgacccggtgcctgcgcctcgaacagtagttcaggaacctcc
 acatcccgtccgcgcacaagaacacccgtcacttgcaaccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
 ttccacccccgcagggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgttaccctgcacgc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctggtctccaaccgcgagggcgtaaatagggtgattac
 aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatctttt
 cctccgacaccgggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtg
 ttggagaggaccgaattggagatttctgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaca
 tgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggcagaaggaaaagt
 gagtgtaccgaacctgcacccgtctgttctttgtattcatctagtgtaaccgtgccttttcaagccc
 caaggtcgagagtggaagcctgtaaacgccatgttgaaagagaacttccgactgtgggtctcttactgta
 ttattccagagtagcatgcctatttggacatggttgacggagcttcatgctgcttagacactgccagt
 ttttgccctgcaaaagctgcgcagctttccaaagaaacactcctatttggaaaccacaatacagatcggc
 agtgccctcagcgatccagaacacgctccagaacgctcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
 tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaatat
 gcgtgtataaatgaatatgggaaacgtttaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggt
 aaattacattaccaaattaaaaggaccaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
 tgttgacggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaaagagagacgtgaaagtgactccagga
 acaaaacatactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacagcgt
 tctgtgcggaatccaccgagagctgggttaggagattaaatgcgggtcctgcttccgaacattcatacac

tgtttgatatgtcggtgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatttgtgtt
 ctggaaactgacatcgctcgttttgataaaagtgaggacgacgccatggctctgaccgcgttaatgat
 tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgattgaggcggttttcggcgaaatttcat
 caatacatttgcctactaaaactaaatttaaatttcggagccatgatgaaatctggaatgttcctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcattaacatttgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtaaaaggagtcacaaatcggaacaaattaatggcag
 acaggtgcgccacctggttgaatatggaagtcagattatagatgctgtggtggcgagaaagcgct
 ttttctgtggagggtttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccccct
 aaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaagg
 cattgcatgaagagtcacacgcgtggaaccgagtggtatttcttcagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtagaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa
 atcattcagctacctgagaggggccccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagt
 ctagtgcagctctagtgcacgccaccatggccagccacaagtggctgctgcagatgatcgtgttcctga
 aaaccatcacatcgctactgctgcacgtgcaggaacacccccctctgttcttcggcgccaagcct
 ctgagcgacgtgtccctgatcatcaccgagccttgcgtgtccagcgtgtacgaggcctgggattatgc
 cggccctcccgtgtccaatctgagcgaagccctgagcggcatcgtggtcaagaccaagtgcctccgtgc
 ccgaagtgatcctgtggttcaaggacaagcagatggcctactggaccaacccttacgtgacctgaag
 ggctgacccagagcgtggcgaggaacacaagagcggcgacatcagagatgcctgctggatgccct
 gtccggtgtctgggtggacagcacaccctccagcaccaacatccccgagaacggctgtgtgtggggag
 ccgaccggctgttccagagagtggtcagtaatctagacgcggccgcatacagcagcaattggcaagc
 tgcttacatagaactcgccgcatggcagtcgccttaaaatttttatttttatttttcttttctttt
 ccgaatcggtttttgttttttaattttcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtc
 ggcatggcatctccacctctcgcggtccgacctgggcatccgaaggaggacgcacgtccactcggat
 ggctaaggagagaccagtttaaacacagctccaattcgccctatagtgcgtcgtattacgcgcgctca
 ctggccgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaaccctggcgttacccaacttaatgccttgcagc
 acatccccctttcgccagctggcgtaatagcgaagaggcccgacccgatcgcccttcccaacagttgc
 gcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgcattaagcgcgccgggtgtggtggttacg
 cgcagcgtgaccgctacacttgcagcgccctagcgcgcgtcctttcgctttcttcccttcccttct
 cgccacgttcgcgggtttccccgtcaagctctaaatcgggggctccttttagggttccgatttagtg
 ctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggcatcgccctga
 tagacgggttttgcctttgacgcttgagtcacgcttttaatatgtaggactctgttccaaactgg
 aacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgattataagggttttgccgatttcggcctatt
 ggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatattaacgcttacaatt
 taggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaaccctatttgtttatttttctaaatacattcaaat
 atgtatccgctcatgagacaataaacctgataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgag
 tattcaacatttccgtgtcgcccttattcccttttttgcggcattttgccttctgtttttgctcacc
 cagaaacgctggtgaaagttaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggttacatcgaactg
 gatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttt
 taaagtctgctatgtggcgcggtattatcccgatattgacgcgggcaagagcaactcggctgcgcgca
 tacactattctcagaatgacttgggtgagtactcaccagtacagaaaagcatcttacggatggcatg
 acagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtgataaacactgcggccaacttacttctgac
 aacgatcggaggacgaaggagctaacggctttttgcacaaacatgggggatcatgtaactcgctctg
 atcgttgggaaccggagctgaatgaagccataacaaacgacgagcgtgacaccagatgcctgtagca
 atggcaacaacgttgcgcaaacctattaactggcgaactacttactctagcttcccggaacaataat
 agactggatggaggcggtataaagtgcaggaccacttctgcgctcgcccttccggctggctggttta
 ttgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagatggt
 aagccctcccgtatcgtagtattctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagaca
 gatcgctgagataggtgctcactgattaagcattggttaactgtcagaccaagtttactcatatatac
 ttttagattgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataatctc
 atgacaaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaagg
 atcttcttgagatccttttttctgcgcgtaactctgctgcttgcaaaacaaaaaaaccaccgctaccag
 cgggtggtttgtttgcggatcaagagctaccaactctttttcgaaggtaactggcttcagcagagcg
 cagataccaaataactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcacc
 gctacatacctcgctctgctaactcctgttaccagtggtgctgctgccagtgggcgataagtctgtctta
 ccgggttggtactcaagacgatagttaccggataaaggcgagcggctcgggtgaacgggggggttcgtgc
 acacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaag
 cgccacgcttcccgaggagaaaggcgacaggtatccggtaagcggcagggtcggaacaggagagc
 gcacgaggagcttccagggggaacgcctggtatctttatagtcctgtcgggttccgccacctctga
 cttgagcgtcgattttttgtgatgctcgtcagggggggcgagcctatggaaaaacgcagcaacgcggc
 ctttttacggttcctggccttttgcctggccttttgcctcacatgttcttctcgttatccccctgatt
 ctgtggataaacgtattaccgcctttgagtgcgtgataccgctcgccgcagccgaacgaccgagcgc
 agcagtgctgagcgaaggagcgaagagcgcccaatcgcaaaaccgctctccccgcgcgttggcc
 gattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcgaacgcaatta

atgtgagttagctcactcatttaggcaccccaggetttacactttatgctcccggtcgtatgttgtgt
ggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatgaccatgattacgccaagcgcgcaat
taaccctcactaaaggggaacaaaagctgggtaccgggcccacgcgtaatacgcactcactatag_1121
5

VVZ VEERep.SGPgH-SGPgL

1_
ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacggttgacatc
gaggaagacagcccatctctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
ggtcactgataatgaccatgctaatagccagagcgttttcgcacatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcccccgcagaaatgtattctaaagca
aagtaacattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
gctgaagaaaaactgtgaagaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgcg
tcatgagcgaccctgacctggaaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatagcgggttgacggaccgacaagtcctctatcaccaagccaa
taaggaggttagagtcgctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaaccggtgttaacggctcgtaacataggccta
tgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggatgtccattcttagaaagaagtatttgaacc
atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
ggcacttgcgctctgtattttcacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcaggcctgtatgggaagccttcaggcta
tgctgtacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgcaaagtgacagacacattgaacggggagaggg
tctcttttcccggtgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaataactggcactactggcaaca
gatgtcagtgccgacgacgcgcaaaaactgctgggttgggtcaccacagcgtatagtcgtcaacgggtcg
caccagagaaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgcgcgtagtggcccaggcatttgctaggt
gggcaaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagtttagtc
atggggtgttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcgccggataccaaac
catcatcaaagtgaacagcgatttccactcatctcgtgctgccaggataggcagtaaacacattggaga
tcgggctgagaacaagaatcaggaaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
cgcagctctaccacctttggcagctgatgttagaggagccactctggaagccgatgtagacttgatgt
tacaagaggttgggcccggctcagtgagacacctcgtggcttgataaaggttaccagctacgatggc
gaggacaagatcggctcttacgctgtgctttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaaattatcttg
catccacccctctcgtgaacaagtcatagtataaacacactctggccgaaaaggcgcttatgccgtgg
aaccataccatggttaaagtagtggtgccagagggacatgcaatacccgctccaggactttcaagctctg
agtgaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtagctgcaccatattgccac
acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgcgacgacggcg
aatacctgtacgacatcgacaggaaaacagtgccgtcaagaagaactagtcactgggctagggtcaca
ggcgagctggtggatcctccctccatgaattcgccctacgagagcttgagaacacgaccagccgctcc
ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcattaaaagcg
cagtcaccaaaaaagatctagtggtagcgcgaagaaagaaaactgtgcagaaaattataaggagcgtc
aagaaaatgaaaagggtggagcgtcaatgcccagaactctggactcagtgctcttgaatggatgcaaca
ccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttgcgtgtcatgcaggtactctcagagcgtctatag
ccattataagacctaaaaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgccggttttttaacatgatg
tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacacaagtcctccacaaaagcatctctcgccgttg
cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtagccaaacctaaagcaggacgatctcattctcact
tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
ctctcaagggtgacccgtaaagggtgtgtatgcgcttcgggtacaagggtgaatgaaaatcctctgtaog
caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcatcgtgtggaaaacta
gccggcgaccatggataaaaaacactgactgccaaagtaccctgggaatttcactgccatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatctggagagaccggaccctaccgagctctcc
agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaggcttttagtcgggtgctgaagaccgctggcatagacatg
accactgaacaatggaacactgtggattattttgaacaggacaaaagctcactcagcagagatagatt
gaaccaactatgcgtgaggttcttttgactcgatctggactccgggtctattttctgcacccactgttc
cgttatccattaggaataatcactgggataactccccgtcgcctaacatgtacgggctgaataaagaa
gtggtccgctcagctctctcgcaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagctctatga
catgaacactggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtagctgtaaacagaagactgc
ctcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgacttttcttcattcgtcagcaaatg
aagggcagaactgtcctgggtggtcggggaaaagtgttcgctcccaggcaaaatgggtgactgggtgtc
agaccggcctgaggctaccttcagagctcggctggatttaggcaccccagggtgatgtgcccacaaatag
acataaatatttgttaatgtgaggaccccatataaataccatcactatcagcagtgatgaagaccatgcc

attaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgtctgcatctgaatcccggcggaacctgtgtcagcat
 aggttatggttacgtgacagggccagcgaagcatcattgggtgctatagcgcggcagttcaagtttt
 cccgggtatgcaaaccgaaatcctcacttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
 cgcaaggcccgtagcacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacattttatacaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcaccctcatatcatgtggtgaggggatattgccacggccaccgaag
 gaggatataaatgctgctaacagcaaaggacaacctggcgagggggtgtgaggagcgtgtataag
 aaattcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaaggtgcagc
 taaacatatcattcatgccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggagggtgaaggtgacaaacagt
 tggcagaggcttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaagtcagtagcgattcca
 ctggtgtccaccggcatctttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgcgtgac
 agcttttagacaccactgtagcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatgtcatatccgacgactctcagtgacagaa
 cctgatgcagagctggtgaggggtgcatccgaagagttctttggctggaaggaagggtacagcacaag
 cgatggcaaaactttctcatatttgggaagggaaccaagtttcaccaggcggccaaggatatagcagaaa
 ttaatgccatgtggcccggttgcacggaggccaatgagcaggtatgcatgtatatcctcggagaaagc
 atgagcagtagtaggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
 ttgcttgtgcatccatgccatgactccagaaagagtacagcgccctaaaagcctcacgtccagaacaaa
 ttactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatatattgttctcaccgaaagtgctgctgctatattcatccaaggaagtagctcgtggaacacc
 accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaaccaatccacagagggggacacctgaacaaccac
 cacttataaccgaggtatgagaccagactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataagtttgctgtcagatggcccgcacccacaggtgctgcaagtcgaggcagacattcacgg
 gcgcctctgtatctagctcatcctggtccattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
 ccatacttgacaccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttac
 ttcgcaaagagtatggagtttctggcgcgaccgggtgctgcgctcgaacagtagttcaggaaccctcc
 acatcccgtccgcgcacaagaacaccgtcacttgcaccacagcaggcctgctcgagaaccagcctag
 tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgcttaccctgcacgc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctgggtctccaaccgcgcaggcgtaaatagggtgattac
 aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgagggtgcatacatctttt
 cctccgacaccgggtcaagggtcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtg
 ttggagaggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaaccagaagcagataaccagtcaggaaggtggagaa
 tgaaagccataaacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggcagaaggaaaagtg
 gagggtaccgaaccctgcatcctgttctttgtattcatctagtgtgaaccgtgccttttcaagccc
 caaggtcgcagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaactttccgactgtggcttcttactgta
 ttattccagagtacgatgcctatttggacatggttgacggagcttcatgctgcttagacactgccagt
 ttttgccctgcaaagctgcgagctttccaaagaaacactcctatttggaaccacacatacagatcggc
 agtgcttccagcagatccagaacacgctccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
 tcacgcaaattgagagaattgcccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaatat
 gcgtgtaataatgaatatgggaaacgtttaagaaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggt
 aaattacattaccaaatataaaggacaaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
 tgttgacagacataccaatggacaggtttgtaattggacttaagagagacgtgaaagtgactccagga
 acaaaacatactagaacacggcccaaggtacaggttagatccaggctgccgatccgtagcaacagcgt
 tctgtgagggaatccaccgagagctggttaggagattaaatgcggctcctgcttccgaacattcatacac
 tgtttgatattgtcggctgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatttgtgtt
 ctggaaactgacatcgctcgtttgataaaagtgaggacgacgccatggctctgaccgcgttaatgat
 tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgattgaggcggttccggcgaaatttcat
 caatacatttgccactaaaactaaatttaaattcggagccatgatgaaatctggaatgttcctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcattaacatttgaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggaacaaattaatggcag
 acaggtgcgccacctggttgaatatggaagtcagattatagatgctgtggtgggcgagaaagcgcct
 tatttctgtggagggttattttgtgtgactccgtgacggcgacagcgtgcccgtgtggcagacccct
 aaaaaggctgttttaagcttggcaaacctctggcagcagcagatgaacatgatgacagagagaagg
 cattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggttattctttcagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtagaaaccgttaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa
 atcattcagctacctgagagggggccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagt
 ctagtcgagtctagtgcagccaccatgttcgcctggtgctggccgtggtcatcctgcctctgtgga
 ccaccgccaacaagagctacgtgacccccacaccgcaccagatccatcggacacatgagcgcctg
 ctgagagagtacagcgaccggaacatgagcctgaagctggaagccttctacccaccggcttcgacga
 ggaactgatcaagagcctgactggggcaacgacccggaagcagctgttctcgtgatcgtgaaagtga
 accccaccacccacgagggcgacgtcggcctggtcatcttccccaaagtacctgctgagccctaccac
 ttcaaggccgagcacagagcccccttccctgctggccgctttggcttctgagccacctgtgacccc
 cgacgtgtcattcttcgacagcagcttcgccccctacctgaccacacagcacctgggtggccttcacca

ccttcccccccaatcctctcgtgtggcacctggaaagagccgagacagccgccaccgcccgaagacct
 tttggcgtgtccctgctgcccgcagacctaaccgtgcccagaacacccatcctggaacacaaggccca
 cttcgccacctgggatgcccctggccagacacaccttcttagcgccgaggccatcatcaccaacagca
 ccctgagaatccacgtgcccctgttcggcagcgtgtggcccatcagatactgggcccacaggcagcgtg
 ctgctgaccagcgatagcggcagagtggaaagtgaacatcggcgtgggcttcatgagcagcctgatcag
 cctgagcagcggcctgcccatacgagctgattgtgtgtgccccacaccgtgaagctgaacgcccgtgacca
 ggcacaccacctgggtccagctgaacccccctggccctgatcctggccctagttacagagtgtacctg
 ctgggcagaggcctggacatgaacttcagcaagcagccaccgtggacatctgcgcctaccctgagga
 aagcctggactacagataccacctgagcatggcccacaccgaggccctgagaatgaccaccaaggccg
 accgacagacatcaacgaggaaagctactaccacattgcccgcagaatcgccaccagcatcttcgct
 ctgagcagagatgggcccggaccacagctactttctgctggacgagatcgtggacgtgcagtaaccagct
 gaagttcctgaactacatcctgatgcggatcggcgctggcgcccaccctaataccatcagcggcacca
 ggcacctgatcttcgccgatcctagccagctgcacgacgagctgagcctgctgttcggccaggtcaaa
 cccgccaacgtggactacttcatcagctacgacgaggccccgggaccagctgaaaacagcctacgcct
 gtccagaggccaggatcatgtgaacgcctgtccctggccaggcgctgatcatgagcatctacaagg
 gcctgctggtcaagcagaacctgaacgccaccgagcggcaggccctgttcttcgccagcatgatcctg
 ctgaacttcagagagggcctggaaaacagcagccgggtgctggatggcagaaccacctgctgctgat
 gaccagcatgtgcacagccgcccatagccacacaggccgcctgaatatccaggaaggcctggcttacc
 tgaaccccagcaagcacatgttcacatccccacgtgtacagccctgcatgggcagcctgagaacc
 gacctgaccgaagagatccacgtgatgaactgctgtccgcccataccaccagacccgagctgaatga
 ggtgctgcacaccacagctggacgagctcgagatcttcgacgcgccttcaagaccatgatgatcttta
 ccacctggaccgccaaggacctgcacatcctgcacacacagctgcccaggtgttcacatgccaagat
 gcgcgcgtcggaaacggcgagatgtgctgattctgcctgcctgcaggggccacagctacgtgatcac
 ccggaacaagccccagcggggcctggtgtatagcctggctgacgtggacgtgtacaaccccatcagcg
 tgggtgtacctgagcaaggatacctgctgttcgagcagggcgtgatcgaaacagtgccctgcccac
 cccgacaacctgaaagagtgcctgtactgcggctccgtgttctgcggtatctgaccaccggcgccat
 catggacatcatcatcatcgacagcaaggacaccgagagacagctggccgcccatagggcaacagcacca
 tcccccccttcaaccccagacatgcacggcgacgatacgaaaggcctgctgctgttcccaacggcacc
 gtggtcacactgctgggcttcgagcggagacaggccatcagaatgagcggccagctacctgggcgcctc
 tctgggtggtgccttctggccgtcgtgggcttggcatcatcggtggtgctgtgcggcaacagca
 gactgcgcgagtaacaagaatccccctgacctaatctagacgtcgcgaccaccaggtacgcctat
 aactctacggctaaacctgaatggactacgacatagctagtcgacgccaccatggccagccacaag
 tggctgctgcagatgatcgtgttctgaaaaccatcacatcgccctactgcctgcatctgcaggacga
 caccctctgttcttcggcgccaagcctctgagcgacgtgtccctgatcatcacccagccttgcggtgt
 ccagcgtgtacgaggcctgggattatgccgcccctccgtgtccaatctgagcgaagcctgagcggc
 atcgtggtcaagaccaagtgcctcgtgcccgaagtgatcctgtggttcaaggacaagcagatggccta
 ctggaccaaccttacgtgacctgaaggcctgaccagagcgtgggcgaggaacacaagagcggcg
 acatcagagatgcccctgctggatgcccgtgcgggtgtctgggtggacagcacaccctccagcaccaac
 atccccgagaacggctgtgtgtggggagccgaccggctgttcagagagtgctgtcagtaatctagacg
 cgcccgcatacagcagcaattggcaagctgcttacatagaactcgccggcgattggcatgccgccttaa
 aatttttatttttatttttcttttcttttccgaatcgattttgtttttaatatttcaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcggtatggcatctccacctctcgcggtccgacctgggcat
 ccgaaggaggagcgcagctccactcggtatggctaaggagagagccacgtttaaacagctccaattcgcc
 ctatagtgagtcgtattacgcgcgctcactggccgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaacctg
 gcgttaccacacttaatcgccctgcagcacatcccccttccgccagctggcgtaatagcgaagaggcc
 cgcaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcgc
 attaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgtacacttgccagcgccttagcgcgcg
 ctcccttcgcttcttcccttcccttctcgccacgttcgcccggcttccccgctcaagctctaaatcgg
 gggctccctttaggggtccgatttagtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattaggggtga
 tgggtcacgtagtgggcatcgccctgatagacgggttttccgccccttgacgttggagtcacagttct
 ttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgattta
 taagggaatttgccgatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaattaacgcgaa
 ttttaacaaaaatataacgcttacaatttagtgggcacttttcggggaaatgtgcgcggaaccctat
 ttgtttatttttctaaatacatcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttc
 aataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccttattcccttttttgcg
 gcattttgccttctgtttttgctcaccagaaaacgctggtgaaagttaaagatgctgaagatcagtt
 ggggtgcacgagtgggttacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagtttccgcccg
 aagaacgttttccaatgatgagcacttttaaagtctctgctatgtggcgcggtattatcccgtattgac
 gccgggcaagagcaactcggtcgccgcatacactattctcagaatgacttgggttgagtactcaccagt
 cacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgtgccataaccatgagtg
 ataacactgcggccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgac
 aacatgggggatcatgtaactcgccctgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacga
 cgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaacctatttaactggcgaaactac

ttactctagcttcccggcaacaattaatagactggatggaggcggataaaagttgcaggaccacttctg
cgctcggcccttccggctggctggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcg
tatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgtatcgtagttatctacacgacggggagtc
aggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggtaa
ctgtcagaccaagtttactcatatatacttttagattgattttaaacttcatttttaatttaaaggat
ctaggtgaagatcctttttgataatctcatgaccaaatacccttaacgtgagttttcgttccactgag
cgtcagacccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgctgc
ttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttt
tccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataaccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttag
gccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaatacctgttaccagtggct
gctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccggataaaggcgca
gcggtcgggctgaacggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaaacgacctacaccgaactga
gatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggtatccg
gtaagcggcaggggtcggaacaggagagcgcacgaggagcttccagggggaacgcctggtatcttta
tagtctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcgga
gcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttcctggccttttgcctggccttttgcac
atgttctttcctgcgttatcccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgcgtgatac
cgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcagtcagtgagcgaggaagcggaagagcgcccaatac
gcaaacgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgcactgg
aaagcgggcagtgcgcgaacgcaattaatgtgagttagctcactcattagggacccccaggctttaca
ctttatgctcccggtcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagct
atgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggccc
acgcgtaatacgactcactatag_13827

VVZ VEERep.SGPgE

1_

ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacggttgacatc
 gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
 ggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
 aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcagaatgtattctaagcac
 aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
 gctgaagaaaaactgtaaggaaataaactgataaggaattggacaagaaaaatgaaggagctcgccgccc
 tcatgagcgaccctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
 gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtcctctatcaccaagccaa
 taagggagttagagtcgcctactggataggcttttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
 gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaacccgtgttaacggctcgtaacataggccta
 tgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggtgtccattcttagaaagaagtatattgaaacc
 atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
 ggcacctgcccgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
 agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacaggcctgtatgggaagccttcaggcta
 tgcctgtacgatgcaccgcgagggattcttctgtgctgcaaagtgacagacacattgaacggggagaggg
 tctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaataactggcatactggcaaca
 gatgtcagtcggtgacgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
 caccagagaaacaccaataaccatgaaaaattaccttttgcccgtagtggtggccaggcatttgctaggt
 gggcaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
 atgggggtgtgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggataccaaac
 catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
 tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
 gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
 cgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
 tacaagaggctggggccggctcagtgaggagacacctcgtggcttgataaagggtaccagctacgatggc
 gaggacaagatcggctcttacgctgtgctttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
 catccacctctcgctgaacaagtcatagtataacacactctggccgaaaagggcggttatgccgtgg
 aaccataccatggttaaagtagtggtgccagagggacatgcaataaccggtccaggactttcaagctctg
 agtgaaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccac
 acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
 aatacctgtacgacatcgacaggaaacagtgctgcaagaaagaactagtcactgggctagggtcaca
 ggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgcctacgagagctctgagaacacgaccagccgctcc
 ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtcggcatcatataaagcg
 cagtcaccaaaaaagatctagtggtagcgcgaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
 aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaaatggatgcaaca
 ccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttgcttgtcatgcaggtactctcagagcgtcatag

ccattataagacctaataaaggcagtgctctgcgggggatcccaaacagtgcggttttttaacatgatg
tgccgtgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacacaagtcctccacaaaagcatctctcgccgttg
cactaaatctgtgacttcgggtcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaatgagaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtagccaaacctaagcaggacgacatctcattctcact
tggttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
ctctcaaggggtgacccgtaaaaggtgtgtatgccgttcgggtacaaggtgaatgaaaaatcctctgtacg
caccacactcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggacccgcatcgtgtgaaaaacta
gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtaccctgggaatttactgccacgatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatctggagagacccggaccctaccgacgtcttcc
agaataaggcaaacgtgtgttggggcaaggctttagtgccgggtgctgaagacccggtggcatagacatg
accactgaacaatggaacactgtggattatgttgaacggacaaaagctcactcagcagagatagattt
gaaccaactatgcgtgaggttcttggactcgatctggactccgggtctatgttctgcacccactgttc
cgttatccattaggaataatcactgggataactcccgctcgccataacatgtacgggtgaataaagaa
gtggtccgtcagctctctcgaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
catgaacactggtacactgcgcaattatgatccgcgcataaaacctagtagctgtaaacagaagactgc
ctcatgcttttagtcctccaccataatgaacacccacagagtgacttttcttcatctcgtcagcaaatg
aagggcagaactgtcctggtggtcggggaaaagtgtcctgccaggcaaaatggttgactggttgctc
agaccggcctgaggtaccttcagagctcggctggatttaggcacccaggtgatgtgcccacaaatag
acataatatttggttaatgtgaggaccccatataaataaccatcactatcagcagtgtagagaccatgcc
attaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgctgcacatcgaatcccgccggaacctgtgtcagcat
aggttatggttacgctgacagggccagcgaagacatcattggtgctatagcgcggcagttcaagttt
cccggttatgcaaacggaatcctcacttgaagagacggaagttctgttgtattcatggttacgat
cgcaaggcccgtaacgcacaatccttacaagcttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag
actccacgaagccggatgtgcacccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
gagtgattataaatgctgctaacagcaaaaggacaacctggcgagggggtgtgcggagcgtgtataag
aaattcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactggtcaaaggtgcagc
taaacatatcatctcatgccgtaggaccaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaggtgacaaacagt
tggcagaggttatgagtcctcgctaagattgtcaacgataacaattacaagttagtagcattcca
ctggtgtccaccggcatctttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgctgac
agcttttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagagatagcatatccgacgactctcagtgacagaa
cctgatgcagagctggtgaggggtgcacccaagagttcttgggtggaagggaagggtacagcacaaag
cgatggcaaaactttctcatatttggaaagggaaccaagtttcaccaggcggccaaggatagcagaaaa
ttaatgccatgtggcccggttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcattgtatctcctcgagaaagc
atgagcagtagtaggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
ttgcttggtgcacccatgccatgactccagaagagtagcagcgctaaaagcctcacgtccagaacaaa
ttactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactggtgtgcagaagatccaatgctcc
cagcctatattggttctcaccgaaagtgctgcgtatattcatccaaggaagtagctcgtggaacacc
accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagagggggacacactgaacaaccac
cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
gatagcataagtttgctgtcagatggcccgacccaccaggtgctgcaagtgcaggcagacattcacgg
ccgcctctgtatctagctcatcctggtcattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
ccactctgacacccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccagagactaacctttac
ttcgcaaaagagtatggagtttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagtagttcaggaaccctcc
acatcccgctccgcgcacaagaacacccgtcacttgcaaccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgttaccctgcacgc
actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctggtctccaaccgcgagggcgtaaatagggtgattac
aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatctttt
cctccgacaccgggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtg
ttggagaggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaca
tgaaagccataacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggcagaaggaaaagt
gagtgctaccgaaccctgcacccgttcttcttgcattcatctagtgtaaccgtgccttttcaagccc
caaggtcgagtagggaagcctgtaaacgccatgttgaagagaaacttccgactgtgggtcttctactgta
ttattccagagtacgatgcctatttggacatggttgacggagcttcatgctgcttagacactgccagt
ttttgcccgtgcaaaagctgcgcagctttccaaagaaacactcctatttggaaaccacaatacagatcggc
agtgccttcagcgatccagaacacgctccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaat
gcgtgtaataatgaatattgggaaacgtttaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtggt
aaattacattaccaaattaaaaggaccaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
tggtgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaaagagagacgtgaaagtgactccagga
acaaaacatactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacagcgt
tctgtgcggaatccaccgagagctggttaggagattaaatgcgggtcctgcttccgaacattcatacac

tgtttgatatgtcggtgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatttgtgtt
 ctggaaactgacatcgctcgttttgataaaagtgaggacgacgccatggctctgaccgcgttaatgat
 tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgattgaggcggttttcggcgaaatttcat
 caatacatttgcctactaaaactaaatttaaatttcggagccatgatgaaatctggaatgttcctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcattaacatttgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtcaaactcggacaaattaatggcag
 acaggtgcgccacctggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggcgagaaagcgct
 tatttctgtggagggtttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccct
 aaaaaggctgtttaagcttggcaaactctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaagg
 cattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggtatttcttcagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggtagtaaaacgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtgtaa
 atcattcagctacctgagaggggcccctataactctctacggctaactgaatggactacgacatagt
 ctagtgcagctctagtgcacgccaccatgggcaccgtgaacaagcctgtcgtggcgctgctgatgggct
 tcggcatcatcaccggcaccctgagaatcaccaaccctgtgcgggcccagcgtgctgagatacgacgac
 ttccacatcgacgaggacaagctggacaccaacagcgtgtacgagccctactaccacagcgaccacgc
 cgagagcagctgggtcaacagaggcgagagcagccggaaggcctacgaccacaacagcccctacatct
 ggccccggaacgactacgacggcttccctggaaaacgcccacgagcaccacggcgtgtacaatcagggc
 agaggcatcgacagcggcgagagactgatgcagcccacacagatgagcggccaggaagatctgggcga
 cgacacaggcatccacgtgatccccaccctgaacggcgacgacccggcacaagatcgtgaacgtggacc
 agcggcagtagggcgacgtgttcaaggcgacctgaaccctaaagcccaggggccagagactgatcgag
 gtgtccgtggaagagaaccaccccttaccctgagagcccccatccagagaatctacggcgctgcggt
 taccgagacttggagcttccctgcccagcctgacctgtacaggcgacgcccgtcctgcccacagcaca
 tctgctgaagcacaccacctgtttccaggacgtggtggtggacgtggactgcgcggagaacacaaaa
 gaggaccagctggccgagatcagctaccggttccagggcaagaaagaggccgaccagccctggatcgt
 ggtcaataccagcacctgttcgacgagctggaactggaccccccgagattgaaccggcgctgctga
 aggtgctgcggaccgagaagcagtagctggcgctgtacatctggaacatgcggggctccgacggcacc
 tctacctacgccaccttccctggtcacatggaagggcgacgagaaaaaccggaaccctacccctgcccgt
 gacccctcagcctagaggcgccgaggttccatattgtggaattaccactcccacgtgttcagcgtgggcg
 acaccttcagcctggccatgcatctgcagtacaagatccacgaggcccccttcgacctgctgctggaa
 tggtgtacgtgcccac
 caacgccccctcagtgctgagccacatgaacagcggctgcaccttaccagccctcacttggtcaga
 ggggtggccagcacgctgtaccagaattgcgagcacgcccgaactacacccctactgctgggcatc
 agccacatggaacccagcttcggcctgatcctgcacgatggcgccaccacccctgaagtctcgtggacac
 acccgagagcctgagcggcctgtacgtgttcgtggtgtacttcaacggccacgtggaagcctggcct
 acacgtggtgtccacgtggaccacttcgtgaacgccatcgaggaaagaggcttcccacccacagcc
 ggacagcctccagccaccaccaagcccaagaaatccccccgtgaacccggcaccagccccctgct
 gagatatgctgcttggaagggcggactggccgctgtggtgctgctgtgctgctgctgctgctgctgct
 gcaccgccaagcggatgagagtgaaggcctaccgggtggacaagtccccctacaaccagagcatgtac
 tacgccggcctgcccgtggacgatttcgaggatagcgagagcaccgacaccgaggaagagttcggcaa
 cgccatcggcggatctcacggcggcagcagctacaccgtgtacatcgacaagaccagataatctagac
 cgcccgcatcacagcagcaattggcaagctgcttacaatagaactcgcgcgatggcatgccgcctta
 aatt
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcggtatggcacttccacccctcctcgcggtcgacactgggca
 tccgaaggaggacgcacgtccactcggtggctaaaggagagccacgtttaaccagctccaattcgc
 cctatagttagtgctattacgcgcgctcactggccgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaaccct
 ggcttaccacacttaactgccttgcagcacatcccccttccgacgtggcgtaatagcgaagaggc
 ccgcaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctgtagcggcg
 cattaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgcagcgccttagcggcc
 gctcctttcgctttcttcccttcccttctcgcacgttcgcgggttccccgtcaagctctaaatcg
 ggggtccctttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtg
 atggttcacgtagtgggcatcgccctgatagacggtttttcgccctttgacgttgaggtccacgttc
 ttaaatagtggactctgttccaaactggaacacactcaaccctatctcggtcattctttttgattt
 ataaggattttgcgatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcga
 attttaacaaaaatttaacgcttacaatttaggtggcacttttcggggaatgtgcgcggaaccccta
 tttgtttattttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgctt
 caataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtgccttatttcccttttttg
 ggcattttgccttccgtgttttgcctcaccagaaacgctgggtgaaagttaaagatgctgaagatcag
 tgggtgcacgagtggttacatcgaaactggatctcaacagcggttaagatccttgagagttttcgccc
 gaagaacgttttccaatgatgagcacttttaaggttctgctatgtggcgcggtattatcccgtattga
 cgccgggcaagagcaactcggctgcgcgcatacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccag
 tcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagt
 gataacactgcgcccaacttacttctgacaacgatcgaggaccgaaggagctaaccgcttttttgca
 caacatgggggatcatgtaactcgccctgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacg

acgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacggtgcgcaaaactattaactggcgaacta
 ctactctagcttcccggcaacaattaatagactggatggaggcggataaagttgcaggaccacttct
 gcgctcgcccttccggctggctgggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcg
 gtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagttatctacacgacggggagt
 caggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggta
 actgtcagaccaagtttactcatatatacttttagattgattttaaacttcatttttaatttaaaggga
 tctaggtgaagatcctttttgataatctcatgacccaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactga
 gcgtcagacccccgtagaaaagatcaaaggatccttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgctg
 ctgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtgggtttgtttgccggatcaagagctaccaactcttt
 ttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagtta
 ggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaatacctgttaccagtggc
 tgctgccagtgggcgataagtgcgtgtcttaccgggttggaactcaagacgatagttaccggataaggcgc
 agcggtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttgagcgaacgacctacaccgaactg
 agatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggtatcc
 ggtaagcggcagggctcggaacaggagagcgcacgaggagcctccagggggaaacgcctgggtatcttt
 atagtcctgtcgggtttccgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcgg
 agcctatgaaaaacgccagcaacgcggcctttttacgggttcctggccttttgctggccttttgctca
 catgttctttcctgcgttatccctgattctgtggataaccgattaccgcctttgagttagctgata
 ccgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcgagtcagtgcgaggaagcgggaagagcgcccaata
 cgcaaaccgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactg
 gaaagcgggcagtgagcgcacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggaaccccaggctttac
 actttatgctcccggtcgtatgttggtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagc
 tatgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggc
 cagcgttaatacgactcactatag_12604

VVZ VEERep.SGPgl

1_

ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacgttgacatc
 gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
 ggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
 aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcgagaatgtattctaagcac
 aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
 gctgaagaaaaactgtaaggaaataaactgataaggaattggacaagaaaaatgaaggagctcgccgccg
 tcatgagcgaccctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
 gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaa
 taaggaggatagagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
 gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagcgaacccgtgttaacggctcgtaacataggccta
 tgcagctctgacgttatggagcggtcacgtagagggtatgtccattcttagaaagaagtatttgaaacc
 atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
 ggcacctgccgtctgtatttcacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
 agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcaggcctgtatgggaagccttcaggcta
 tgcgtctacgatgcaccgcgagggattcttgtgctgcaaagtgcagacacacattgaacggggagaggg
 tctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagctacattgtgtgaccaaataactggcactactggcaaca
 gatgtcagtgcggaacgacgcgcaaaaactgctgggtgggctcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
 caccagagaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgcccgtagtgggccaggcatttgctaggt
 gggcaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
 atgggggtgttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggataccaaac
 catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
 tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
 gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
 cgcagctctaccacctttggcagctgatgttgaggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
 tacaagaggctggggccggctcagtgaggacacctcgtggcttgataaaggttaccagctacgatggc
 gaggacaagatcggctcttacgctgtgctttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
 catccacctctcgctgaacaagtcatagtgataaacacactctggccgaaaagggcggttatgccgtgg
 aaccataccatggtaagtagtggtgccagagggacatgcaataaccggtccaggactttcaagctctg
 agtgaaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtaacctgcaccatattgccac
 acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
 aatacctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggtcaca
 ggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgcctacgagagctctgagaacacgaccagccgctcc
 ttaccaagtaccaaccataggggtgtatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcatataaagcg
 cagtcaccaaaaaagatctagtggtgagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
 aagaaaatgaaagggtggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgaatggatgcaaca

ccccgtagagaccctgtatattgacgaagcttttgccttgatgcaggtactctcagagcgctcatag
ccattataagacctaataaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgccggttttttaacatgatg
tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacacaagctctccacaaaagcatctctcgccgttg
cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
aagagactaagattgtgattgacactaccggcagtagccaaacctaaagcaggacgtagctcattctcact
tggttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
ctctcaagggctgacccgtaaagggtgtgtatgccgttcgggtacaaggtgaatgaaaatcctctgtacg
caccacacctcagaacatgtgaacgtcctactgacccgcacggaggaccgcatcgtgtggaaaacacta
gccggcgacccatggataaaaaacactgactgccaagtaccctgggaatttactgccacgatagagga
gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagaccggaccctaccgacgtcttcc
agaataaggcaaacgtgtgttggggccaaggctttagtgccggtgctgaagaccgctggcatagacatg
accactgaacaatggaacactgtggattatgttgaacggacaaaagctcactcagcagagatagtatt
gaaccaactatgcgtgaggttcttggactcgatctggactccgggtctatcttctgcacccactgttc
cgttatccattaggaataatcactgggataactcccgctcgcctaacaatgtacgggtgaataaagaa
gtgggtccgtcagctctctcgcaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
catgaacactggtagactgcgcaattatgatccgcgcataaacctagtacctgtaaacagaagactgc
ctcatgcttttagtccctccaccataatgaacacccacagagttagcttttcttcatctcgtcagcaaatg
aagggcagaactgtcctgggtggtcggggaaaagtgtgctccgagcgaatgggtgactgggtgtc
agaccggcctgaggctaccttcagagctcggctggatttaggcacccaggtgatgtgcccacaaatag
acataaatatttggttaatgtgaggaccccatataataaccatcactatcagcagtgtagaacaccatgcc
atgaagcttagcatgttgaccaagaaagcttgcctgcacatcgaatccggcggaacctgtgtcagcat
aggttatgggttacgtgacagggccagcgaagcatcattgggtgctatagcggcgagttcaagttt
ccgggtatgcaaacggaatcctcactgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
cgcaaggcccgtagcacaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag
actccacgaagccggatgtgcacccctcatatcatgtggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
gagtgattataaatgctgctaacagcaaaaggacaacctggcgagggggtgtgcggagcgctgtataag
aaattcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaaggtgcagc
taaacatatcattcatgcccgtaggaccaaacttcaacaaagtctcgagggtgaaggtgacaaacagt
tggcagaggcttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaagttagtagcattcca
ctgttgtccaccggcatcttttccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgcctgac
agcttagacaccactgatgcagatgtagccatatactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatagcatatccgacgactcttcagtacagaa
cctgatgcagagctgggtgaggtgcatccgaagagtcttcttggctggaaggaagggtacagcacaag
cgatggcaaacctttctcatatttggaaagggaaccaagtttaccaggcgcccaaggatagcagaaaa
ttaatgccatgtggcccggttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcatgtatatcctcgagaaaagc
atgagcagtagtaggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
ttgcttgtgcatccatgccatgactccagaagagtagacgcgcctaaaagcctcacgtccagaacaaa
ttactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatccaatgctcc
cagcctatatgtttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatctcgtggaaacacc
accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagagggggacacctgaacaaccac
cactataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
gatagcataagtttgcgtgtagatggcccgaccacccaggtgctgcaagtcgagcagacattcacgg
gcgcgcctctgtatctagctcatcctggctcattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
ccatacttgacacccctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagagtaactcttac
ttcgcaaaagagtatggagtttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagtagttcaggaacctcc
acatcccgctccgcgcacaagaacaccgtcacttgacccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
tttccaccccgccaggcgtgaatagggtgatcactagagaggagctcgaggcgcttaccctgcacgc
actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctgggtctccaaccgcgagggcgtaaatagggtgattac
aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacaacaacaatgacgggttgatgcgggtgcatacatctttt
cctccgacaccgggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtg
ttggagaggaccgaattggagatttctgatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
caagaaattacagttaaattcccacacctgctaaccagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaca
tgaagccataacagctagacgtatttgcgaaggccttagggcatatttgaaggcagaaggaaaagtg
gagtgctaccgaacctgcatcctgttcttcttgcattcatctagtgtgaacctgcttctcaagccc
caaggtcgcagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaacttccgactgtggcttcttactgta
ttattccagagtacgatgcctatttggacatgggtgacggagcttcatgctgcttagacactgccagt
ttttgcccgtgcaaaagctgcgcagctttccaaagaaacactcctatttggaaaccacaatacagatcggc
agtgccttcagcgatccagaacacgctccagaacgtcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaat
gcgtgtaataatgaatattgggaaacgtttaagaaaaccccatcaggcttactgaagaaaacgtgggt
aaattacattaccaaattaaaaggaccaaagctgctgctcttttgcgaagacacataatttgaata
tggtgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaagagagacgtgaaagtgactccagga
acaaaacatactgaagaacggcccaaggtagcaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacagcgtgta

tctgtgCGGAATccaccGAGAGctggttaggagattaaatgCGGtcctgcttCGAACattcAtacac
 tgtttgatatgtCGGctgaagactttgacgctattatagccGAGcacttccagcctggggattgtgtt
 ctggaaactgacatcgCGtcgtttgataaaagtGAGgacgacccatggctctgaccgCGttaatgat
 tctGgaagacttaggtgtggacgCagagctgttgacgctgattgaggCGgcttCGGCGaaatttcat
 caatacatttGCCcactaaaactaaatttaaattCGgagccatgatgaaatctggaatgttcctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcattaacatttgaatCGcaagcagagtggtgagagaacCGGtaaccGGatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatCGtgaaaggagtcaaactCGgacaaattaatggcag
 acaggtgcGCCacctggttgaatatggaagtcaagattatagatgctgtggtgggCGagaaagcgcct
 tatttctgtggagggtttattttgtgtgactcCGtgaccGGcCacagcgtgCCgtgtggcagacccccct
 aaaaaggctgtttaagcttggcaaacctcTggcagcagacgatgaacatgatgacagggagaagg
 cattgcatgaagagtcaacacgctggaaccgagtggtatttcttCGagagctgtgcaaggcagtagaa
 tcaaggatgaaaccgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtggttaa
 atcattcagctacctgagaggggccccctataactctctacggctaaccctgaatggactacgacatagt
 ctagtCGagtctagtCGacGCCaccatgtttctgatccagtgcctgatcagcgcCGtgatcttctata
 ttcaagtcacaaacgcctgatctttaaggggcagccacgtgtcactgcaggtcaacagcagcctgacc
 agcatcctgatccccatgcagaacgacaattacaccgagatcaaggGCCagctgggtgtcatCGGCGa
 gcagctgcccacCGGcaccaattacagcGGcaccctggaactgctgtacGCCgataccgtggccttct
 gcttcagaagcgtgcaggtcatcagatacGacggctgccccCGgatcagaaccagcgccttcatcagc
 TGccggtacaagcacagctggcactacGGcaacagcaccgacCGgatcagcaccgaacctgatgCCg
 cgtgatgctgaagatcaccaagccCGcatcaacgacGCCggcgtgtacgtgctgctgctgCGgctgg
 atcacgCagaagcaccgacggcttcatcctggcgtaacgtgtacaccCGcCGcagccaccacaac
 atccacggcgtgatctacaccagccccagcctgcagaacggctacagcaccagagccctgttccagca
 ggccagactgtgCGatctgcccGCCacacctaaggGCCagcGGcacaagcctgtttcagcacatgctgg
 acctgagagcCGGcaagagcctggaagataaaccttggctgcacgaggacgtgggtcaccaccgagaca
 aagagcgtgggtcaaagagggcatCGagaaccacgtgtacccccaccgacatgagcaccctgcccGagaa
 gtccctgaacgacccccctgagaacctgctgatcatcatccccatcgtggccagcgtgatgatcctga
 ccGCCatggtcatcgtgatcgtgatcagcgtgaagCGGCGGagaatcaagaagcaccctcataccGG
 cccaacaccaagaccagacggggcatccagaacGCCacccttgaagtccgacgtgatgctggaagCGG
 cattGCCcagctggccaccatcagagaggaaagccccctcacagcgtcgtgaaccccttctgtaagt
 aatctagacCGGCGcCatacagcagcaattggcaagctgcttacatagaactCGCGGcgtattggcat
 gCGccttaaaatttttatttttatttttcttttcttccgaatCGgattttgttttaataatttcaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctctcCGGgtcCG
 acctgggcatccgaaggaggacgcacgtccactCGgatggctaaggGagagccacgtttaaacacagct
 ccaattCGccctatagtgagtcgtattacgCGcgtcactggcCGctgttttacaacgtcgtgactgg
 gaaaaccttggcgttacccaacttaatCGccttgcagcacatcccccttCGccagctggcgtaatag
 cgaagaggccCGcaccgatCGcccttcccaacagttgCGcagcctgaatggCGaatgggacCGcCGct
 gtacCGGCGcattaaGCGCGGCGgtgtgggtgggtacCGCGcagcgtgaccgctacacttgccagCGcc
 ctacCGccCGctcctttCGctttcttcccttcccttctCGccacgttCGcCGgcttccccCGtaagc
 tctaaatCGggggctccctttagggttCGgatttagtgctttacGGcaccctCGacccccaaaaaacttg
 attagggtgatgggtcacgtagtgggCCatCGccctgatagacgggttttCGccctttgacgttggag
 tCCacgtttcttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaacctatctCGgtctattc
 ttttgattataagggtatttgcCGatttCGGcctattgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaat
 ttaacCGaatatttaacaaaaatataacgctttacaatttaggtggcacttttCGgggaaattgCGCG
 gaacccctatttgtttatttttctaaatacatccaatatgtatccgctcatgagacaataaacctga
 taaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttCGgtgCGcccttattcc
 cttttttCGGcatttttgccttctgcttttgcctcaccCagaaacgctgggtgaaagttaaagatgctg
 aagatcagttgggtgcacgagtggttacatCGaactggatctcaacagCGgttaagatccttgagagt
 tttCGccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttttaaagtctgctatgtggCGCGgtattatc
 CGgtattgacCGCGGGcaagagcaactCGgtCGCCGcCatacactattctcagaatgacttgggttgagt
 actcaccagtcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctGCCata
 accatgagtataaacactCGGcccaacttacttctgacaacgatCGgaggaccgaaggagctaacCGc
 tttttgCacaacatgggggatcatgtaactCGccttgatcgttgggaaccGGgagctgaatgaagcca
 taccaaacgacgagcgtgacaccagtcgctgtagcaatggcaacaacgcttgcGcaaacattataact
 ggCGaactacttacttagcttccccGGcaacaattaatagactggatggaggCGgataaagtTgcagg
 accacttctgCGctCGGcccttccGGctggctgggtttattgctgataaatctggagcCGgtgagcgtg
 ggtctCGCGgtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctccCGtatcgtagtattctacacg
 acggggagtCaggcaactatggatgaacgaaatagacagatCGctgagataggTgcctcactgattaa
 gcattggtaactgtcagaccaagtTtactcatatatacttttagattgatttaaaacttcatttttaaat
 ttaaaaggatctaggTgaagatcctttttgataatctcatgacccaaaatcccttaacgtgagttttcg
 ttccactgagCGctcagacccCGtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgCGcgt
 aatctgctgcttGcaaaaaaaaccaccgctaccagCGgtgggtttgtttgCGGgatcaagagctac
 caactctttttcgaaggtaactggcttcagcagagCGcagataccaaatactgttcttctagtgtag
 cCGtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccCGcctacataacctCGctctgctaactcctgct

accagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccgg
 ataaggcgagcgggtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctac
 accgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaggagaaaaggcgga
 caggtatccggtaagcggcaggggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaaacgcct
 ggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatTTTTgtgatgctcgtca
 ggggggcgagcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacgggttcttggccttttgctggcc
 ttttgctcacatgttctttcctgctgttatccccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagt
 gagctgataccgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcgagtcagtgagcgaggaagcggaagag
 cgcccaatacgcaaaccgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacagggtt
 tcccgactggaaagcgggcagtgagcgcgaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcacccc
 aggctttacactttatgctcccggtcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacaca
 ggaaacagctatgaccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctggg
 taccgggcccacgcgtaatacgactcactatag_11797

VVZ VEErep.SGPgE-SGPgI

1_

ataggcggcgcatgagagaagcccagaccaattacctacccaaaatggagaaagttcacggttgacatc
 gaggaagacagcccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggtagaagccaagca
 ggtcactgataatgaccatgctaattgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg
 aggtggacccatccgacacgatccttgacattggaagtgcgcccgcgcagaaatgtattctaagcac
 aagtatcattgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacagattgtataagtatgcaactaa
 gctgaagaaaaactgtaaggaaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagctcgccgccg
 tcatgagcgaccctgacctggaaactgagactatgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaa
 gggcaagtgcgtgtttaccaggatgtatacgcggttgacggaccgacaagtctctatcaccaagccaa
 taaggaggattagagtcgcctactggataggctttgacaccaccccttttatgtttaagaacttggctg
 gagcatatccatcatactctaccaactgggcccagacgaaaccgtgttaacggctcgtaacataggccta
 tgcagctctgacgttatggagcgggtcacgtagagggtatgtccattcttagaaagaagtatattgaaacc
 atccaacaatgttctattctctgttggctcgaccatctaccacgagaagagggacttactgaggagct
 ggcacctgccgtctgtatttctacttacgtggcaagcaaaattacacatgtcgggtgtgagactatagtt
 agttgcgacgggtacgtcgttaaaagaatagctatcagtcacggcctgtatgggaagccttcaggcta
 tgcgtctacgatgcaccgcgagggattcttctgtcgtgcaaagtgacagacacattgaacggggagaggg
 tctcttttcccgtgtgcacgtatgtgccagctacatgtgtgaccaaataactggcactactggcaaca
 gatgtcagtgcgagcgacgcgcaaaaactgctgggttgggtcaaccagcgtatagtcgtcaacggctcg
 caccagagaaacaccaataccatgaaaaattaccttttgcccgtagtggtccagggcatttgcctaggt
 gggcaaaggaatataaggaagatcaagaagatgaaaggccactaggactacgagatagacagttagtc
 atgggggtgttgttgggcttttagaaggcacaagataacatctatttataagcgcccggataccaaac
 catcatcaaagtgaacagcgatttccactcattcgtgctgccaggataggcagtaacacattggaga
 tcgggctgagaacaagaatcaggaaaatgttagaggagcacaaggagccgtcacctctcattaccgcc
 gaggacgtacaagaagctaagtgcgcagccgatgaggctaaggaggtgcgtgaagccgaggagttgcg
 cgagctctaccaccttggcagctgatgttagaggagcccactctggaagccgatgtagacttgatgt
 tacaagaggctggggccggctcagtgaggagacacctcgtggcttgataaaggttaccagctacgatggc
 gaggacaagatcggctcttacgctgtgcttctccgcaggctgtactcaagagtgaaaaattatcttg
 catccacctctcgtgtaacaagtcatagtgataaacacactctggccgaaaagggcggttatgccgtgg
 aaccataccatggtaaaagtagtggtgccagagggacatgcaataaccggtccaggactttcaagctctg
 agtgaaagtgccaccattgtgtacaacgaacgtgagttcgtaaacaggtacctgcaccatattgccac
 acatggaggagcgtgaacactgatgaagaatattacaaaactgtcaagcccagcgagcacgacggcg
 aatacctgtacgacatcgacaggaaacagtgcgtaagaaagaactagtcactgggctagggtcaca
 ggcgagctgggtggatcctcccttccatgaattcgcctacgagagcttgagaacacgaccagccgctcc
 ttaccaagtaccaacatagggggtgatggcgtgccaggatcaggcaagtctggcatcatataaagcg
 cagtcacccaaaaaagatctagtggtagcgccaagaaagaaaactgtgcagaaattataagggacgtc
 aagaaaatgaaagggctggacgtcaatgccagaactgtggactcagtgctcttgatggatgcaaac
 ccccgtagagacctgtatattgacgaagcttttgcttgtcatgcagggtactctcagagcgtcatag
 ccattataagacctaaaaaggcagtgctctgcggggatcccaaacagtgcggttttttaacatgatg
 tgctgaaagtgcattttaaccacgagatttgacacacaagtcctccacaaaagcatctctcgccgttg
 cactaaatctgtgacttcggctcgtctcaaccttggttttacgacaaaaaaatgagaacgacgaatccga
 aagagactaagattgtgattgacactaccggcagttaccaaacctaagcaggacgatctcattctcact
 tgtttcagaggggtgggtgaagcagttgcaaatagattacaaaggcaacgaaataatgacggcagctgc
 ctctcaagggctgacctgtaaaggtgtgtatgccgttcgggtacaaggtgaatgaaaatcctctgtacg
 caccacctcagaacatgtgaacgtcctactgaccgcacggaggaccgcatcgtgtggaaaacacta
 gccggcgacccatggataaaaaactgactgccaaagtaccctgggaatttactgccacgatagagga
 gtggcaagcagagcatgatgccatcatgaggcacatcttgagagacccgaccctaccgacgtcttcc
 agaataaggcaaacgtgtgttgggccaaaggcttttagtgccgggtgctgaagaccgctggcatagacatg

accactgaacaatggaacactgtggattatTTTTGAAACGGACAAAGCTCactcagcagagatagtatt
 gaaccaactatgCGTgaggttctTTTggactcgatctggactccgggtctatTTTctgacccactgttc
 cgttatccattaggaataatcactgggataactccccgtcgccctaacatgtacgggctgaataaagaa
 gtgggtccgtcagctctctcgaggtaccacaaactgcctcgggcagttgccactggaagagtctatga
 catgaacactgggtacactgCGCAattatgatccgCGcataaacctagtacctgtAACAGAagactgc
 ctcatgcttttagtccctccaccataatgaacacccacagagtgactTTTcttcatctcgtcagcaaattg
 aagggcagaactgtcctgggtgggtcggggaaaagtTgtccgtcccaggcaaaatgggtgactgggtgtc
 agaccggcctgaggtaccttcagagctcggctggatttaggcatcccagggtgatgtgccccaaatatg
 acataaatatttgttaatgtgaggacccccatataaataccatcactatcagcagtggtgaagaccatgcc
 attaaacttagcatgttgaccaagaaagctTgtctgcatctgaatcccggcggaacctgtgtcagcat
 aggttatgggttacgctgacagggccagcgaaagcatcattgggtgctatagcgcggcagttcaagtttt
 cccgggtatgcaaacCGAAATcctcacttgaagagacggaagttctgtttgtattcattgggtacgat
 cgcaaggcccgtagcgcaaatccttacaagctttcatcaaccttgaccaacatttatacaggttccag
 actccacgaagccggatgtgcaccctcatatcatgtgggtgcgaggggatattgccacggccaccgaag
 gagtgattataaatgctgctaacagcaaaaggacaacctggcgaggggtgtgCGGagcgctgtataag
 aaattcccggaaagcttcgatttacagccgatcgaagtaggaaaagcgcgactgggtcaaaggtgcagc
 taaacatatcattcatgCCgtaggaccaaaacttcaacaaagtttcggaggttgaaggtgacaaacagt
 tggcagaggttatgagtcctatcgctaagattgtcaacgataacaattacaagttagtagcattcca
 ctgttgtccaccggcatctTTTccgggaacaaagatcgactaacccaatcattgaaccatttgcgtgac
 agcttttagacaccactgatgcagatgtagccataactgcagggacaagaaatgggaaatgactctca
 aggaagcagtggttaggagagaagcagtgaggagatatgcataatccgacgactcttcagtgacagaa
 cctgatgcagagctgggtgaggtgcatccgaagagtTctttgggtggaaggagggtacagcacaaag
 cgatggcaaaactTTTctcatatttggaaagggaaccaagtttcaccaggcggccaaggatatagcagaaa
 ttaatgccatgtggcccggttgcaacggaggccaatgagcaggtatgcatgtatatctcggagaaagc
 atgagcagatttaggtcgaaatgccccgtcgaagagtcggaagcctccacaccacctagcacgctgcc
 ttgcttgtgcatccatgccatgactccagaagagtagcgcgctaaaagcctcacgtccagaacaaa
 ttactgtgtgctcatcctttccattgccgaagtatagaatcactgggtgtgcagaagatccaatgctcc
 cagcctatatTgttctcaccgaaagtgcctgcgtatattcatccaaggaagtatctcgtggaaacacc
 accggtagacgagactccggagccatcggcagagaaccaatccacagagggggacacctgaacaaccac
 cacttataaccgaggatgagaccaggactagaacgcctgagccgatcatcatcgaagaggaagaagag
 gatagcataagtTtgctgtcagatggcccgacccaccaggtgctgcaagtcgaggcagacattcacgg
 gcgcctctgtatctagctcatcctggtccattcctcatgcatccgactttgatgtggacagtttat
 ccatacttgacacctggaggagctagcgtgaccagcggggcaacgtcagccgagactaactcttac
 ttcgcaaaagagtatggagtttctggcgcgaccgggtgcctgcgcctcgaacagtatcaggaacctcc
 acatcccgtccgcgcacaagaacaccgtcacttgcaaccagcagggcctgctcgagaaccagcctag
 tttccaccccgccaggcgtgaataggggtgatcactagagaggagctcgaggcgcttaccctgcacgc
 actcctagcaggtcgggtctcgagaaccagcctgggtctccaaccgcgagggcgtaaataggggtgattac
 aagagaggagtttgaggcgttcgtagcacacaacaatgacgggttgatgCGgggtgcatacatctTTT
 cctccgacaccgggtcaagggcatttacaacaaaaatcagtaaggcaaacgggtgctatccgaagtgggtg
 ttggagaggaccgaattggagatttcgtatgccccgcgcctcgaccaagaaaaagaagaattactacg
 caagaaattacagttaaatcccacacctgctaacagaagcagataccagtcaggaaggtggagaaca
 tgaagccataaacagctagacgtattctgcaaggcctagggcattatttgaaggcagaaggaaaagtg
 gaggctaccgaacctgcatcctgttcttctgtattcatctagtggtgaaccgcttttcaagccc
 caaggtcgagtggaagcctgtaacgccatgttgaaagagaactttccgactgtggcttcttactgta
 ttattccagagtacgatgcctatttggacatgggtgacggagcttcatgctgcttagacactgccagt
 ttttgccttgcaaaagctgcgcagctttccaagaaaacactcctatttgaacccacaatacagatcggc
 agtgcttccagcgatccagaacacgctccagaacgctcctggcagctgccacaaaaagaaattgcaatg
 tcacgcaaatgagagaattgcccgtattggattcggcggcctttaatgtggaatgcttcaagaaatat
 gcgtgtaataatgaatatgggaaacgtttaagaaaacccccatcaggcttactgaagaaaacgtgggt
 aaattacattaccaaattaaaaggaccaaagctgctgctctTTTtgcgaagacacataatttgaata
 tgttgcaggacataccaatggacaggtttgtaatggacttaaagagagacgtgaaagtgactccagga
 acaaaacatactgaagaacggcccaaggtacaggtgatccaggctgccgatccgctagcaacacgcgta
 tctgtgcgaatccaccgagagctgggtaggagattaaatcgggctcgtgcttccgaacattcatcac
 tgtttgatattgtcggctgaagactttgacgctattatagccgagcacttccagcctggggatttgtgtt
 ctggaaactgacatcgcgctgctttgataaaagtgaggacgacgccatggctctgaccgcgttaatgat
 tctggaagacttaggtgtggacgcagagctgttgacgctgattgaggcggctttcgcgaaatttcat
 caatacatTTTcccactaaaactaaatttaaattcgagccatgatgaaatctggaatgttctcaca
 ctgtttgtgaacacagtcattaacattgtaatcgcaagcagagtggtgagagaacggctaaccggatc
 accatgtgcagcattcattggagatgacaatatcgtgaaaggagtc aaatcggaacaaattaatggcag
 acaggtgcgccacctgggtgaaatatggaagtcaagattatagatgctgtgggtggcgagaaagcgcct
 tatttctgtggaggggttattttgtgtgactccgtgaccggcacagcgtgccgtgtggcagacccccct
 aaaaaggctgtttaagcttggcaaacctctggcagcagacgatgaacatgatgatgacaggagaaggg
 cattgcatgaagagtcacacgctggaaccgagtggtattcttccagagctgtgcaaggcagtagaa

tcaaggtatgaaacgtaggaacttccatcatagttatggccatgactactctagctagcagtgttaa
 atcattcagctacctgagagggggccctataactctctacggctaacctgaatggactacgacatagt
 ctagtcgagtctagtcgacgccaccatgggcaccgtgaacaagcctgtcgtgggcgtgctgatgggct
 tcggcatcatcaccggcaccctgagaatcaccaacctgtgcgggccagcgtgctgagatacgcgcac
 ttccacatcgacgaggacaagctggacaccaacagcgtgtacgagccctactaccacagcgaccacgc
 cgagagcagctgggtcaacagaggcgagagcagccggaaggcctacgaccacaacagccctacatct
 ggccccggaaacgactacgacggcttccctgaaaacgcccacgagcaccacggcgtgtacaatcagggc
 agaggcatcgacagcggcgagagactgatgcagcccacacagatgagcgcccaggaagatctgggcga
 cgacacaggcatccacgtgatccccacctgaaccggcgacgaccggcacaaagatcgtgaacgtggacc
 agcggcagtagcggcgactgttcaaggggcactgaacctaaagccccagggcgagagactgatcgag
 gtgtccgtggaagagaaccaccccttccacctgagagcccccacccagagaatctacggcgctgcggtat
 taccgagacttggagcttccctgcccagcctgacctgtacaggcgacgcgcgtcctgccatccagcaca
 tctgctgaagcacaccacctgtttccaggacgtggtggtggacgtggactgcgcgcgagaacacccaaa
 gaggaccagctggccgagatcagctaccggttccaggggcaagaagaggccgaccagccctggatcgt
 ggtcaataccagcaccctgttcgacgagctggaactggaccccccgagattgaaccggcgctgctga
 aggtgctgcggaccgagaagcagtagctggcgctgtacatctggaacatgcggggctccgacggcacc
 tctacctacgccaccttccctggtcacatggaaggggcgacgagaaaaacccggaacctaccctgcccgt
 gacccctcagcctagaggcgccgagttccatatgtggaattaccactcccacgtgttcagcgtggggcg
 acaccttcagcctggccatgcattcgcagtagacaagatccacgaggcccccttcgacctgctgctggaa
 tggctgtacgtgccccactgcacctactgcgaccccatgcccgtgtacagcacctgtctgtaccaccc
 caacgccccctcagtgcctgagccacatgaacagcggctgcaccttaccagccctcacctggctcaga
 ggggtggccagcaccgtgtaccagaattgcgagcacgcgcgacaactacaccgcctactgctgggcatac
 agccacatggaaccacagcttcggcctgatcctgcacgatggcggcaccacccctgaagtctgtggacac
 acccgagagcctgagcggcctgtacgtgttcgtggtgtacttcaacggccacgtggaagcgtggcct
 acaccgtggtgtccaccgtggaccacttcgtgaacgccatcgaggaaagaggcttcccaccacagcc
 ggacagcctccagccaccaccaagccccaaagaaatccccccgtgaaccccggcaccagccccctgct
 gagatatgctgcttggacaggcggactggccgctgtggtgctgctgtgcctggtcatcttccctgatct
 gcaccgccaagcggatgagagtgaaggcctaccgggtggacaagtccccctacaaccagagcatgtac
 tacgcgcgcctgcccgtggacgatcttcgaggatagcgagagcaccgacaccgaggaagagtccggcaa
 cgccatcggcggtatctcagcggcgagcagctacaccgtgtacatcgacaagaccagataatctagac
 tgcgcgaccaccaggatccgctataactctctacggctaacctgaaatggactacgacatagtctag
 tcgacgccaccatgtttctgatccagtgcctgatcagcgccgtgatcttctatatattcaagtcacaaaac
 gccctgatctttaaggggcgaccacgtgtcactgcagggtcaacagcagcctgaccagcatcctgatccc
 catgcagaacgacaattacaccgagatcaaggggccagctggtgttcacgcgcgagcagctgccacccg
 gcaccaattacagcggcaccctggaactgctgtacgcgcgataccgtggccttctgcttcagaagcgtg
 caggtcatcagatacgcgcgctgcccccggtacagaaccagcgccttcacagctgcgcgtacaagca
 cagctggcactacggcaacagcaccgacccggatcagcaccgaacctgatgcggcgctgatgctgaaga
 taccaagcccggcatcaacgacgcgcggcgtgtacgtgctgctcgtgcggctggatcacagcagaagc
 accgacggcttcacctgggcgtgaacgtgtacaccgcgcggcagccaccacaacatccacggcgtgat
 ctacaccagccccagcctcagcagaacggctacagcaccagaccctgttcagcagggccagactgtgcg
 atctgccccgccacacctaaagggcagcggcacaagcctgtttcagcacatgctggacctgagagccggc
 aagagcctggaagataaacccctggctgcacgaggacgtggtcaccaccgagacaaagagcgtggtcaa
 agagggcacagagaaccacgtgtacccccaccgacatgagcacctgcccagagaagtccctgaacgacc
 cccctgagaacctgctgatcatcatccccatcgtggccagcgtgatgatcctgaccgcctatggtcatc
 gtgatcgtgatcagcgtgaagcggcggagaatcaagaagcaccctcatcaccggcccaacaccaagac
 cagacggggcatccagaacgccaccctcagtcgacgctgatgctggaagccgccattgccagctgg
 ccaccatcagagaggaaagccccctcacagcgtcgtgaaccccttcgtgaagtaattctagacgcggc
 cgcatacagcagcaattggcaagctgcttacatagaactcgccggcgattggcatgcgcgccttaaaatt
 tttatttttatttttcttttcttttccgaatcggattttgtttttaatatttcaaaaaaaaaaaaaaaaa
 aaaaaaaaaaaaaaaaaaagggtcggcatggcatctccacctctcgcggtccgacctgggcatccga
 aggaggagcgacgtccactcggatggctaaaggagagccacgtttaaacacagctccaattcgccctat
 agtgagtcgtattacgcgcgctcactggccgctcgttttacaacgtcgtgactgggaaaacctggcgt
 taccacacttaatcgctctgcagcacatcccccttccgcagctggcgtaatagcgaagaggcccgca
 ccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatgggacgcgcctctgtagcggcgcat
 agcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgcagcgccttagcgcgcgtcc
 tttcgctttcttcccttcccttctcgcacgcttcgcgcggttttcccgctcaagctctaaatcgggggc
 tccctttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgacccccaaaaaacttgattagggtgatggt
 tcacgtagtgggcatcgccctgatagacggtttttcgccttttgacgttggagtccacgttctttaa
 tagtggactctgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataag
 ggattttgcccatttccgcctatttggttaaaaaatgagctgattttaacaaaaatttaacgcgaatttt
 aacaaaaatataacgcttacaatttaggtggcacttttcgggaaatgtgcgcggaacccctatttgt
 ttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataaacctgataaatgcttcaata
 atattgaaaaaggaagatgatgatttcaacatttccgtgtcgccttattcccttttttgcggcat

tttgccttcctgtttttgtctacccagaaacgctggtgaaagttaaagatgctgaagatcagttgggt
gcacgagtgggttacatcgaaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaaga
acgtttttccaatgatgagcacttttaagttctgctatgtggcgcggtattatcccgtattgacgcg
ggcaagagcaactcggtcgccgcatacactattctcagaatgacttgggttgagtactcaccagtcaca
gaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgcctgccataacctatgagtataa
cactgcggccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcacaaca
tgggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgag
cgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgcttgcgcaaactattaactggcgaactacttac
tctagcttcccggcaacaattaatagactggatggaggcggataaagttgcaggaccacttctgcgct
cgcccttccggctggctgggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatc
atgacgactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagtattctacacgacggggagtcaggc
aactatggatgaacgaaatagacagatcgtgagataggtgcctcactgattaagcattggtaactgt
cagaccaagtttactcatatatacttttagattgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatctag
gtgaagatcctttttgataatctcatgaccaaataccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtc
agaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaactctgctgcttgc
aaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtggtttggttgcgggatcaagagctaccaactccttttccg
aaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggcca
ccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgtctgctaactctgttaccagtggctgctg
ccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggaactcaagacgatagttaccggataaggcgcagcgg
tcgggctgaacggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagata
cctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttccgaaggagaaaaggcggacaggtatccggtaa
gcggcaggggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagt
cctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggaggagcct
atggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacgggttcttggccttttgcctggccttttgcctcacatgt
tctttcctgcgttatccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgcgctgataccgct
cgccgcagccgaacgaccgagcgcagcagtcagtgagcaggaagcggaagagcgcccaatacgcaa
accgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaag
cgggcagtgcgcgaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccgccaggttttacacttt
atgctccccgctcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagctatga
ccatgattacgccaagcgcgcaattaaccctcactaaagggaacaaaagctgggtaccggggccacgc
gtaatacgactcactatag_13775

Replicón basado en VEE que codifica eGFP

ES 2 716 243 T3

```

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

```

ES 2 716 243 T3

```

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

```

ES 2 716 243 T3

```

nsP2
2221 GCAAGTCTGG CATCATTAAG AGCGCAGTCA CCAAAAAAGA TCTAGTGGTG AGCGCCAAGA
nsP2
2281 AAGAAAAGTG TGCAGAAATT ATAAGGGACG TCAAGAAAAT GAAAGGGCTG GACGTCAATG
nsP2
2341 CCAGAACTGT GGAAGTCACTG CTCTTGAATG GATGCAAACA CCCCCTAGAG ACCCTGTATA
nsP2
2401 TTGACGAAGC TTTTGCTTGT CATGCAGGTA CTCTCAGAGC GTCATAGCC ATTATAAGAC
nsP2
2461 CTAAAAAGGC AGTGCTCTGC GGGGATCCCA AACAGTGCGG TTTTTTTAAC ATGATGTGCC
nsP2
2521 TGAAAGTGCA TTTTAACAC GAGATTGCA CACAAGTCTT CCACAAAAGC ATCTCTCGCC
nsP2
2581 GTTGCACTAA ATCTGTGACT TCGGTCGTCT CAACCTTGTT TTACGACAAA AAAATGAGAA
nsP2
2641 CGACGAATCC GAAAGAGACT AAGATTGTGA TTGACACTAC CGGCAGTACC AAACCTAAGC
nsP2
2701 AGGACGATCT CATTCTCACT TGTTTCAGAG GGTGGGTGAA GCAGTTGCAA ATAGATTACA
nsP2
2761 AAGGCAACGA AATAATGACG GCAGCTGCCT CTCAAGGGCT GACCCGTAAA GGTGTGTATG
nsP2
2821 CCGTTCGGTA CAAGGTGAAT GAAAATCCTC TGTACGCACC CACCTCAGAA CATGTGAACG
nsP2
2881 TCCTACTGAC CCGCACGGAG GACCGCATCG TGTGGAACAC ACTAGCCGGC GACCCATGGA
nsP2
2941 TAAAAAACT GACTGCCAAG TACCCTGGGA ATTTCACTGC CACGATAGAG GAGTGGCAAG
nsP2
3001 CAGAGCATGA TGCCATCATG AGGCACATCT TGGAGAGACC GGACCCTACC GACGTCTTCC
nsP2
3061 AGAATAAGGC AAACGTGTGT TGGGCAAGG CTTTAGTGCC GGTGCTGAAG ACCGCTGGCA
nsP2
3121 TAGACATGAC CACTGAACAA TGGAACACTG TGGATTATTT TGAAACGGAC AAAGCTCACT
nsP2
3181 CAGCAGAGAT AGTATTGAAC CAACTATGCG TGAGGTTCTT TGGACTCGAT CTGGACTCCG
nsP2
3241 GTCTATTTTC TGCACCCACT GTTCCGTTAT CCATTAGGAA TAATCACTGG GATAACTCCC
nsP2
3301 CGTCGCCTAA CATGTACGGG CTGAATAAAG AAGTGGTCCG TCAGCTCTCT CGCAGGTACC
nsP2
3361 CAAACTGCC TCGGGCAGTT GCCACTGGAA GAGTCTATGA CATGAACACT GGTACACTGC
nsP2
3421 GCAATTATGA TCCGCGCATA AACCTAGTAC CTGTAAACAG AAGACTGCCT CATGCTTTAG
nsP2
3481 TCCTCCACCA TAATGAACAC CCACAGAGTG ACTTTTCTTC ATTCGTCAGC AAATTGAAGG
nsP2
3541 GCAGAACTGT CCTGGTGGTC GGGGAAAAGT TGTCCTGCC AGGCAAAATG GTTGAAGTGT
nsP2
3601 TGTCAAGCCG GCCTGAGGCT ACCTTCAGAG CTCGGCTGGA TTAGGCATC CCAGGTGATG
nsP2
3661 TGCCCAAATA TGACATAATA TTTGTTAATG TGAGGACCCC ATATAAATAC CATCACTATC
nsP2

```


ES 2 716 243 T3

```

3721 AGCAGTGTGA AGACCATGCC ATTAAGCTTA GCATGTTGAC CAAGAAAGCT TGTCTGCATC
      nsP2
      ~~~~~
3781 TGAATCCCGG CGGAACCTGT GTCAGCATAG GTTATGGTTA CGCTGACAGG GCCAGCGAAA
      nsP2
      ~~~~~
3841 GCATCATTGG TGCTATAGCG CGGCAGTTCA AGTTTTCCTG GGTATGCAAA CCGAAATCCT
      nsP2
      ~~~~~
3901 CACTTGAAGA GACGGAAGTT CTGTTGTGAT TCATTGGGTA CGATCGCAAG GCCCGTACGC
      nsP2
      ~~~~~
3961 ACAATCCTTA CAAGCTTCA TCAACCTTGA CCAACATTTA TACAGGTTCC AGACTCCACG
      nsP3
      ~~~~~
      nsP2
      ~~~~~
4021 AAGCCGATG TGCACCCTCA TATCATGTGG TGCAGGGGA TATTGCCACG GCCACCGAAG
      nsP3
      ~~~~~
4081 GAGTGATTAT AAATGCTGCT AACAGCAAAG GACAACCTGG CGGAGGGGTG TCGGAGCGCG
      nsP3
      ~~~~~
4141 TGTATAAGAA ATTCCCGGAA AGCTTCGATT TACAGCCGAT CGAAGTAGGA AAAGCGCGAC
      nsP3
      ~~~~~
4201 TGGTCAAAGG TGCAGCTAAA CATATCATTC ATGCCGTAGG ACCAACTTC AACAAAGTTT
      nsP3
      ~~~~~
4261 CGGAGGTTGA AGGTGACAAA CAGTTGGCAG AGGCTTATGA GTCCATCGCT AAGATTGTCA
      nsP3
      ~~~~~
4321 ACGATAACAA TTACAAGTCA GTAGCGATTC CACTGTTGTC CACCGGCATC TTTCCGGGA
      nsP3
      ~~~~~
4381 ACAAAGATCG ACTAACCCTA 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 TGGAAGGAAG GGCTACAGCA
      nsP3
      ~~~~~
4621 CAAGCGATGG CAAACTTTC TCATATTTGG AAGGGACCAA GTTTCACCAG GCGGCCAAGG
      nsP3
      ~~~~~
4681 ATATAGCAGA AATTAATGCC ATGTGGCCCG TTGCAACGGA GGCCAATGAG CAGGTATGCA
      nsP3
      ~~~~~
4741 TGTATATCCT CGGAGAAAGC ATGAGCAGTA TTAGGTCGAA ATGCCCCGTC GAAGAGTCGG
      nsP3
      ~~~~~
4801 AAGCCTCCAC ACCACCTAGC ACGCTGCCTT GCTTGTGCAT CCATGCCATG ACTCCAGAAA
      nsP3
      ~~~~~
4861 GAGTACAGCG CCTAAAAGCC TCACGTCCAG AACAAATTAC TGTGTGCTCA TCCTTTCCAT
      nsP3
      ~~~~~
4921 TGCCGAAGTA TAGAATCACT GGTGTGCAGA AGATCCAATG CTCCAGCCT ATATTGTTCT
      nsP3
      ~~~~~
4981 CACCGAAAGT GCCTGCGTAT ATTCATCCAA GGAAGTATCT CGTGGAACA CCACCGGTAG
      nsP3
      ~~~~~
5041 ACGAGACTCC GGAGCCATCG GCAGAGAACC AATCCACAGA GGGGACACCT GAACAACCAC
      nsP3
      ~~~~~
5101 CACTTATAAC CGAGGATGAG ACCAGGACTA GAACGCCTGA GCCGATCATC ATCGAAGAGG
      nsP3
      ~~~~~
5161 AAGAAGAGGA TAGCATAAGT TTGCTGTCAG ATGGCCCGAC CCACCAGGTG CTGCAAGTCG
      nsP3
      ~~~~~

```

ES 2 716 243 T3

```

5221 AGGCAGACAT TCACGGGCCG CCCTCTGTAT CTAGCTCATC CTGGTCCATT CCTCATGCAT
      nsP3
~~~~~
5281 CCGACTTTGA TGTGGACAGT TTATCCATAC TTGACACCCT GGAGGGAGCT AGCGTGACCA
      nsP3
~~~~~
5341 GCGGGGCAAC GTCAGCCGAG ACTAACTCTT ACTTCGCAAA GAGTATGGAG TTTCTGGCGC
      nsP3
~~~~~
5401 GACCGGTGCC TGCGCCTCGA ACAGTATTCA GGAACCCCTC ACATCCCGCT CCGCGCACAA
      nsP3
~~~~~
5461 GAACACCGTC ACTTGCACCC AGCAGGGCCT GCTCGAGAAC CAGCCTAGTT TCCACCCCGC
      nsP3
~~~~~
5521 CAGGCGTGAA TAGGGTGATC ACTAGAGAGG AGTCGAGGC GCTTACCCCG TCACGCACTC
      nsP3
~~~~~
5581 CTAGCAGGTC GGTCTCGAGA ACCAGCCTGG TCTCCAACCC GCCAGGCGTA AATAGGGTGA
      nsP4
      ~~~~~
      nsP3
      ~~~~~
5641 TTACAAGAGA GGAGTTTGAG GCGTTCGTAG CACAACAACA ATGACGGTTT GATGCGGGTG
      nsP4
~~~~~
5701 CATACTCTT TTCCTCCGAC ACCGGTCAAG GGCATTTACA AAAAAATCA GTAAGGCAAA
      nsP4
~~~~~
5761 CGGTGCTATC CGAAGTGGTG TTGGAGAGGA CCGAATTGGA GATTTCGTAT GCCCCGCGCC
      nsP4
~~~~~
5821 TCGACCAAGA AAAAGAAGAA TTACTACGCA AGAAATTACA GTTAAATCCC ACACCTGCTA
      nsP4
~~~~~
5881 ACAGAAGCAG ATACCACTCC AGGAAGGTGG AGAACATGAA AGCCATAACA GCTAGACGTA
      nsP4
~~~~~
5941 TTCTGCAAGG CCTAGGGCAT TATTTGAAGG CAGAAGGAAA AGTGGAGTGC TACCGAACCC
      nsP4
~~~~~
6001 TGCATCCTGT TCCTTTGTAT TCATCTAGTG TGAACCGTGC CTTTTCAGC CCCAAGGTGC
      nsP4
~~~~~
6061 CAGTGGAAGC CTGTAACGCC ATGTTGAAAG AGAACTTTCC GACTGTGGCT TCTTACTGTA
      nsP4
~~~~~
6121 TTATTCCAGA GTACGATGCC TATTTGGACA TGGTTGACGG AGCTTCATGC TGCTTAGACA
      nsP4
~~~~~
6181 CTGCCAGTTT TTGCCCTGCA AAGCTGCGCA GCTTCCAAA GAAACACTCC TATTTGGAAC
      nsP4
~~~~~
6241 CCACAATACG ATCGGCAGTG CCTTCAGCGA TCCAGAACAC GCTCCAGAAC GTCCTGGCAG
      nsP4
~~~~~
6301 CTGCCACAAA AAGAAATTGC AATGTCACGC AAATGAGAGA ATTGCCCGTA TTGGATTCCG
      nsP4
~~~~~
6361 CGGCCTTTAA TGTGAATGC TTCAAGAAAT ATGCGTGTA TAATGAATAT TGGGAAACGT
      nsP4
~~~~~
6421 TTAAAGAAAA CCCCATCAGG CTTACTGAAG AAAACGTGGT AAATTACATT ACCAAATTAA
      nsP4
~~~~~
6481 AAGGACCAAA AGCTGCTGCT CTTTTGCGA AGACACATAA TTTGAATATG TTGAGGACA
      nsP4
~~~~~
6541 TACCAATGGA CAGGTTTGTA ATGGACTTAA AGAGAGACGT GAAAGTGAAT CCAGGAACAA
      nsP4
~~~~~
6601 AACATACTGA AGAACGGCCC AAGGTACAGG TGATCCAGGC TGCCGATCCG CTAGCAACAG
      nsP4
~~~~~
6661 CGTATCTGTG CGGAATCCAC CGAGAGCTGG TTAGGAGATT AAATGCGGTC CTGCTTCCGA
      nsP4
      ~~~~~

```

ES 2 716 243 T3

```

6721 ACATTCATAC ACTGTTTGAT ATGTCGGCTG AAGACTTTGA CGCTATTATA GCCGAGCACT
      nsP4
~~~~~
6781 TCCAGCCTGG GGATTGTGTT CTGGAAACTG ACATCGCGTC GTTTGATAAA AGTGAGGACG
      nsP4
~~~~~
6841 ACGCCATGGC TCTGACCGCG TTAATGATTG TGGAAGACTT AGGTGTGGAC GCAGAGCTGT
      nsP4
~~~~~
6901 TGACGCTGAT TGAGGCGGCT TTCGGCGAAA TTTCATCAAT ACATTTGCCC ACTAAAACTA
      nsP4
~~~~~
6961 AATTAAATT CGGAGCCATG ATGAAATCTG GAATGTTCTT CACACTGTTT GTGAACACAG
      nsP4
~~~~~
7021 TCATTAACAT TGTAATCGCA AGCAGAGTGT TGAGAGAACG 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 CCCCTAAAA AGGCTGTTTA AGCTTGCAA ACCTCTGGCA GCAGACGATG
      nsP4
~~~~~
7321 AACATGATGA TGACAGGAGA AGGGCATTGC ATGAAGAGTC AACACGCTGG AACCGAGTGG
      nsP4
~~~~~
7381 GTATTCTTTC AGAGCTGTGC AAGGCAGTAG AATCAAGGTA TGAAACCGTA GGAAGTTCCA
      nsP4
~~~~~
7441 TCATAGTTAT GGCCATGACT ACTCTAGCTA GCAGTGTTAA ATCATTGAGC TACCTGAGAG
      promotor subgenómico
      nsP4
~~~~~
7501 GGGCCCCTAT AACTCTCTAC GGCTAACCTG AATGGACTAC GACATAGTCT AGTCGACGCC
      eGFP
~~~~~
7561 ACCATGGTGA GCAAGGGCGA GGAGCTGTTT ACCGGGGTGG TGCCCATCCT GTTCGAGCTG
      eGFP
~~~~~
7621 GACGCGACG TAAACGGCCA CAAGTTCAGC GTGTCCGCG AGGGCGAGGG CGATGCCACC
      eGFP
~~~~~
7681 TACGGCAAGC TGACCCTGAA GTTCATCTGC ACCACCGCA AGCTGCCCGT GCCCTGGCCC
      eGFP
~~~~~
7741 ACCCTCGTGA CCACCCTGAC CTACGGCGTG CAGTGCTTCA GCCGCTACCC CGACCACATG
      eGFP
~~~~~
7801 AAGCAGCAG ACTTCTTCAA GTCCGCCATG CCGAAGGCT ACGTCCAGGA GCGCACCATC
      eGFP
~~~~~
7861 TTCTTCAAGG ACGACGGCAA CTACAAGACC CGCGCCGAGG TGAAGTTCGA GGGCGACACC
      eGFP
~~~~~
7921 CTGGTGAACC GCATCGAGCT GAAGGGCATC GACTTCAAGG AGGACGGCAA CATCCTGGGG
      eGFP
~~~~~
7981 CACAAGCTGG AGTACAATA CAACAGCCAC AACGTCTATA TCATGGCCGA CAAGCAGAAG
      eGFP
~~~~~
8041 AACGGCATCA AGGTGAACTT CAAGATCCGC CACAACATCG AGGACGGCAG CGTGAGCTC
      eGFP
~~~~~
8101 GCCGACCACT ACCAGCAGAA CACCCCATC GGCGACGGCC CCGTGTGCT GCGGACAAC
      eGFP
~~~~~
8161 CACTACCTGA GCACCCAGTC CGCCCTGAGC AAAGACCCCA ACGAGAAGCG CGATCACATG
      eGFP
~~~~~

```

ES 2 716 243 T3

```

8221 GTCCTGCTGG AGTTCGTGAC CGCCGCCGGG ATCACTCTCG GCATGGACGA GCTGTACAAG
      eGFP                                     3'UTR
      ~~~~~
8281 TGATAATCTA GACGGCGCGC CCACCCAGCG GCCGCATACA GCAGCAATTG GCAAGCTGCT
      3'UTR
      ~~~~~
8341 TACATAGAAC TCGCGGCGAT TGGCATGCCG CCTTAAATTT TTTATTTTAT TTTTCTTTTC
      3'UTR
      ~~~~~
8401 TTTTCCGAAT CGGATTTTGT TTTTAATATT TCAAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA
      ribozima HDV
      ~~~~~
8461 AAAAAAAGGG TCGGCATGGC ATCTCCACCT CCTCGCGGTC CGACCTGGGC ATCCGAAGGA
      ribozima HDV
      ~~~~~
8521 GGACGCACGT CCACTCGGAT GGCTAAGGGA GAGCCACGTT TAAACCAGCT CCAATTGCGC
8581 CTATAGTGAG TCGTATTACG CGCGCTCACT GGCCGTCGTT TTACAACGTC GTGACTGGGA
8641 AAACCCTGGC GTTACCCAAC TTAATCGCCT TGCAGCACAT CCCCTTTTCG CCAGCTGGCG
8701 TAATAGCGAA GAGGCCCGCA CCGATCGCCC TTCCCAACAG TTGCGCAGCC TGAATGGCGA
8761 ATGGGACGCG CCCTGTAGCG GCGCATTAAG CGCGGCGGGT GTGGTGGTTA CGCGCAGCGT
8821 GACCGCTACA CTTGCCAGCG CCCTAGCGCC CGTCCTTTTC GCTTCTTTC CTTCCTTTCT
8881 CGCCACGTTT GCCGGCTTTC CCGTCAAGC TCTAAATCGG GGGCTCCCTT TAGGGTTCCG
8941 ATTTAGTGCT TTACGGCACC TCGACCCCAA AAAACTTGAT TAGGGTGATG GTTCACGTAG
9001 TGGGCCATCG CCCTGATAGA CGGTTTTTCG CCCTTTGACG TTGGAGTCCA CGTTCCTTAA
9061 TAGTGGACTC TTGTTCCAAA CTGGAACAAC ACTCAACCCT ATCTCGGTCT ATTCTTTTGA
9121 TTTATAAGGG ATTTTGCCGA TTTGCGCCTA TTGGTTAAAA AATGAGCTGA TTTAACAAAA
9181 ATTTAACGCG AATTTTAAAC AAATATTAAC GCTTACAATT TAGGTGGCAC TTTTCGGGGA
9241 AATGTGCGCG GAACCCCTAT TTGTTTATTT TTCTAAATAC ATTCAAATAT GTATCCGCTC
      bla
      ~~~~~
9301 ATGAGACAAT AACCTTGATA AATGCTTCAA TAATATTGAA AAAGGAAGAG TATGAGTATT
      bla
      ~~~~~
9361 CAACATTTCC GTGTCGCCCT TATTCCTTT TTTGCGGCAT TTTGCCTTCC TGTTTTTGCT
      bla
      ~~~~~
9421 CACCCAGAAA CGCTGGTGAA AGTAAAAGAT GCTGAAGATC AGTTGGGTGC ACGAGTGGGT
      bla
      ~~~~~
9481 TACATCGAAC TGGATCTCAA CAGCGGTAAG ATCCTTGAGA GTTTTCGCCC CGAAGAACGT
      bla
      ~~~~~
9541 TTTCCAATGA TGAGCACTTT TAAAGTTCTG CTATGTGGCG CGGTATTATC CCGTATTGAC
      bla
      ~~~~~
9601 GCCGGGCAAG AGCAACTCGG TCGCCGCATA CACTATTCTC AGAATGACTT GGTTGAGTAC
      bla
      ~~~~~
9661 TCACCAGTCA CAGAAAAGCA TCTTACGGAT GGCATGACAG TAAGAGAATT ATGCAGTGCT
      bla
      ~~~~~
9721 GCCATAACCA TGAGTGATAA CACTGCGGCC AACTTACTTC TGACAACGAT CGGAGGACCG
      bla
      ~~~~~
9781 AAGGAGCTAA CCGCTTTTTT GCACAACATG GGGGATCATG TAACTCGCCT TGATCGTTGG
      bla
      ~~~~~
9841 GAACCGGAGC TGAATGAAGC CATAACAAAC GACGAGCGTG ACACCACGAT GCCTGTAGCA
      bla
      ~~~~~
9901 ATGGCAACAA CGTTGCGCAA ACTATTAACT GGCGAACTAC TTACTCTAGC TTCCCGGCAA
      bla
      ~~~~~
9961 CAATTAATAG ACTGGATGGA GGCGGATAAA GTTGACGAGC CACTTCTGCG CTCGGCCCTT
      bla
      ~~~~~
10021 CCGGCTGGCT GGTTTATTGC 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 TTAAAAGGAT CTAGGTGAAG ATCCTTTTGT ATAATCTCAT GACCAAAATC

```

ES 2 716 243 T3

```

10321 CCTTAACGTG AGTTTTTCGTT CCACTGAGCG TCAGACCCCG TAGAAAAGAT CAAAGGATCT
10381 TCTTGAGATC CTTTTTTTCT GCGCGTAATC TGCTGCTTGC AAACAAAAAA ACCACCGCTA
10441 CCAGCGGTGG TTTGTTTGCC GGATCAAGAG CTACCAACTC TTTTCCGAA GGTAAGTGGC
10501 TTCAGCAGAG CGCAGATACC AAATACTGTT CTTCTAGTGT AGCCGTAGTT AGGCCACCAC
10561 TTCAAGAACT CTGTAGCACC GCCTACATAC CTCGCTCTGC TAATCCTGTT ACCAGTGGCT
10621 GCTGCCAGTG GCGATAAGTC GTGTCTTACC GGGTTGGAAT CAAGACGATA GTTACCGGAT
10681 AAGGCGCAGC GGTCGGGCTG AACGGGGGGT TCGTGACAC AGCCCAGCTT 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 GGGGGGCGGA GCCTATGGAA AAACGCCAGC
10981 AACGCGGCCT TTTTACGGTT CCTGGCCTTT TGCTGGCCTT TTGCTCACAT GTTCTTTCCT
11041 GCGTTATCCC CTGATTCTGT GGATAACCGT ATTACCGCCT TTGAGTGAGC TGATACCGCT
11101 CGCCGCAGCC GAACGACCGA GCGCAGCGAG TCAGTGAGCG AGGAAGCGGA AGAGCGCCCA
11161 ATACGCAAAC 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 CGCAATTAAAC
11401 CCTCACTAAA GGAACAAAA GCTGGGTACC GGGCCACGC GTAATACGAC TCACTATAG

```

Auxiliar de caperuza de VEE

ES 2 716 243 T3

5'UTR
 ~~~~~  
 nsP1  
 ~~~~~  
 1 ATAGGCGGCG CATGAGAGAA GCCCAGACCA ATTACCTACC CAAATAGGAG AAAGTTCACG
 nsP1
 ~~~~~  
 61 TTGACATCGA GGAAGACAGC CCATTCCCTCA 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 CCCCGCGCAG GCCCTGGTTC CCCAGAACCG ACCCTTTTCT GGCATGCAG  
 VEECAP  
 ~~~~~  
 361 GTGCAGGAAT TAACCCGCTC GATGGCTAAC CTGACGTTCA AGCAACGCCG 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 ATGGTCATGA AATTGGAATC TGACAAGACG TTCCCAATCA TGTTGGAAGG GAAGATAAAC
 VEECAP
 ~~~~~  
 H152G  
 ~~~~  
 661 GGCTACGCTT GTGTGGTCGG AGGGAAGTTA TTCAGGCCGA TGGGTGTGGA AGGCAAGATC
 VEECAP
 ~~~~~  
 721 GACAACGACG 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

# ES 2 716 243 T3

```

1021 TGGAACGAGA AGGGAGTTAC CGTGAAGTAT ACTCCGAGA ACTGCGAGCA ATGGTAATAG
VEECAP 3'UTR
1081 TAAGCGGCCG CATACAGCAG CAATTGGCAA GCTGCTTACA TAGAACTCGC GGCGATTGGC
3'UTR
1141 ATGCCGCCTT AAAATTTTTA TTTTATTTT CTTTCTTTT CCGAATCGGA TTTTGTTTTT
3'UTR ribozima HDV
1201 AATATTTCAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAGGGTCGG CATGGCATCT
ribozima HDV
1261 CCACCTCCTC GCGGTCCGAC CTGGGCATCC GAAGGAGGAC GCACGTCCAC TCGGATGGCT
ribozima HDV
1321 AAGGGAGAGC CACGTTTAAA CACGTGATAT CTGGCCTCAT GGCCTTCCT TTTACTGCCC
1381 GCTTTCCAGT CGGGAAACCT GTCGTGCCAG CTGCATTAAC ATGGTCATAG CTGTTTCCTT
1441 GCGTATTGGG CGCTCTCCGC TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TCGCTCGGT CGTTCGGGTA
cole1
1501 AAGCCTGGGG TGCCTAATGA GCAAAAGGCC AGCAAAAGGC CAGGAACCGT AAAAAGGCCG
cole1
1561 CGTTGCTGGC GTTTTCCAT AGGCTCCGCC CCCCTGACGA GCATCACAAA AATCGACGCT
cole1
1621 CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC CCGACAGGAC TATAAAGATA CCAGGCGTTT CCCCTGGAA
cole1
1681 GCTCCCTCGT GCGCTCTCCT GTTCCGACCC TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCCGCCTTTC
cole1
1741 TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCATA GCTCACGCTG TAGGTATCTC AGTTCGGTGT
cole1
1801 AGGTCGTTTC CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC ACGAACCCCC CGTTCAGCCC GACCGCTGCG
cole1
1861 CCTTATCCGG TAACTATCGT CTTGAGTCCA ACCCGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG
cole1
1921 CAGCAGCCAC TGGTAACAGG ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT
cole1
1981 TGAAGTGGTG GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGAACAGT ATTTGGTATC TCGCTCTGC
cole1
2041 TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA CAAACCACCG
cole1
2101 CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTTGCAAGC AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAAGGATCTC
cole1
2161 AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGT CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT
2221 AAGGGATTTT GGTATGAGA TTATCAAAAA GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAAATTA
2281 AATGAAGTTT TAAATCAATC TAAAGTATAT ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTATTAGA
KanR
2341 AAAATTCATC CAGCAGACGA TAAAACGCAA TACGCTGGCT ATCCGGTGCC GCAATGCCAT
KanR
2401 ACAGCACCAG AAAACGATCC GCCCATTCGC CGCCAGTTC TTCCGCAATA TCACGGGTGG
KanR
2461 CCAGCGCAAT ATCCTGATAA CGATCCGCCA CGCCAGACG GCCGCAATCA ATAAAGCCGC
KanR
2521 TAAAACGGCC ATTTTCCACC ATAATGTTTCG GCAGGCACGC ATCACCATGG GTCACCACCA
KanR
2581 GATCTTCGCC ATCCGGCATG CTCGCTTTCA GACGCGCAA CAGCTCTGCC GGTGCCAGGC
KanR
2641 CCTGATGTTT TTCATCCAGA TCATCCTGAT CCACCAGGCC CGCTTCCATA CGGTACGCG
KanR

```

```

2701 CACGTTCAAT ACGATGTTTC GCCTGATGAT CAAACGGACA GGTCGCCGGG TCCAGGGTAT
~~~~~
 KanR
2761 GCAGACGACG CATGGCATCC GCCATAATGC TCACTTTTTC TGCCGGCGCC AGATGGCTAG
~~~~~
                KanR
2821 ACAGCAGATC CTGACCCGGC ACTTCGCCCC GCAGCAGCCA ATCACGGCCC GCTTCGGTCA
~~~~~
 KanR
2881 CCACATCCAG CACCGCCGCA CACGGAACAC CGGTGGTGGC CAGCCAGCTC AGACGCGCCG
~~~~~
                KanR
2941 CTTATCCTG CAGCTCGTTC AGCGCACC GC CATCAGAGCA GCCAATGGTC TGCTGCGCCC
~~~~~
 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 TTCCCCGAAA AGTGCCACCT AAATTGTAAG CGTTAATATT TTGTTAAAT TCGCGTTAAA
3301 TTTTGTGTTAA ATCAGCTCAT TTTTAAACCA ATAGGCCGAA ATCGGCAAAA TCCCTTATAA
3361 ATCAAAAGAA TAGACCGAGA TAGGGTTGAG TGGCCGCTAC AGGGCGCTCC CATTGCGCAT
3421 TCAGGCTGCG CAACTGTTGG GAAGGCGGTT TCGGTGCGGG CCTCTCGCT ATTACGCCAG
3481 CTGGCGAAAG GGGGATGTGC TGCAAGGCGA TTAAGTTGGG TAACGCCAGG GTTTTCCAG
~~~~~
 promotor T7
                ~~~~~
3541 TCACACGCGT AATACGACTC ACTATAG

```

# Auxiliar de gly de VEE

```

                5' UTR
                ~~~~~
 nsP1
1 ATAGGCGGCG CATGAGAGAA GCCCAGACCA ATTACCTACC CAAATAGGAG AAAGTTCACG
 nsP1
61 TTGACATCGA GGAAGACAGC CCATTCTCTCA GAGCTTTGCA GCGGAGCTTC CCGCAGTTTG
 nsP1
121 AGGTAGAAGC CAAGCAGGTC ACTGATAATG ACCATGCTAA TGCCAGAGCG TTTCGCATC
 nsP1
181 TGGCTTCAAA ACTGATCGAA ACGGAGGTGG ACCCATCCGA CACGATCCTT GACATTGGAC
 VEE GLY
241 GGACCGACCA TGTCAGTAGT GACCACCATG TGTCTGCTCG CCAATGTGAC GTTCCCATGT
 VEE GLY
301 GCTCAACCAC CAATTTGCTA CGACAGAAAA CCAGCAGAGA CTTTGGCCAT GCTCAGCGTT
 VEE GLY
361 AACGTTGACA ACCCGGGCTA CGATGAGCTG CTGGAAGCAG CTGTTAAGTG CCCCAGGAG
 VEE GLY
421 AAAAGGAGAT CCACCGAGGA GCTGTTTAAT GAGTATAAGC TAACGCGCCC TTACATGGCC
 VEE GLY
481 AGATGCATCA GATGTGCACT 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 AAGTGTCAGT CTATACATCT CGCCCGTGTC ACATTGTGGA TGGGCACGGT
 VEE GLY
721 TATTTCTCTG TGCCAGGTG CCCGGCAGGG GACTCCATCA CCATGGAATT TAAGAAAGAT
 VEE GLY

```



# ES 2 716 243 T3

```

~~~~~
781 TCCGTCAGAC ACTCCTGCTC GGTGCCGTAT GAAGTGAAAT TTAATCCTGT AGGCAGAGAA
    VEE GLY
~~~~~
841 CTCTATACTC ATCCCCAGA ACACGGAGTA GAGCAAGCGT GCCAAGTCTA CGCACATGAT
 VEE GLY
~~~~~
901 GCACAGAACA GAGGAGCTTA TGTCGAGATG CACCTCCCGG GCTCAGAAGT GGACAGCAGT
    VEE GLY
~~~~~
961 TTGGTTTCCT 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 ACAAAGTACC CAAAGCAGCG GGAGCCACCT TAAAAGGAAA ACTGCATGTC
    VEE GLY
~~~~~
1201 CCATTCTTGC TGGCAGACGG CAAATGCACC GTGCCTCTAG CACCAGAACC TATGATAACC
 VEE GLY
~~~~~
1261 TTCGGTTTCA GATCAGTGTC ACTGAAACTG CACCCTAAGA ATCCACATA TCTAATCACC
    VEE GLY
~~~~~
1321 CGCCAACTTG CTGATGAGCC TCACTACACG CACGAGCTCA TATCTGAACC AGTGTTAGG
 VEE GLY
~~~~~
1381 AATTTTACCG TCACCGAAAA AGGGTGGGAG TTTGTATGGG GAAACCACCC GCCGAAAAGG
    VEE GLY
~~~~~
1441 TTTTGCGCAC AGGAAACAGC ACCCGGAAAT CCACATGGGC TACCGCACGA GGTGATAACT
 VEE GLY
~~~~~
1501 CATTATTACC ACAGATACCC TATGTCCACC ATCCTGGGTT TGTC AATTTG TGCCGCCATT
    VEE GLY
~~~~~
1561 GCAACCGTTT CCGTTGCAGC GTCTACCTGG CTGTTTGTCA GATCTAGAGT TGCGTGCCTA
 VEE GLY
~~~~~
1621 ACTCCTTACC GGCTAACACC TAACGCTAGG ATACCATTTT GTCTGGCTGT GCTTGTCTGC
    VEE GLY
~~~~~
1681 GCCCGCACTG CCCGGGCCGA GACCACCTGG GAGTCCTTGG ATCACCTATG GAACAATAAC
 VEE GLY
~~~~~
1741 CAACAGATGT TCTGATTCA ATTGCTGATC CCTCTGGCCG CCTTGATCGT AGTGACTCGC
    VEE GLY
~~~~~
1801 CTGCTCAGGT GCGTGTGCTG TGTCGTGCCT TTTTGTAGTCA TGGCCGGCGC CGCAGGCGCC
 VEE GLY
~~~~~
1861 GGCCTCTACG AGCACGCGAC CACGATGCCG AGCCAAGCGG GAATCTCGTA TAACACTATA
    VEE GLY
~~~~~
1921 GTCAACAGAG CAGGCTACGC ACCACTCCCT ATCAGCATAA CACCAACAAA GATCAAGCTG
 VEE GLY
~~~~~
1981 ATACCTACAG TGAAGTTGGA GTACGTCACC TGCCACTACA AAACAGGAAT GGATTCACCA
    VEE GLY
~~~~~
2041 GCCATCAAAT GCTGCGGATC TCAGGAATGC ACTCCAATT ACAGGCCTGA TGAACAGTGC
 VEE GLY
~~~~~
2101 AAAGTCTTCA CAGGGGTTTA CCCGTTTCATG TGGGGTGGTG CATATTGCTT TTGCGACACT
    VEE GLY
~~~~~
2161 GAGAACACCC AAGTCAGCAA GGCCTACGTA ATGAAATCTG ACGACTGCCT TGCGGATCAT
 VEE GLY
~~~~~
2221 GCTGAAGCAT ATAAAGCGCA CACAGCTCA GTGCAGGCGT TCCTCAACAT CACAGTGGGA
    VEE GLY
~~~~~
2281 GAACACTCTA TTGTGACTAC CGTGTATGTG AATGGAGAAA CTCCTGTGAA TTTCAATGGG

```

# ES 2 716 243 T3

```

VEE GLY
~~~~~
2341 GTCAAAATAA CTGCAGGTCC GCTTTCACAC GCTTGGACAC CCTTTGATCG CAAAATCGTG
VEE GLY
~~~~~
2401 CAGTATGCCG GGGAGATCTA TAATTATGAT TTTCCTGAGT ATGGGGCAGG ACAACCAGGA
VEE GLY
~~~~~
2461 GCATTGGAG ATATACAATC CAGAACAGTC TCAAGCTCTG ATCTGTATGC CAATACCAAC
VEE GLY
~~~~~
2521 CTAGTGCTGC AGAGACCCAA AGCAGGAGCG ATCCACGTGC CATACTCA GGCACCTTCG
VEE GLY
~~~~~
2581 GGTTTTGAGC AATGGAAGAA AGATAAGCT CCATCATTGA AATTACC GCCTTCGGA
VEE GLY
~~~~~
2641 TGCAGAAATAT ATACAAACCC CATTGCGGCC GAAAACGTG CTGTAGGGTC AATTCCATTA
VEE GLY
~~~~~
2701 GCCTTTGACA TTCCGACGC CTTGTCACC AGGGTGTCAG AAACACCGAC ACTTTCAGCG
VEE GLY
~~~~~
2761 GCCGAATGCA CTCTAACGA GTGCGTGTAT TCTCCGACT TTGGTGGGAT CGCCACGGTC
VEE GLY
~~~~~
2821 AAGTACTCGG CCAGCAAGTC AGGCAAGTGC GCAGTCCATG TGCCATCAGG GACTGCTACC
VEE GLY
~~~~~
2881 CTAAAAGAAG CAGCAGTCGA GCTAACCGAG CAAGGGTCGG CGACTATCCA TTCTCGACC
VEE GLY
~~~~~
2941 GCAATATCC ACCCGAGTT CAGGCTCCAA ATATGCACAT CATATGTTAC GTGCAAAGGT
VEE GLY
~~~~~
3001 GATTGTCACC CCCGAAAGA CCATATTGTG ACACACCCTC AGTATCACGC CCAAACATTT
VEE GLY
~~~~~
3061 ACAGCCGCGG TGTCAAAAAC CGCGTGGACG TGGTTAACAT CCCTGCTGGG 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
ribozima HDV
~~~~~
3361 AGGGTCGGCA TGGCATCTCC ACCTCCTCGC GGTCCGACCT GGCATCCGA AGGAGGACGC
ribozima HDV
~~~~~
3421 ACGTCCACTC GGATGGCTAA GGGAGAGCCA CGTTTAAACA CGTGATATCT GGCCTCATGG
3481 GCCTTCCTTT CACTGCCCCG TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAACAT
3541 GGTTCATAGCT GTTTCCTTGC GTATTGGGCG CTCTCCGCTT CCTCGCTCAC TGACTCGCTG
cole1
~~~~~
3601 CGCTCGGTCG TTCGGGTAAA GCCTGGGGTG CTAATGAGC AAAAGGCCAG CAAAAGGCCA
cole1
~~~~~
3661 GGAACCGTAA AAAGGCCGCG TTGCTGGCGT TTTCCATAG GTCGCCCCC CTTGACGAGC
cole1
~~~~~
3721 ATCACAAAAA TCGACGCTCA AGTCAGAGGT GCGGAAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC
cole1
~~~~~
3781 AGGCGTTTCC CCCTGGAAGC TCCCTCGTGC GCTCTCCTGT TCCGACCCTG CCGCTTACCG
cole1
~~~~~
3841 GATACCTGTC CGCCTTTCTC CCTTCGGGAA GCGTGGCGCT TTCTCATAGC TCACGCTGTA
cole1
~~~~~
3901 GGTATCTCAG TTCGGTGTAG GTCGTTGCT CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC GAACCCCCCG

```

# ES 2 716 243 T3

```

                                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 CCGGCAAACA AACCACCGCT GGTAGCGGTG GTTTTTTTGT TTGCAAGCAG CAGATTACGC
 colE1
~~~~~
4261 GCAGAAAAAA AGGATCTCAA GAAGATCCTT TGATCTTTTC TACGGGGTCT GACGCTCAGT
4321 GGAACGAAAA CTCACGTAA GGGATTTTGG TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT
4381 AGATCCTTTT AAATTAAAAA TGAAGTTTAA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAACTT
4441 GGTCTGACAG TTATTAGAAA AATTCATCCA GCAGACGATA AAACGCAATA CGCTGGCTAT
                                ~~~~~
 KanR
4501 CCGGTGCCGC AATGCCATAC AGCACCAGAA AACGATCCGC CCATTCGCCG CCCAGTTCTT
                                ~~~~~
                                KanR
4561 CCGCAATATC ACGGGTGGCC AGCGCAATAT CCTGATAACG ATCCGCCACG CCCAGACGGC
                                ~~~~~
 KanR
4621 CGCAATCAAT AAAGCCGCTA AAACGGCCAT TTTCCACCAT AATGTTCCGC AGGCACGCAT
                                ~~~~~
                                KanR
4681 CACCATGGGT CACCACCAGA TCTTCGCCAT CCGGCATGCT CGCTTTCAGA CGCGCAAACA
                                ~~~~~
 KanR
4741 GCTCTGCCGG TGCCAGGCCC TGATGTTCTT CATCCAGATC ATCCTGATCC ACCAGGCCCC
                                ~~~~~
                                KanR
4801 CTTCCATACG GGTACGCGCA CGTTCAATAC GATGTTTCGC CTGATGATCA AACGGACAGG
                                ~~~~~
 KanR
4861 TCGCCGGGTC CAGGGTATGC AGACGACGCA TGGCATCCGC CATAATGCTC ACTTTTCTG
                                ~~~~~
                                KanR
4921 CCGGCGCCAG ATGGCTAGAC AGCAGATCCT GACCCGGCAC TTCGCCCAGC AGCAGCCAAT
                                ~~~~~
 KanR
4981 CACGCCCCGC TTCGGTCACC ACATCCAGCA CCGCCGACA CGGAACACCG GTGGTGGCCA
                                ~~~~~
                                KanR
5041 GCCAGCTCAG ACGCGCCGCT TCATCCTGCA GCTCGTTCAG CGCACCGCTC AGATCGGTTT
                                ~~~~~
 KanR
5101 TCACAAACAG CACCGGACGA CCCTGCGCGC TCAGACGAAA CACCGCCGCA TCAGAGCAGC
                                ~~~~~
                                KanR
5161 CAATGGTCTG CTGCGCCCAA TCATAGCCAA ACAGACGTTT CACCCACGCT GCCGGGCTAC
                                ~~~~~
 KanR
5221 CCGCATGCAG GCCATCCTGT TCAATCATAC TCTTCCTTTT TCAATATTAT TGAAGCATTT
                                ~~~~~
                                KanR
5281 ATCAGGGTTA TTGTCTCATG AGCGGATACA TATTTGAATG TATTTAGAAA AATAAACAAA
5341 TAGGGGTTC GCGCACATTT CCCCAGAAA TGCCACCTAA ATTGTAAGCG TTAATATTTT
5401 GTTAAATTC GCGTTAAATT TTTGTAAAT CAGCTCATTT TTAAACCAAT AGGCCGAAAT
5461 CGGCAAAATC CTTATAAAT CAAAAGAATA GACCGAGATA GGGTTGAGTG GCCGCTACAG
5521 GCGCTCCCA TTCGCCATTC AGGCTGCGCA ACTGTTGGGA AGGGCGTTTC GGTGCGGGCC
5581 TCTTCGCTAT TACGCCAGCT GCGAAAGGG GGATGTGCTG CAAGGCGATT AAGTTGGGTA
                                ~~~~~
 promoter T7
5641 ACGCCAGGGT TTTCCAGTC ACACGCGTAA TACGACTCAC TATAG

```

## REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ARN de auto-replicación que comprende un polinucleótido que comprende:

- 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;
- 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;

en la que la 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 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 de auto-replicación 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.

2. La molécula de ARN de auto-replicación de la reivindicación 1, con la condición de 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 molécula de ARN de auto-replicación 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).

4. La molécula de ARN de auto-replicación 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
- 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.

5. La molécula de ARN de auto-replicación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la molécula de ARN de auto-replicación es un replicón de alfavirus.

6. Una partícula de replicón de alfavirus que comprende el replicón de alfavirus de la reivindicación 5.

7. Una composición que comprende la partícula de replicón de alfavirus de la reivindicación 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición que comprende el ARN de auto-replicación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente que comprende además un sistema de suministro de ARN.

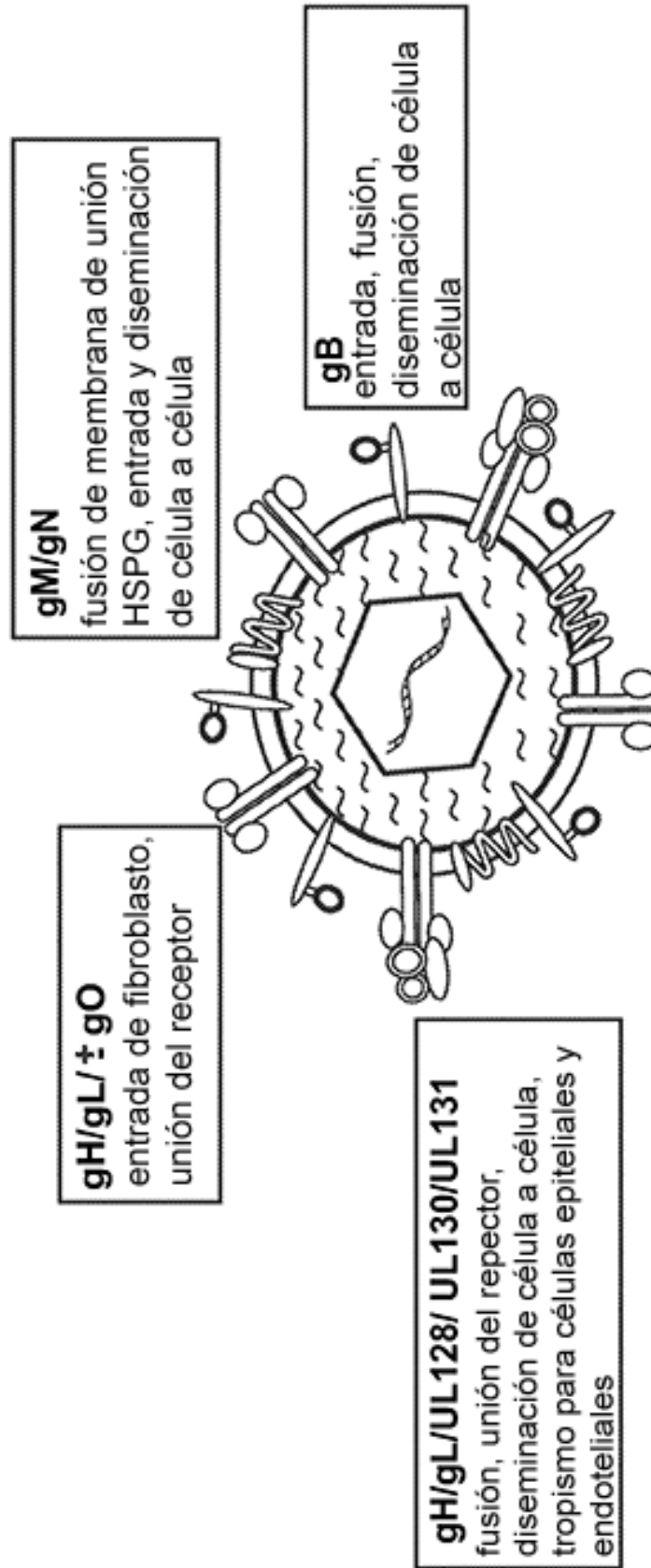
9. Un procedimiento *in vitro* para formar un complejo proteico, que comprende suministrar el ARN de auto-replicación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la partícula de replicón de alfavirus de la reivindicación 6 a una célula, y mantener la célula en condiciones adecuadas para la expresión de dicho ARN de auto-replicación, en el que se forma un complejo proteico que contiene la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas, o fragmentos de las mismas.

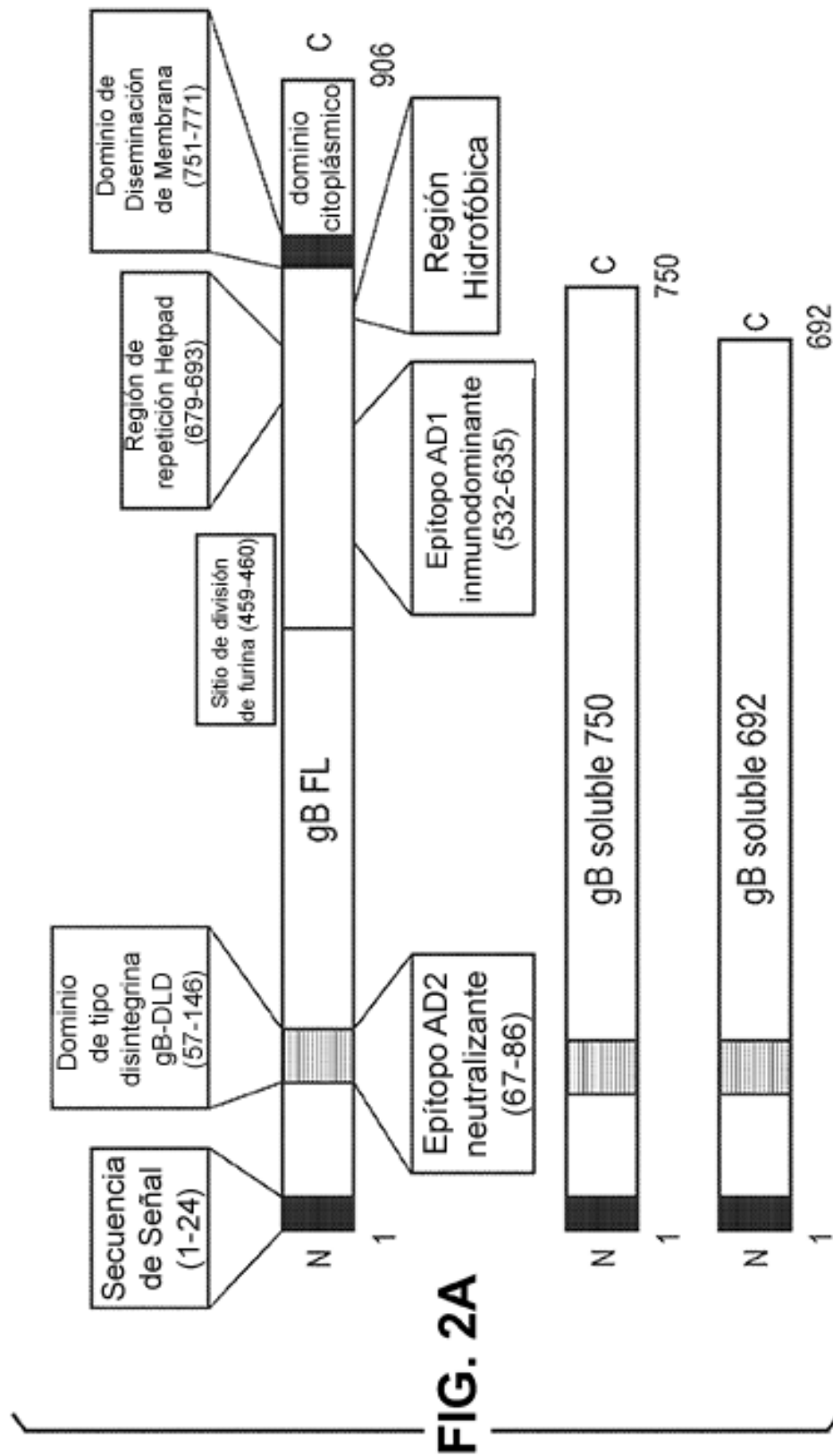
10. El ARN de auto-replicación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la partícula de replicón de alfavirus de la reivindicación 6, para su uso en un procedimiento de formación de un complejo proteico, que comprende suministrar el ARN de auto-replicación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la partícula de replicón de alfavirus de la reivindicación 6 a una célula, y mantener la célula en condiciones adecuadas para la expresión de dicho ARN de auto-replicación, en el que se forma un complejo proteico que contiene la primera, la segunda, la tercera, la cuarta y la quinta proteínas, o fragmentos de las mismas.

11. Una molécula de ADN recombinante que codifica la molécula de ARN de auto-replicación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

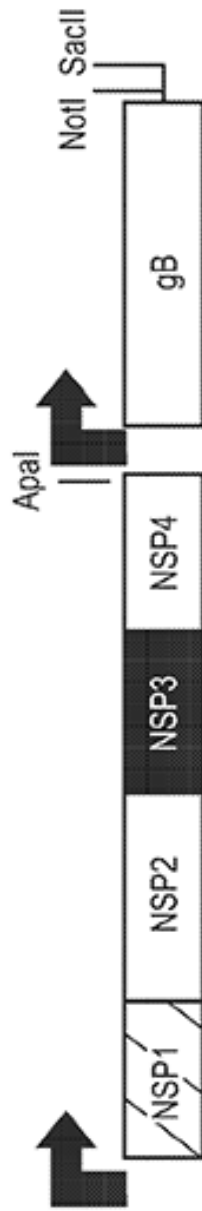
12. El ARN de auto-replicación de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la partícula de replicón de alfavirus de la reivindicación 6 o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 7-8 para su uso en la inducción de una respuesta inmune en un individuo.

**FIG. 1**

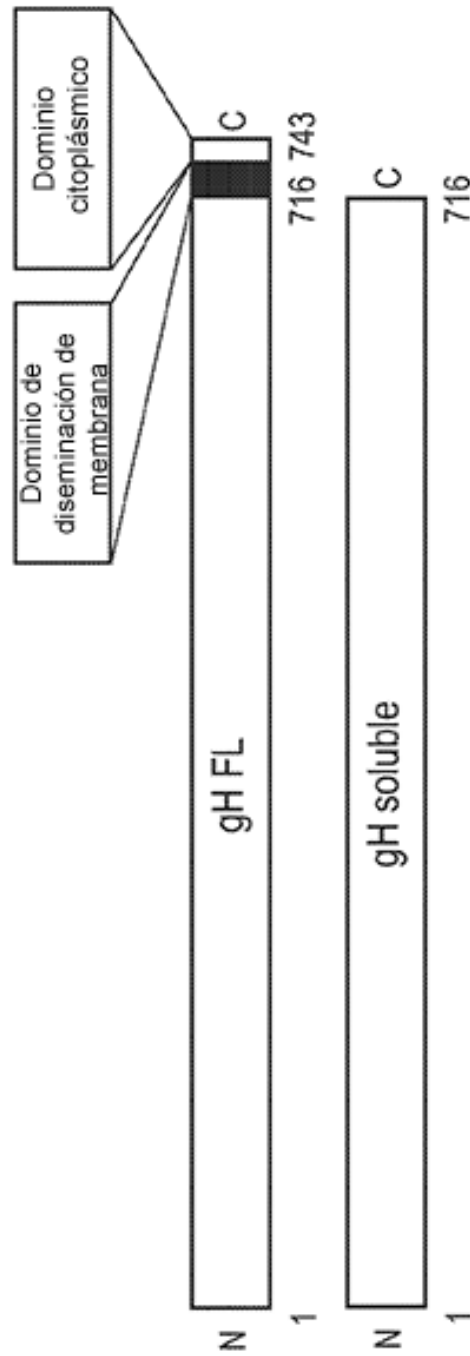




**FIG. 2B**



**FIG. 2C**





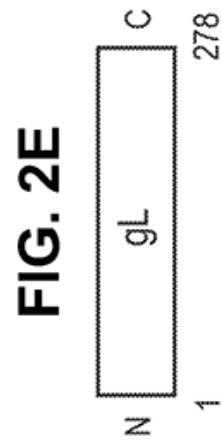
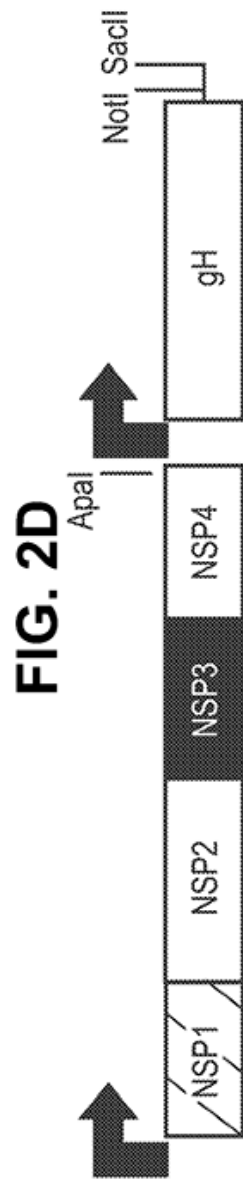
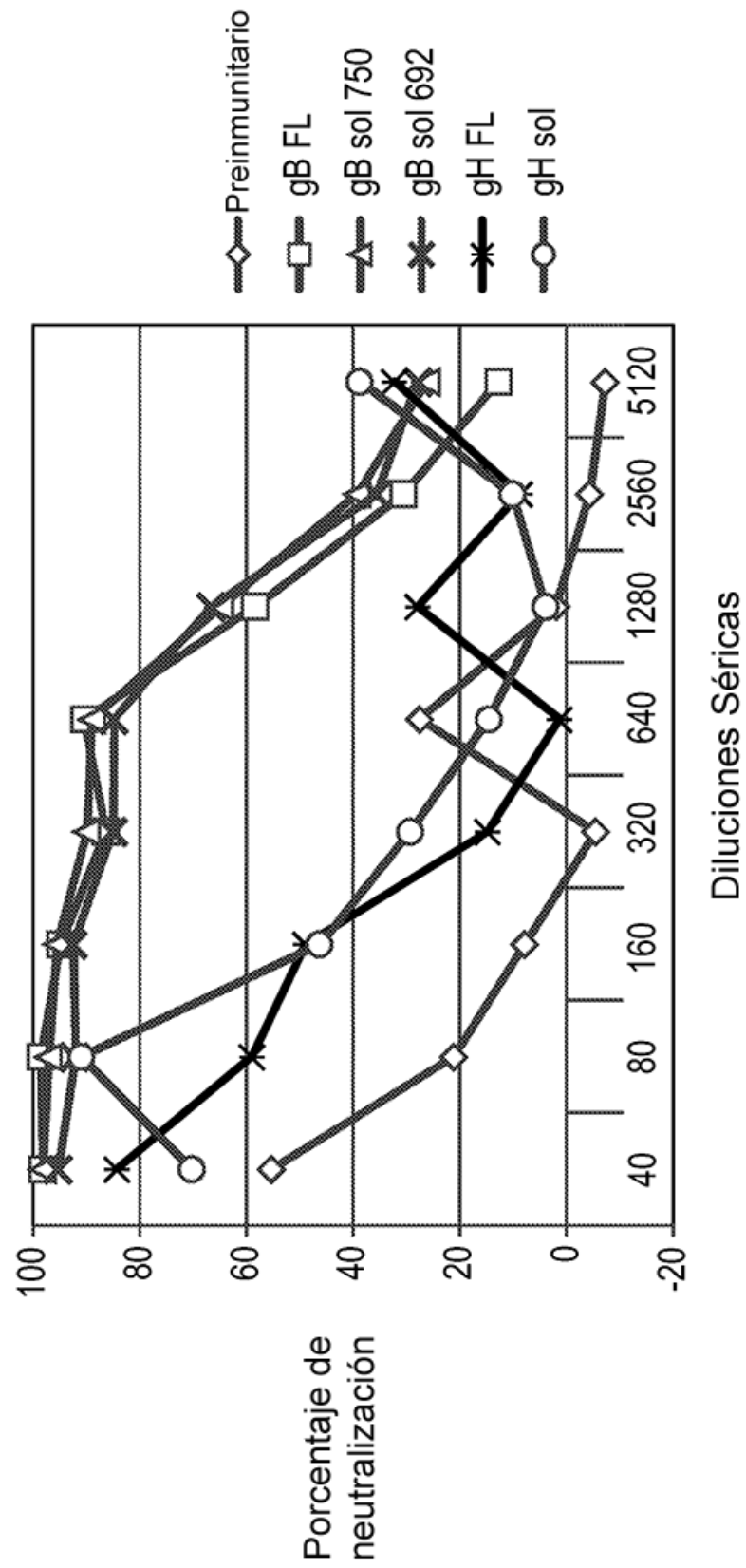
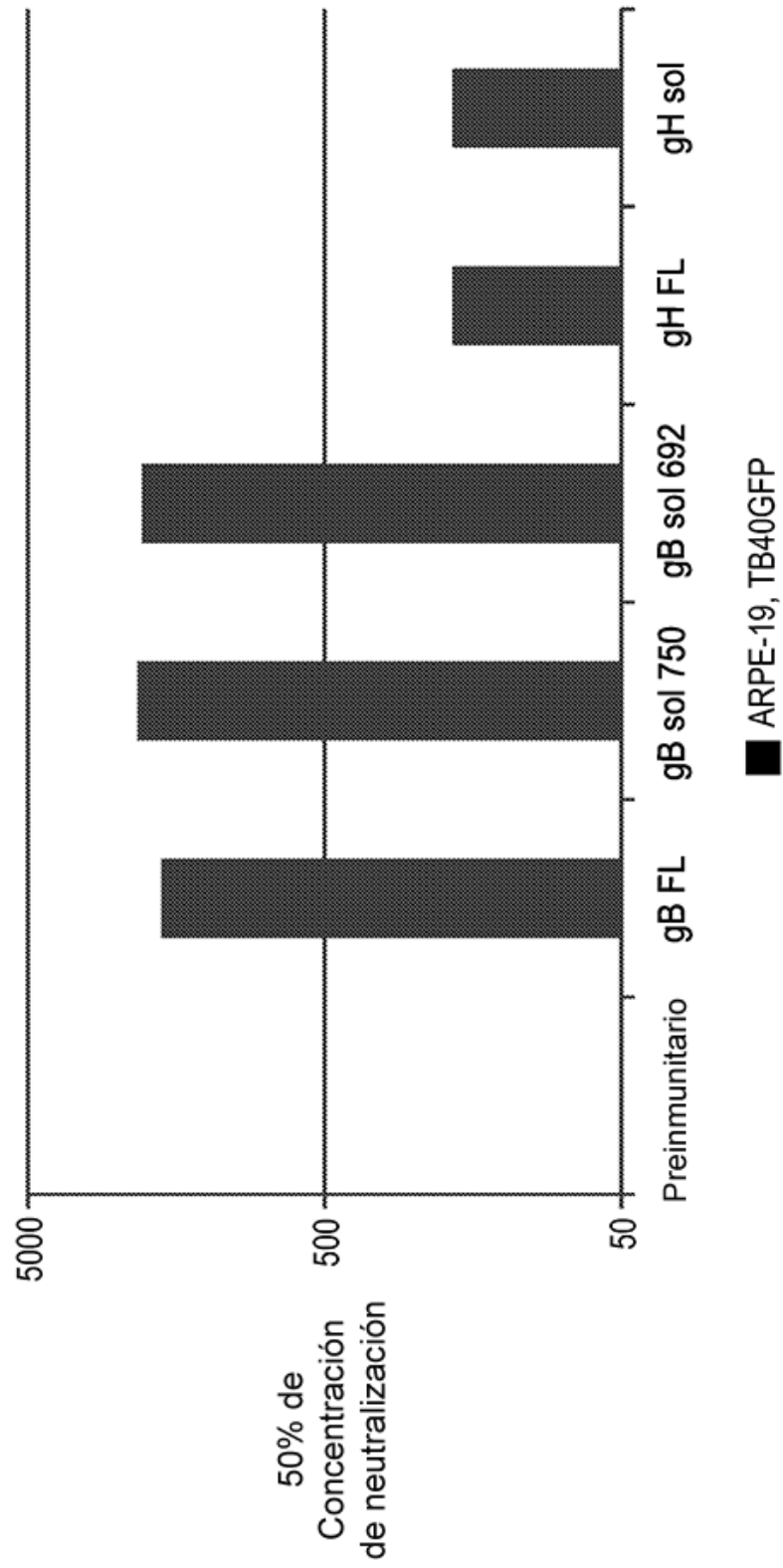
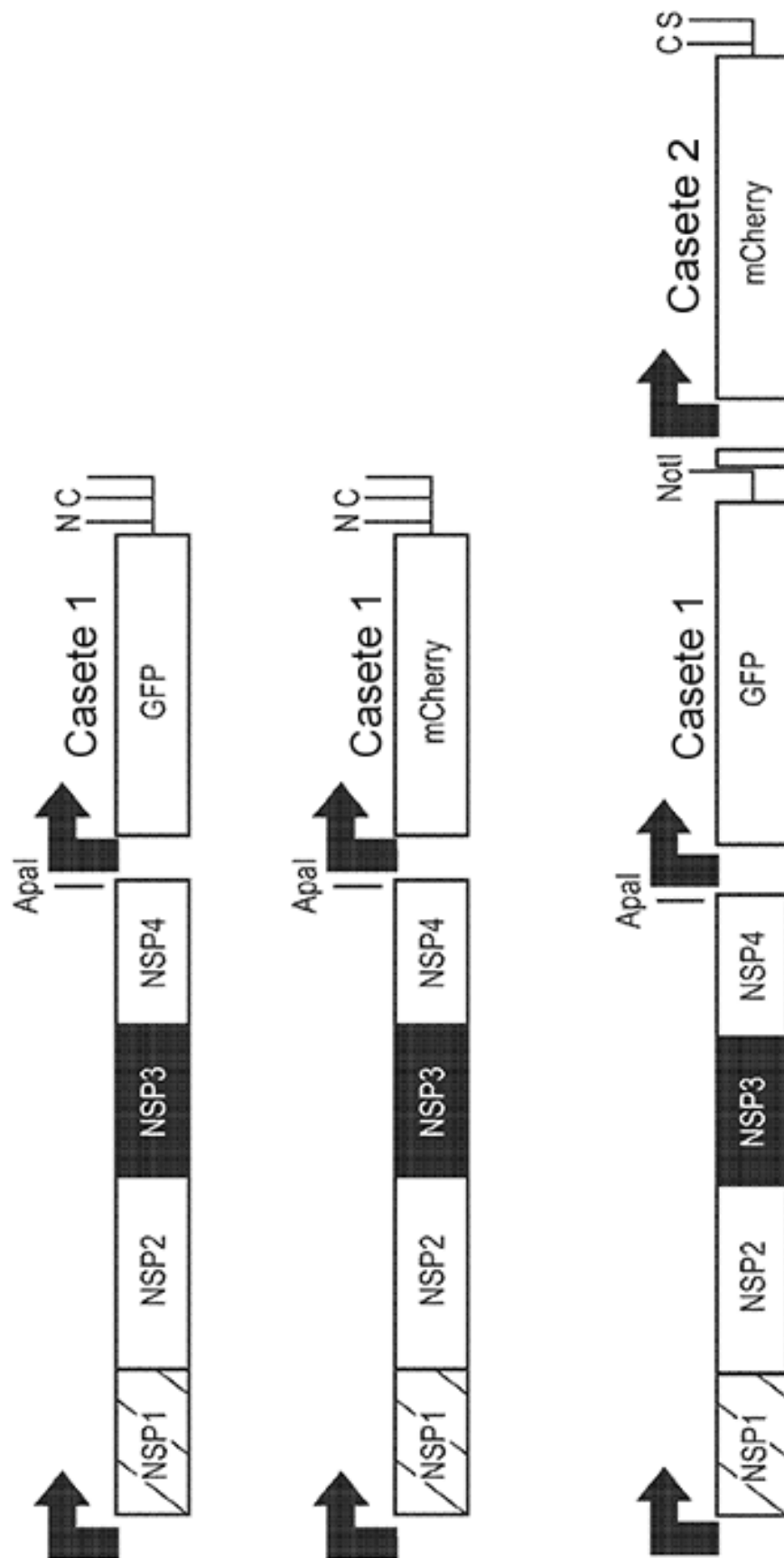


FIG. 3A

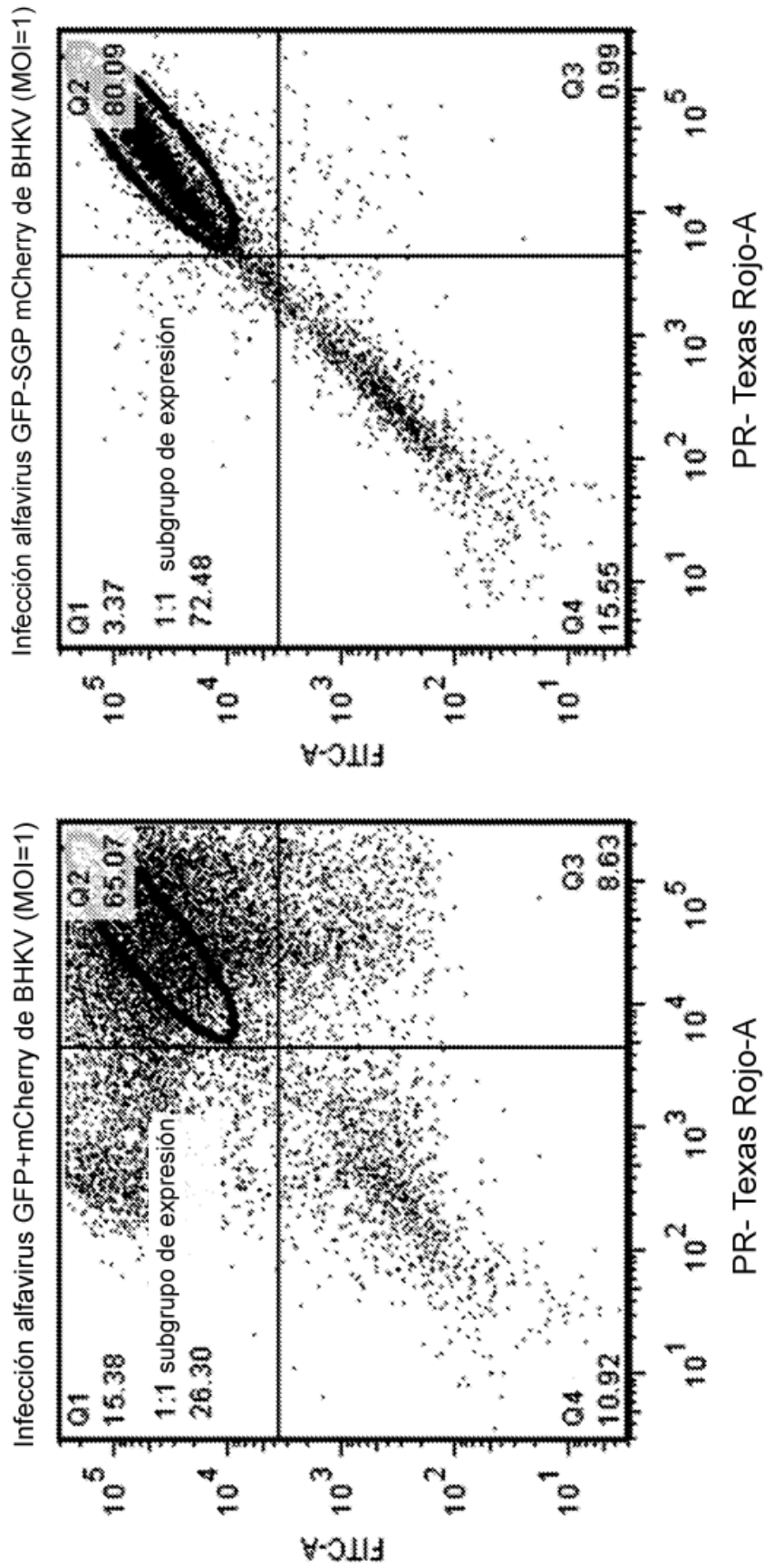


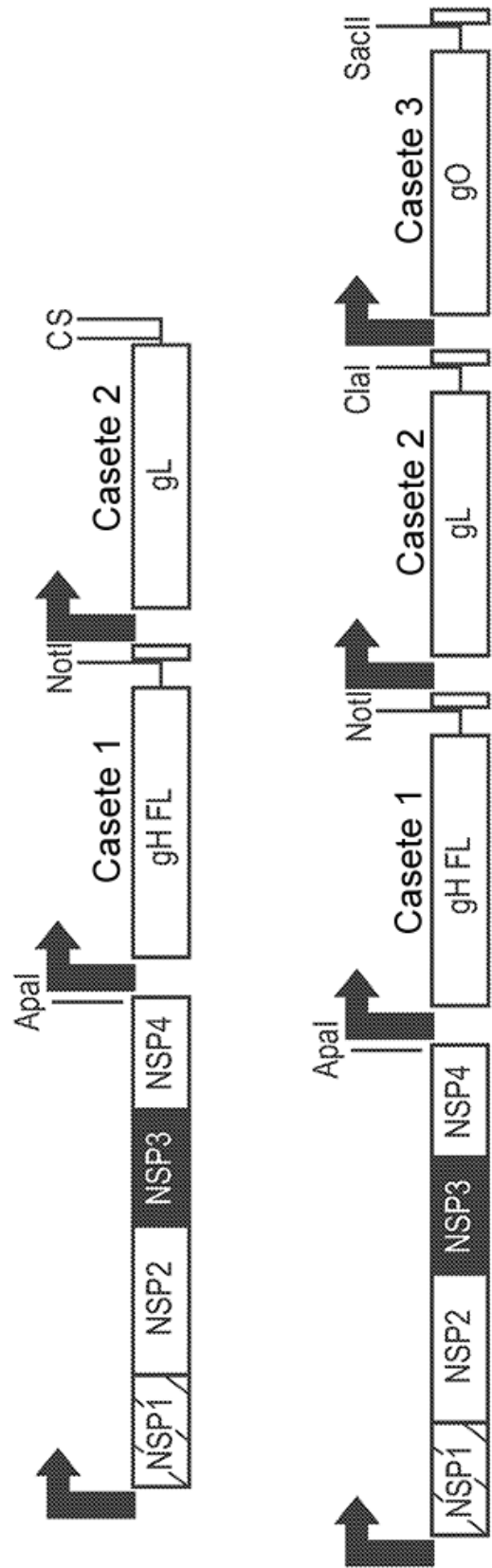
**FIG. 3B**





**FIG. 4A**

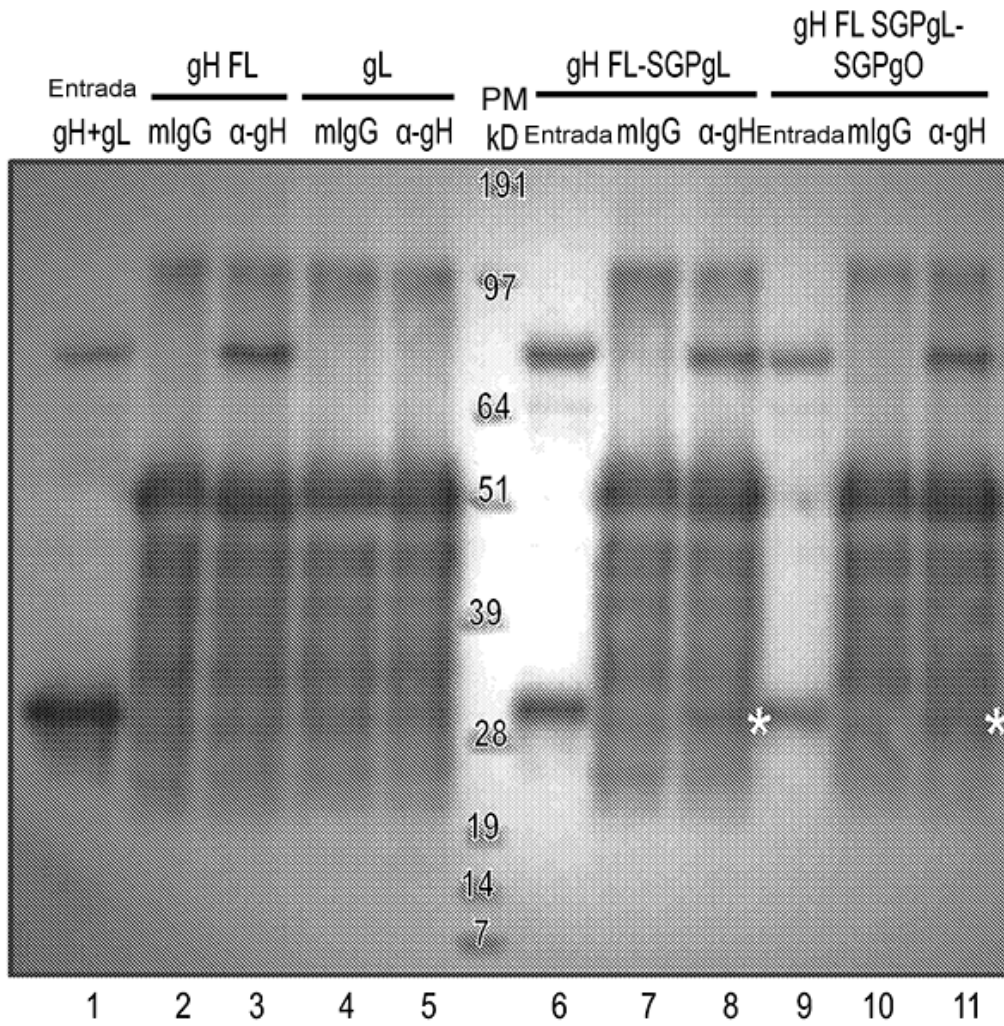




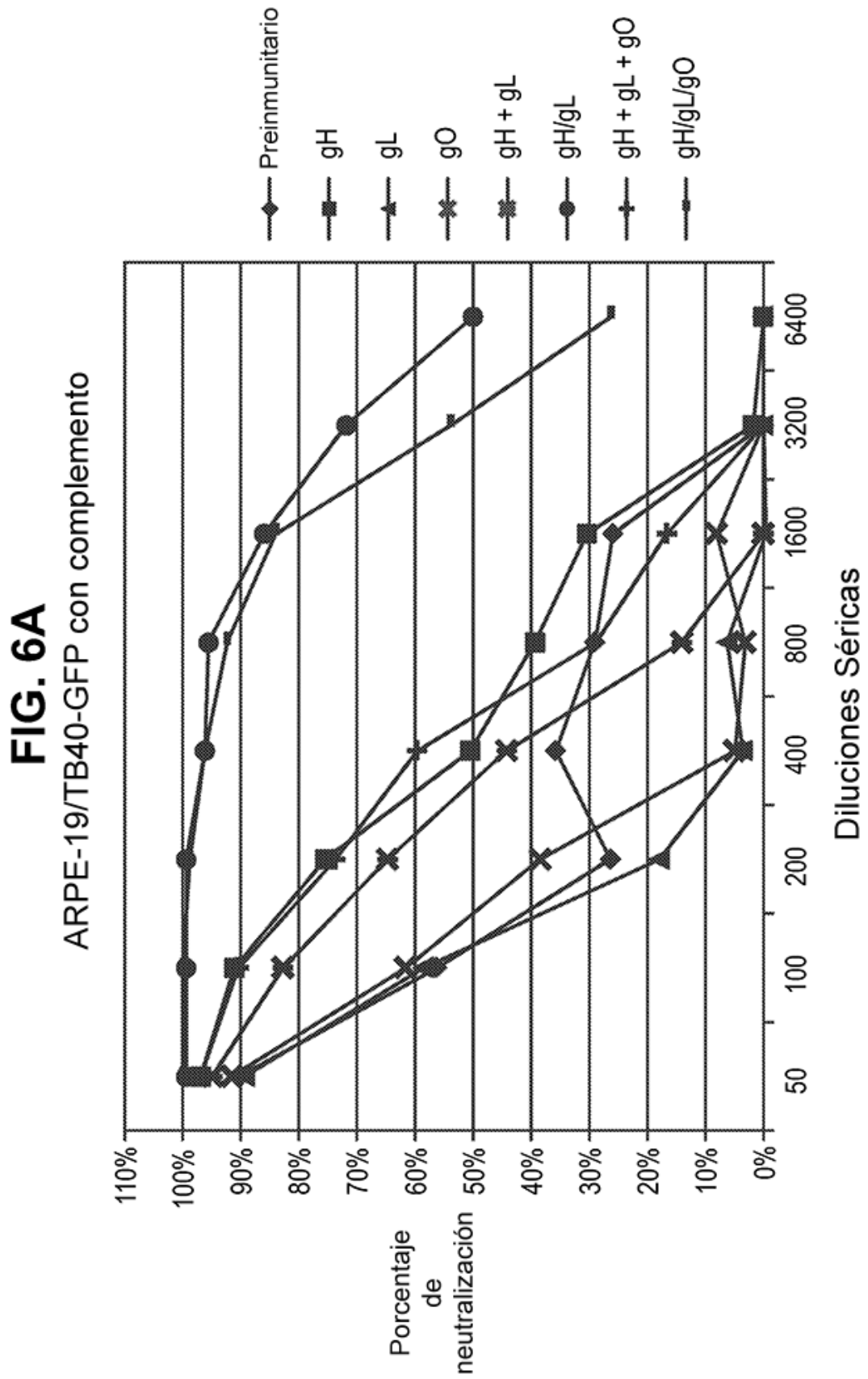
**FIG. 5A**



**FIG. 5C**  
**Células infectadas con BHKV con alfavirus**  
**IP: mlgG o  $\alpha$ -gH de ratón**  
**IB:  $\alpha$ -gH de conejo +  $\alpha$ -gL de conejo**







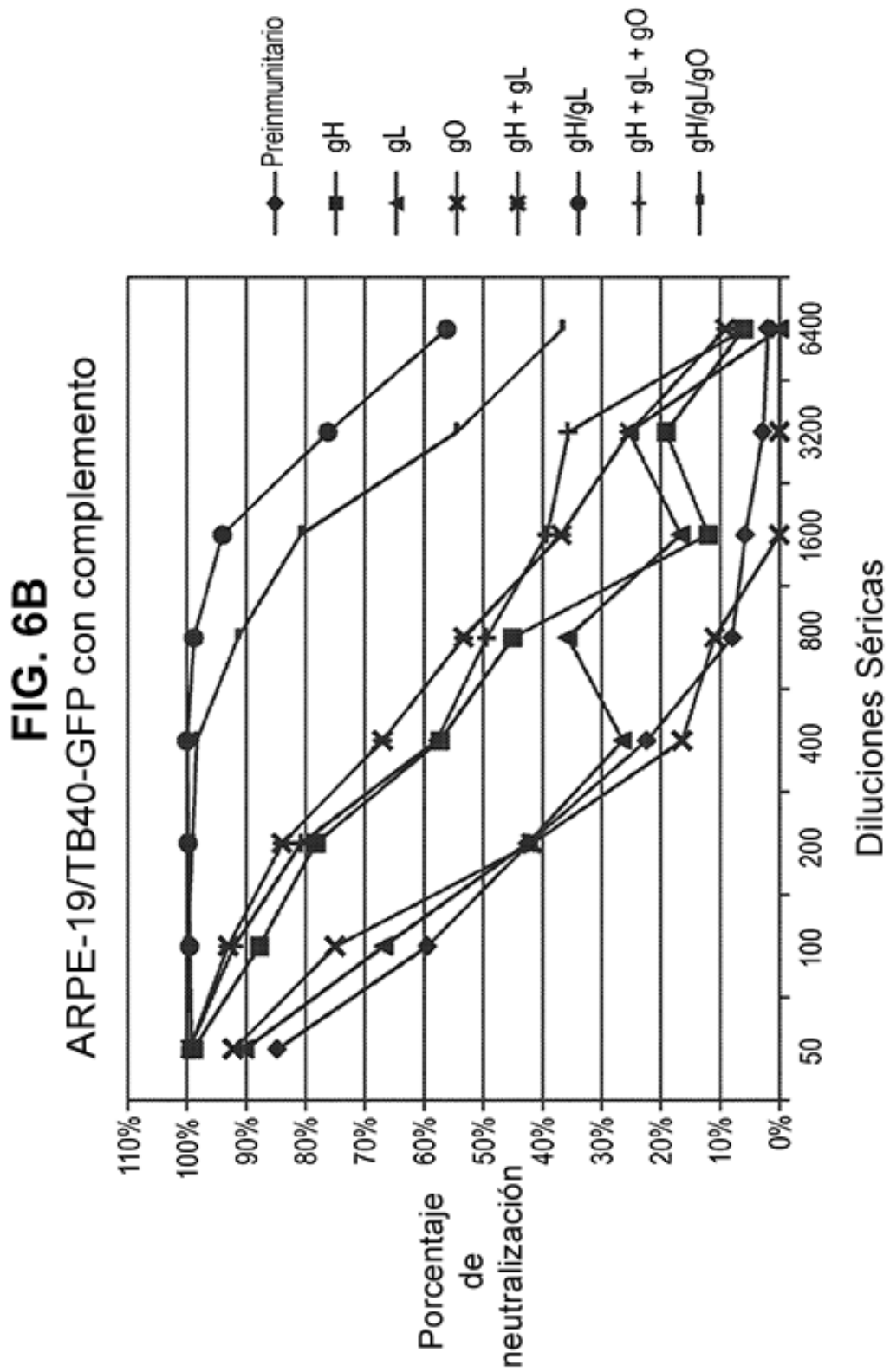
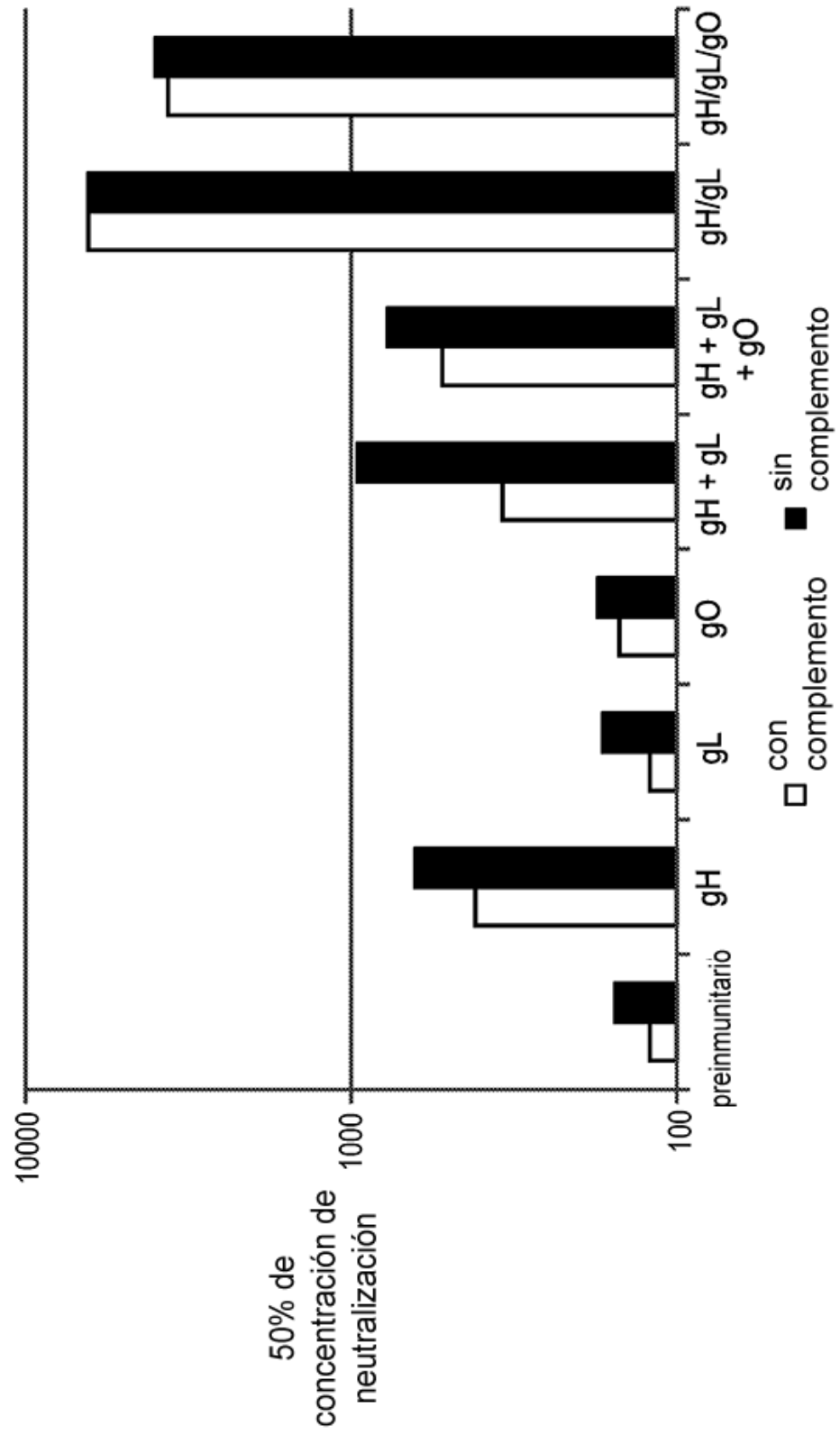
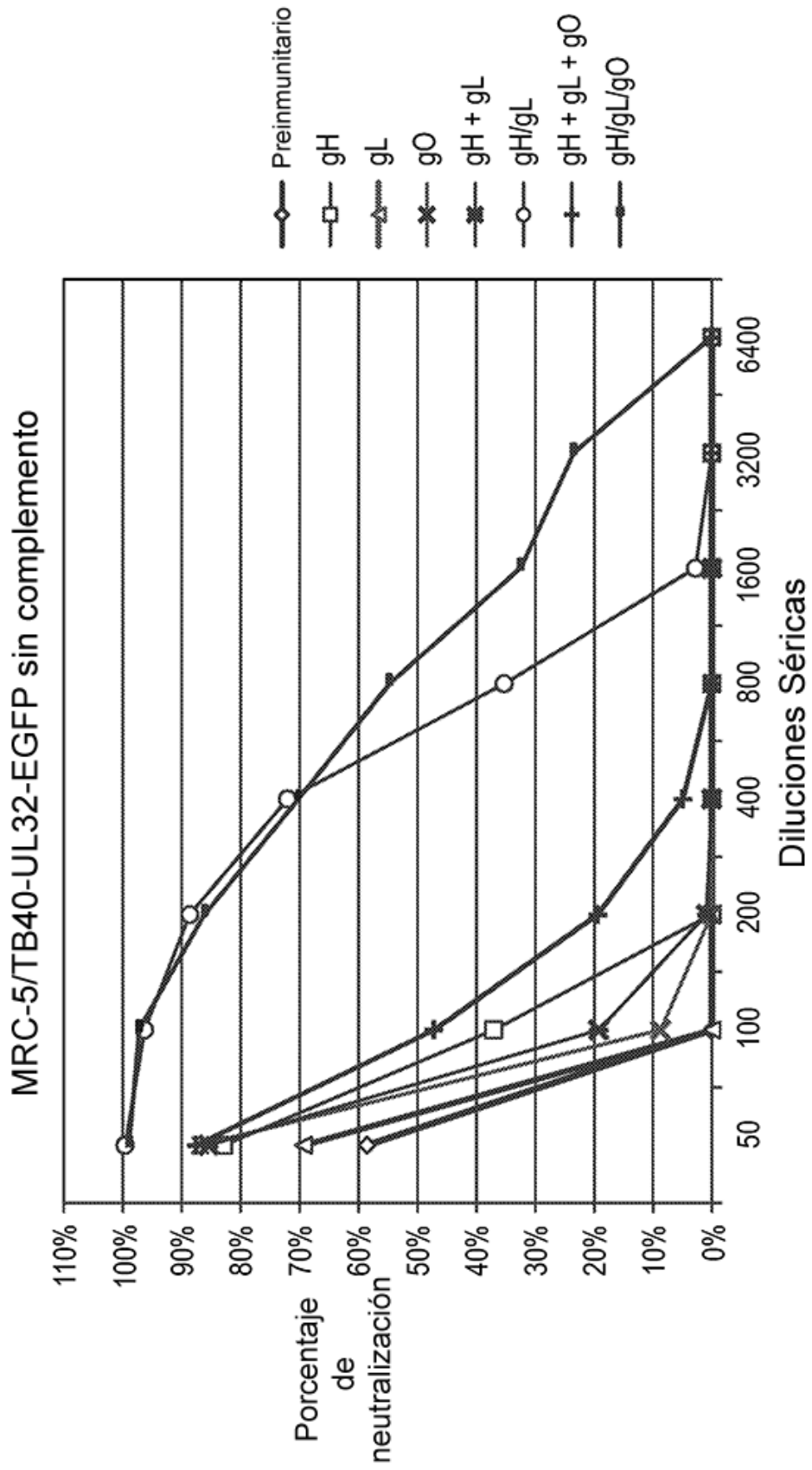


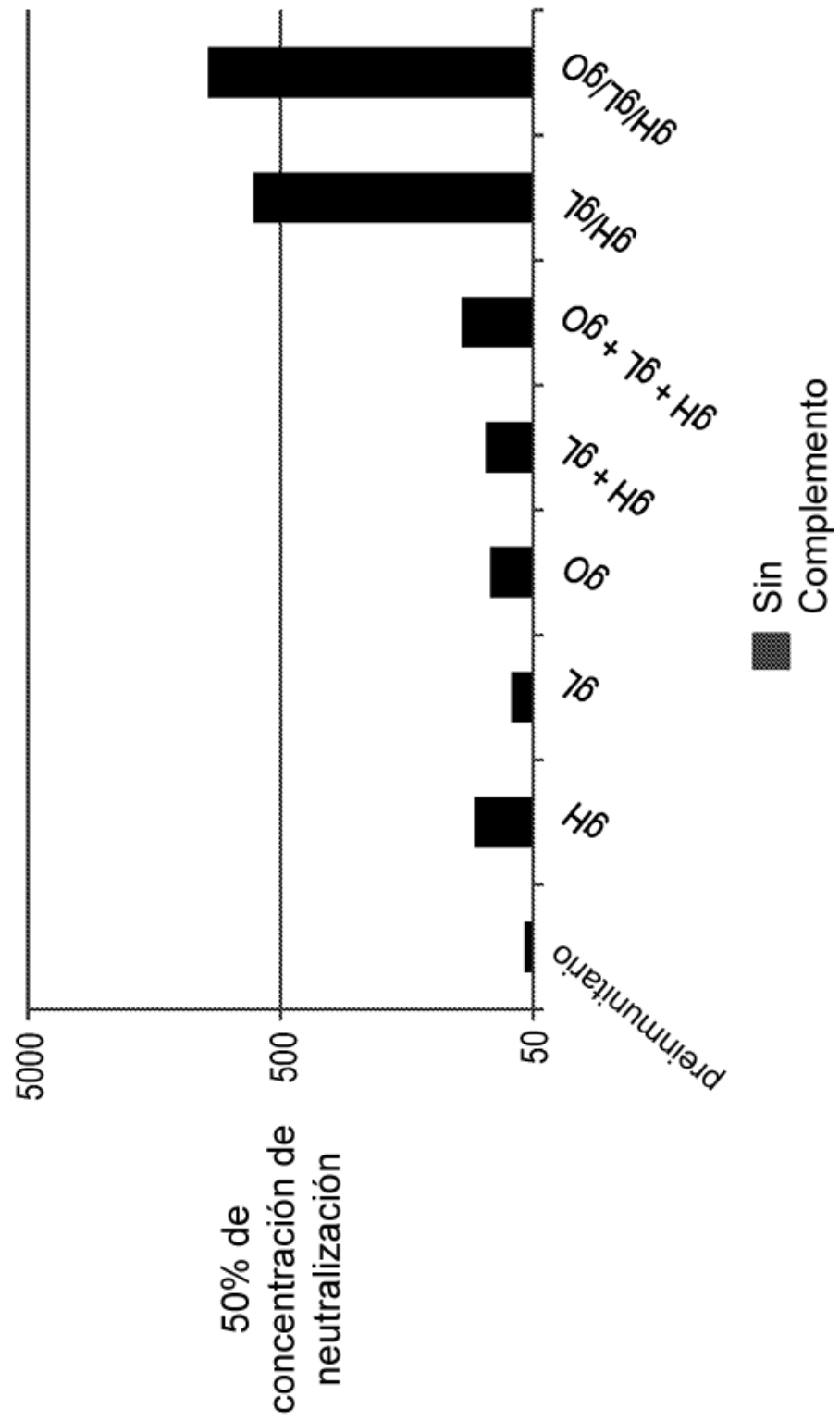
FIG. 6C



**FIG. 7A**

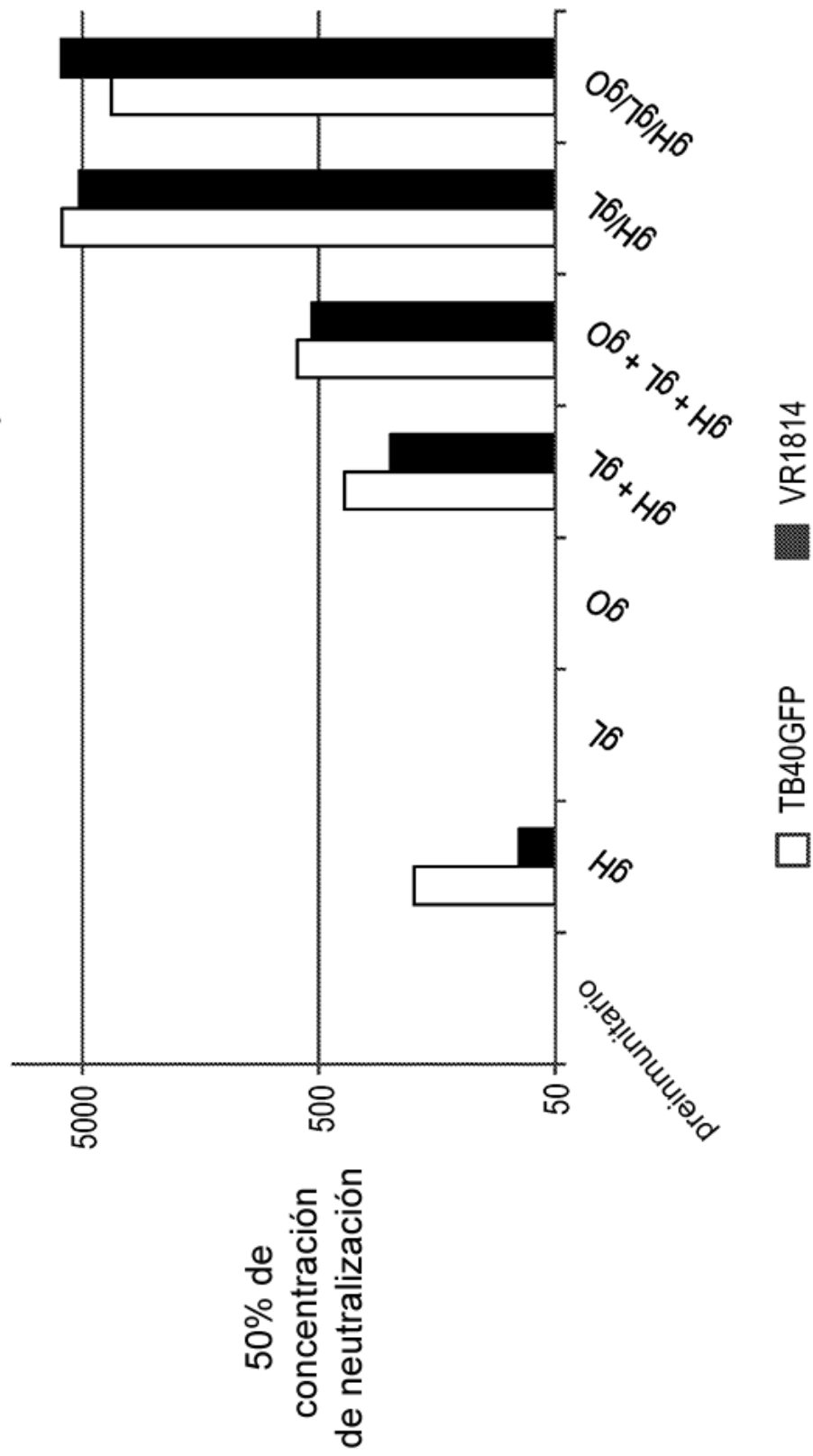


**FIG. 7B**

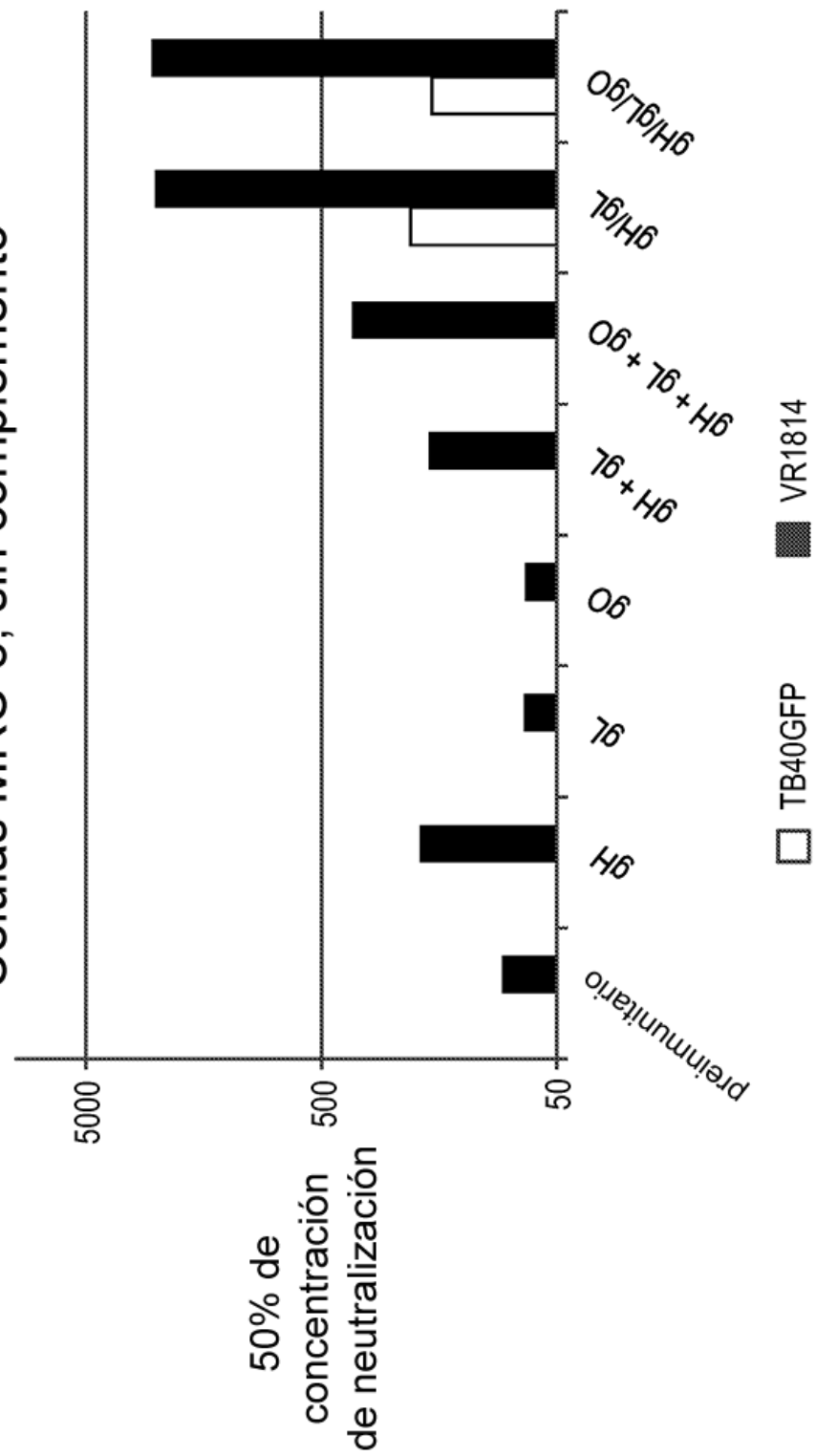


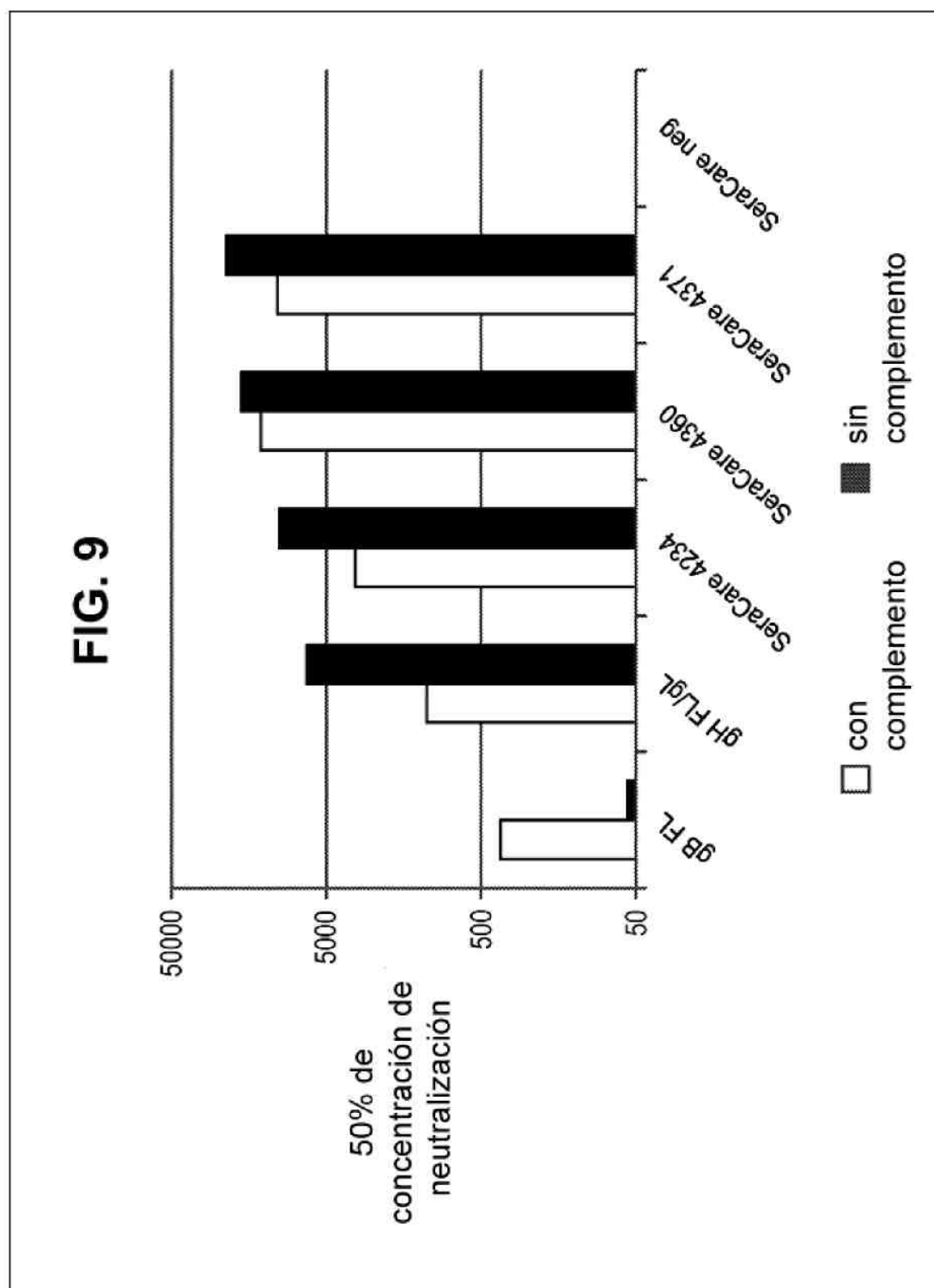
**FIG. 8A**

Células ARPE-19, sin complemento

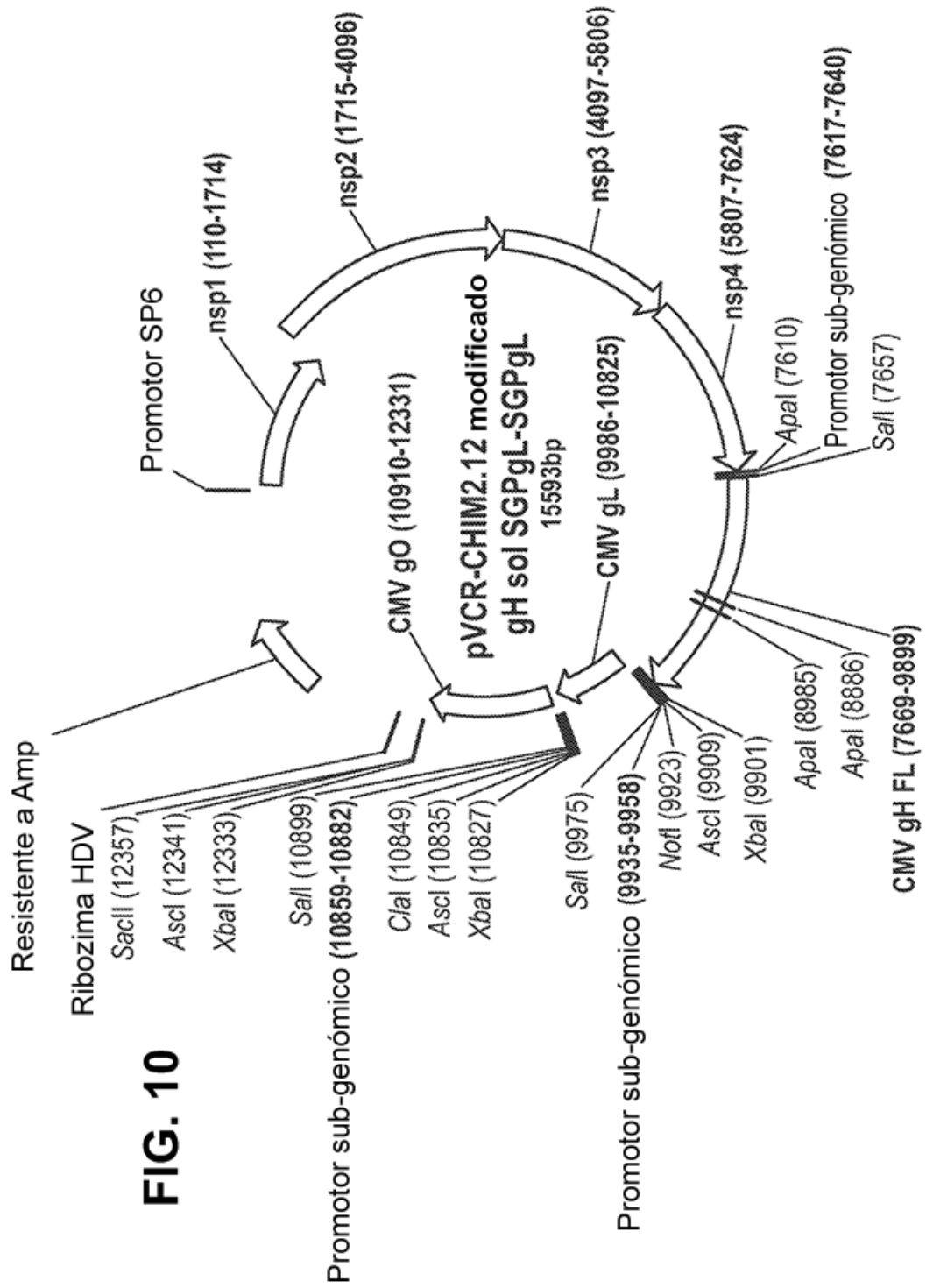


**FIG. 8B**  
Células MRC-5, sin complemento

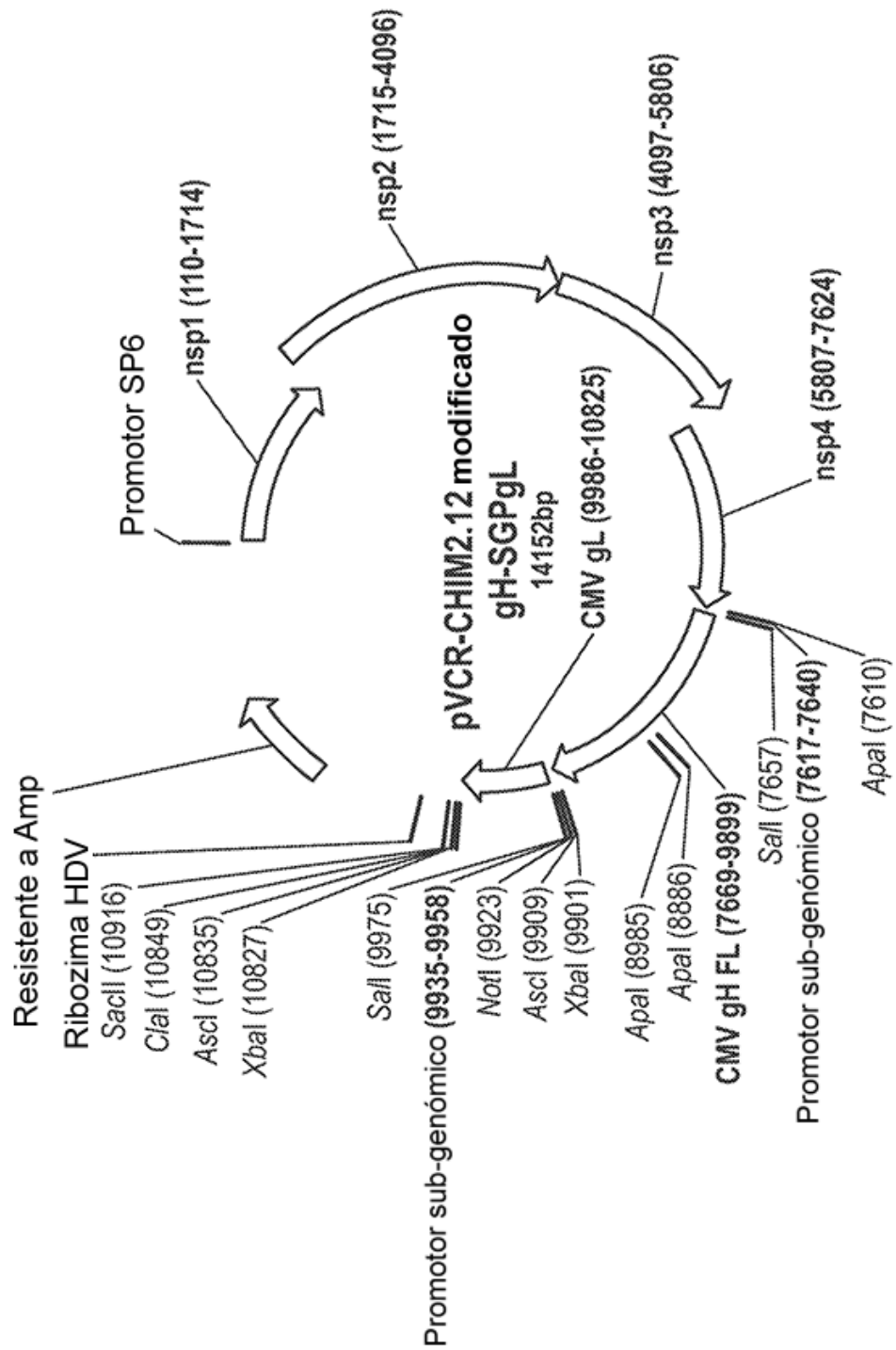




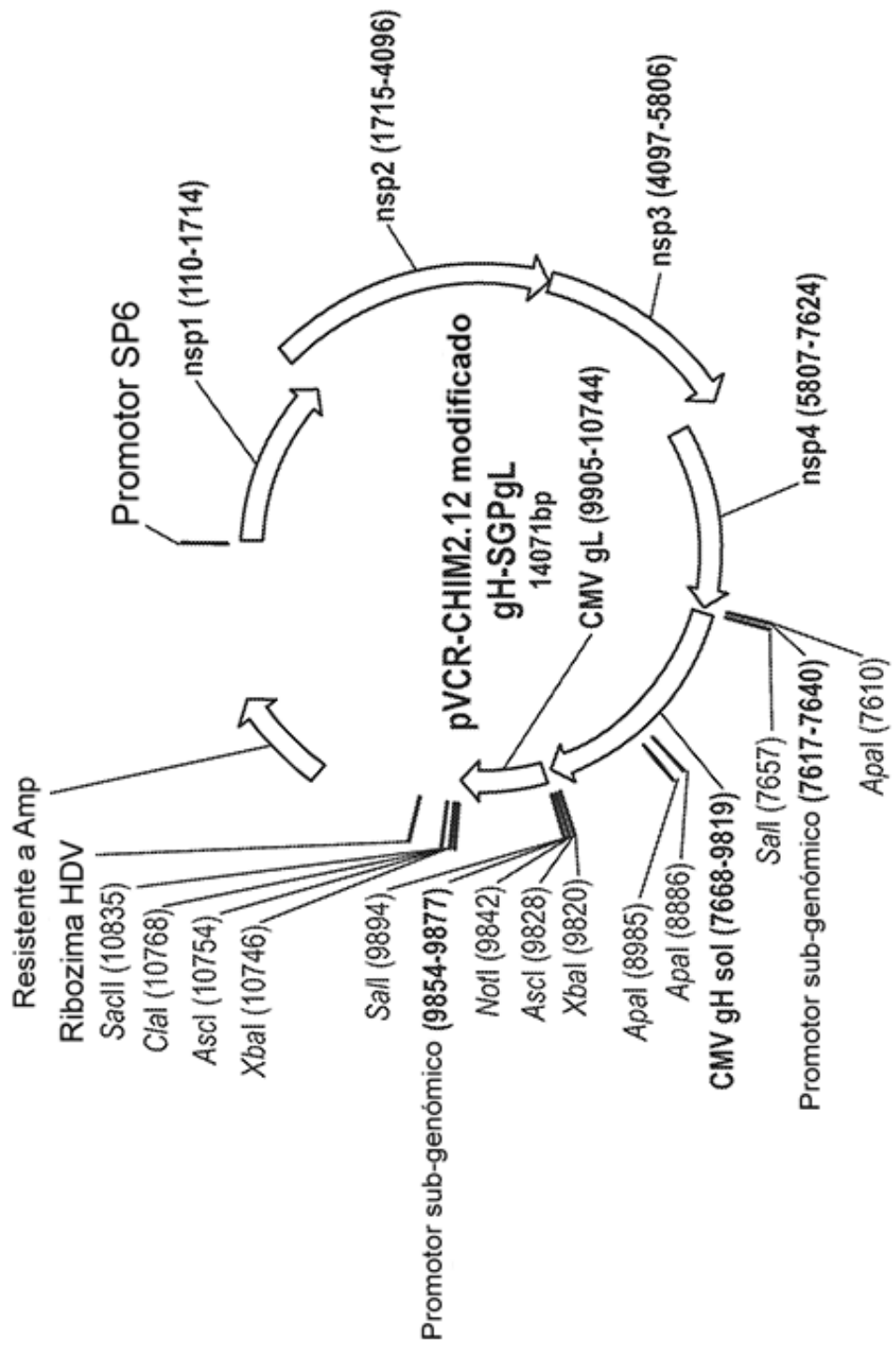




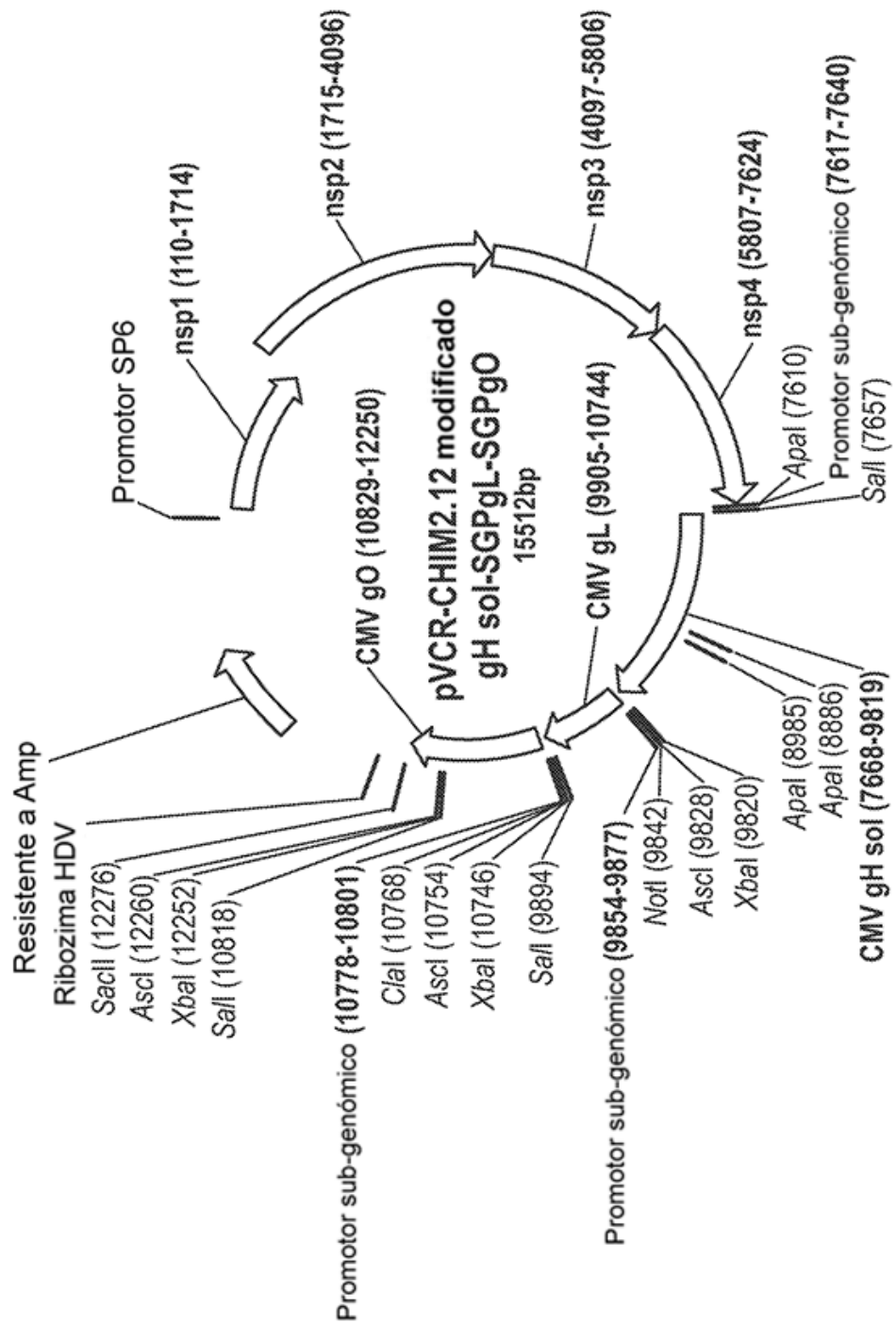
**FIG. 11**



**FIG. 12**



**FIG. 13**



ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTC  
 ACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGC  
 AGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATGCCAGAGCGT  
 TTTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCC  
 TTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCGCGAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTA  
 TCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGC  
 TGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGC  
 TCGCCCGCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCCACGACG  
 ACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTG  
 ACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGA  
 TAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCAT  
 ACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAGGCCTATGCA  
 GCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGCTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATT  
 TGAAACCATCCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGA  
 GGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGCCGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAA  
 ATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTCGTTAAAGAA  
 TAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACC  
 GCGAGGGATTCTTGCTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTT  
 TTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAGCTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGG  
 CAACAGATGTCAAGTGCAGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTGGGCTCAACCAGCGTA  
 TAGTCGTCAACGGTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGC  
 CCGTAGTGGCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAG  
 ATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTTGTTGGGCTT  
 TTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGGATACCCAAACCATCATCA  
 AAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCTGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG  
 AGATCGGGCTGAGAACAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCAC  
 CTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGG  
 AGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTG  
 AGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCGGCT  
 CAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGA  
 TCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGCGAGGCTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTT  
 GCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAGTGA

FIG 14A

TAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAGTAG  
 TGGTGCCAGAGGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAAGTG  
 CCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACAGGTACCTGCACCATATTGCCA  
 CACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACCTGTCAAGCCCAGCG  
 AGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAGAAC  
 TAGTCACTGGGCTAGGGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAATTCTG  
 CCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTCCTTACCAAGTACCAACCATAGGGG  
 TGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTTAAAGCGCAGTCACCAAAA  
 AAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACCTGTGCAGAAATTATAAGGGACGTCA  
 AGAAAATGAAAGGGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGAATG  
 GATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATATTGACGAAGCTTTTGCTTGTCATGCAG  
 GTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGCTCTGCGGGG  
 ATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCAATTTTAACCACG  
 AGATTTGCACACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTGTGA  
 CTTTCGGTCGTCTCAACCTTGTTTTACGACAAAAAATGAGAACGACGAATCCGAAAG  
 AGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGCAGGACGATCTCA  
 TTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCAACG  
 AAATAATGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCGTTT  
 GGTACAAGGTGAATGAAAATCCTCTGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACGTCC  
 TACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAGCCGGCGACCCATGGA  
 TAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGTGGC  
 AAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCCTACCGACG  
 TCTTCCAGAATAAGGCAAACGTGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGAAGA  
 CCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTGTGGATTATTTTGAAACGG  
 ACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTGGAC  
 TCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGAATA  
 ATCACTGGGATAACTCCCCGTGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGGTCC  
 GTCAGTCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGGCAGTTGCCACTGGAAGAGTCT  
 ATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTACCTG  
 TAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCTCCACCATAATGAACACCCACAGAGTG  
 ACTTTTCTTCATTCTGTCAGCAAATTGAAGGGCAGAACTGTCCTGGTGGTCGGGGAAA  
 AGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACTGGT

FIG. 14B

TGTCAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAGGTG  
 ATGTGCCCAAATATGACATAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACCATC  
 ACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAGCTT  
 GTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGTCAGCATAGGTTATGGTTACGCTGACA  
 GGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGGTAT  
 GCAAACCGAAATCCTCACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCAATTGGGTACG  
 ATCGCAAGGCCCCGTACGCACAATCCTTACAAGCTTTCATCAACCTTGACCAACATTT  
 ATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGGTGCGAG  
 GGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAGGAC  
 AACCTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCCCGGAAAGCTTCGATT  
 TACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATATCA  
 TTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTGACAAACAGT  
 TGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGTCAG  
 TAGCGATTCCACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAACCC  
 AATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTTTAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCATAT  
 ACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAGAAG  
 CAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAGAGC  
 TGGTGAGGGTGTCATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAAGCG  
 ATGGCAAAACCTTTCTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGGATA  
 TAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCAATGAGCAGGTATGCA  
 TGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTGCAAAATGCCCCGTGCAAGAGT  
 CGGAAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGACTC  
 CAGAAAGAGTACAGCGCCTAAAAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCTCAT  
 CCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGAAGATCCAATGCTCCCAGC  
 CTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCTGCGTATATTCATCCAAGGAAGTATCTCGTGG  
 AAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAGAGG  
 GGACACCTGAACAACCACCACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGCCTG  
 AGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGCTGTGTCAGATGGCC  
 CGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTACGGGGCCGCCCTCTGTATCTA  
 GCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCATAC  
 TTGACACCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCAGCGGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACT  
 CTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGGCGC

FIG. 14C

GACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTTCAGGAACCCTCCACATCCCGCTCCGCGCA  
 CAAGAACACCGTCACTTGACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTTCCA  
 CCCC GCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCCCGT  
 CACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAGGCG  
 TAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCGTAGCACACAACAATGAC  
 GGTGTGATGCGGGTGATACATCTTTTCCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTCACAAC  
 AAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAGTGGTGTGGAGAGGACCGAATTGG  
 AGATTTCTGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAATTACTACGCAAGAAAT  
 TACAGTTAAATCCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGGAGA  
 ACATGAAAGCCATAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGAAGG  
 CAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCCTGCATCCTGTTCTTTGTATTTCATCTA  
 GTGTGAACCGTGCCTTTTCAGCCCCAAGGTGCGCAGTGGAAGCCTGTAACGCCATGT  
 TGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCCAGAGTACGATGCCT  
 ATTTGGACATGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGGCCCTG  
 CAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTTGGAACCCACAATACGATCGG  
 CAGTGCCCTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAGCTGCCACAAAAA  
 GAAATTGCAATGTACGCAAATGAGAGAATTGCCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCTTTA  
 ATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTAAAG  
 AAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTAAAG  
 GACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTTGCGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCAGGACA  
 TACCAATGGACAGGTTTGTAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGACTCCAGGAA  
 CAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGCTAG  
 CAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGGTCC  
 TGCTTCCGAACATTTCATACACTGTTTGATATGTGCGCTGAAGACTTTGACGCTATTA  
 TAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCGTTTTG  
 ATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACTTAG  
 GTGTGGACGCAGAGCTGTTGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCGGCGAAATTCATCAA  
 TACATTTGCCCACTAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAATGT  
 TCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGTTGA  
 GAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTCATTGGAGATGACAATATCGTGA  
 AAGGAGTCAAAATCGGACAAATTAATGGCAGACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGG  
 AAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCGAGA

FIG. 14D



AAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAGCGT  
 GCCGTGTGGCAGACCCCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAGCAG  
 ACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCTGGA  
 ACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAACCG  
 TAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAATCAT  
 TCAGCTACCTGAGAGGGGGCCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGA  
 CATAGTCTAGTCGACGCCACCATGAGGCCTGGCCTGCCCTCCTACCTGATCATCTG  
GCCGTGTGCCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCCGTGAGC  
GAGCCCCCTGGACAAGGCTTTCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATCCGG  
TTTCTGCGGGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGCACC  
GTCGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTTTTTCCAGAGCTACAACCAGTACTAC  
GTGTTCCACATGCCCAGATGCCTGTTTGCCGGCCCTCTGGCCGAGCAGTTCCTGAAC  
CAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTACGCC  
CTGGTGTCCAAGGACCTGGCCAGCTACCGGTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCTCAG  
GATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGTGCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATCCCC  
CACGTGTGGATGCCTCCCCAGACCACCCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACCACC  
TCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACCAGACCTGCATCCTGTTGACGGCCACGAC  
CTGCTGTTTAGCACCGTGACCCCTGCCTGCACCAGGGCTTCTACCTGATCGACGAG  
CTGAGATACGTGAAGATCACCTGACCGAGGATTTCTTCGTGGTCAACGTGTCCATC  
GACGACGACACCCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCCAGAGTGCTGTTCAAG  
GCCCCCTACCAGCGGGACAACCTTCATCCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTGCTG  
GTGCTGGTCAAGAAGGACCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCCGACTTC  
CTGGACGCCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAACAGC  
TTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTCGATCGG  
CGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCCTATGCCCTCGCCCTGTTGCGCGCTGCCAGACAG  
GAAGAGGCTGGCGCCAGGTGTCAGTGCCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCCCTG  
CTGCAGATCCAGGAATTCATGATCACCTGCCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACCACC  
CTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAGGGCCCTGTGGACCCCAAC  
CAGATCACCGACATACAAGCCTCGTGCGGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAGAAC  
CAGCAGCACCTGATCCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTGAAG  
CTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTTCTGAGCGCCTTCGCCAGGCAGGAAGTGTAC  
CTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTGGTG

FIG. 14D

CATACCACCGAGCGGCGGGAGATCTTCATCGTGAGACAGGCCTGTGTAGCCTGGCC  
GAGCTGTCCCCTTTACCCAGCTGCTGGCCACCCCTCACCACGAGTACCTGAGCGAC  
CTGTACACCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCACAGCCTGGAACGGCTGACC  
AGACTGTTCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATCCTG  
TCCACCATGCAGCCCAGCACCCCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCTGCCCCTG  
GGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTGTCCGAGCACGTGTCTACATCGTGACCAAT  
CAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTCGTGGGCCAGAGC  
CTGATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCAGCTGACCCGGAACATGCAC  
ACCACACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAACCTGCGCTTTCTGT  
CAGTCTGCCCTGCTGGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTACATG  
CACGACAGCGACGACGTGCTGTTGCGCCCTGGACCCCTACAACGAGGTGGTGGTGTCC  
AGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGCTGGAAGTGACC  
GACGTGGTGGTGGACGCCACCGACAGCAGACTGCTGATGATGAGCGTGTACGCCCTG  
AGCGCCATCATCGGCATCTACCTGCTGTACCGGATGCTGAAAACCTGCTGATAATCT  
AGACGGCGCGCCACCCAGCGGCCGCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGAC  
TACGACATAGTCTAGTCGACGCCACCATGTGCGAGAAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCT  
TCAGCCCTGGACCCGTGATCCTGCTGTGGTGTGCTGCCTGCTGCTGCCTATCGTGTCT  
CTGCCGCCGTGTCTGTGGCCCTACAGCCGCCGAGAAGGTGCCAGCCGAGTGCCCCG  
AGCTGACCAGAAGATGCCTGCTGGGCGAGGTGTTGAGGGCGACAAGTACGAGAGCT  
GGCTGCGGCCCTGGTCAACGTGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCC  
GGTACAGACCCGTGACCCCGAGGCCGCCAATAGCGTGCTGCTGGACGAGGCCTTCC  
TGGATACCTGGCCCTGCTGTACAACAACCCCGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGACCC  
TGCTGTCCAGCGACACCGCCCCCAGATGGATGACCGTGATGCGGGGCTACAGCGAGT  
GTGGAGATGGCAGCCCTGCCGTGTACACCTGCGTGGACGACCTGTGCAGAGGCTACG  
ACCTGACCAGACTGAGCTACGGCCGGTCCATCTTCACAGAGCACGTGCTGGGCTTCG  
AGCTGGTGCCCCCAGCCTGTTCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCA  
GAACCAACAGAGCCGTGCGGCTGCCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCA  
CACTGTTCTACGGCCTGTACAACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCTCCGGCACCAGCTGG  
ATCCCCCCTGCTGAGACACCTGGACAAGTACTACGCCGGCCTGCCCCAGAGCTGA  
AGCAGACCAGAGTGAACCTGCCCGCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACG  
CCAGATGATAATCTAGACGGCGCGCCACCCACCTGCAGGATACAGCAGCAATTGGC  
AAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCA

FIG. 14E

TGCCGCCTTAAAATTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTT  
 TTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGG  
 CATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTC  
 GGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATA  
 TGGCTCATAACACCCCTTGTATTACTGTTTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCAT  
 GATGATATATTTTTATCTTGTGCAATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACAACGTGG  
 CTTTGTGTAATAAATCGAACTTTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATCTTCCC  
 GACAACGCAGACCGTTCCGTGGCAAAGCAAAAGTTCAAAATCACCAACTGGTCCACC  
 TACAACAAAGCTCTCATCAACCGTGGCTCCCTCACTTTCTGGCTGGATGATGGGGCG  
 ATTCAGGCCTGGTATGAGTCAGCAACACCTTCTTCACGAGGCAGACCTCAGCGCTAG  
 CGGAGTGTATACTGGCTTACTATGTTGGCACTGATGAGGGTGTCAGTGAAGTGCTTC  
 ATGTGGCAGGAGAAAAAGGCTGCACCGGTGCGTCAGCAGAAATATGTGATACAGGAT  
 ATATTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTACGCTCGGTGCTTCGACTGCGGCGAGC  
 GGAAATGGCTTACGAACGGGGCGGAGATTTCTGGAAGATGCCAGGAAGATACTTAA  
 CAGGGAAGTGAGAGGGCCGCGCAAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGAC  
 AAGCATCACGAAATCTGACGCTCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA  
 AGATACCAGGCGTTTTCCCTGGCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCTGCTTTC  
 GGTTTACCGGTGTCATTCCGCTGTTATGGCCGCGTTTGTCTATTCCACGCCTGACA  
 CTCAGTTCCGGGTAGGCAGTTCGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCCCGTT  
 CAGTCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAAGA  
 CATGCAAAAGCACCCTGGCAGCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTT  
 GAAGTCATGCGCCGGTTAAGGCTAAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCC  
 TCCAAGCCAGTTACCTCGGTTCAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCTTCGAAAAACC  
 GCCCTGCAAGGCGGTTTTTTCGTTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACG  
 ATCTCAAGAAGATCATCTTATTAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACG  
 TTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAA  
 TTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAG  
 TTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTTCATC  
 CATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATC  
 TGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATC  
 AGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATC  
 CGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGA

FIG. 14F

AGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTGC  
 AGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTACAGCTCCGGTTCCCA  
 ACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTT  
 CGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTAT  
 GGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGAC  
 TGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTC  
 TTGCCCGGCGTCAACACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCT  
 CATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG  
 ATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTT  
 CACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAAT  
 AAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAG  
 CATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAA  
 TAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTGTCGAG  
 ACGCGTAATACGACTCACTATAG

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

FIG. 14G.

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTC  
 ACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCATTCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGC  
 AGTTTGAGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATGCCAGAGCGT  
 TTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCC  
 TTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTA  
 TCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGC  
 TGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGC  
 TCGCCGCCGTCATGAGCGACCCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCCACGACG  
 ACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGCAAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTG  
 ACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCTACTGGA  
 TAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCAT  
 ACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAGGCCTATGCA  
 GCTCTGACGTTATGGAGCGGTACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATT  
 TGAAACCATCCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGA  
 GGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGCCGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAA  
 ATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTCGTTAAAGAA  
 TAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACC  
 GCGAGGGATTCTTGCTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTT  
 TTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAGCTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGG  
 CAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAACTGCTGGTTGGGCTCAACCAGCGTA  
 TAGTCGTCAACGGTTCGACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGC  
 CCGTAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAG  
 ATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTT  
 TTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGGATACCCAAACCATCATCA  
 AAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTCTGTGCTGCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG  
 AGATCGGGCTGAGAACAAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCAC  
 CTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGG  
 AGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTG  
 AGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCGGCT  
 CAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGA  
 TCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGCAGG

FIG. 15A

CTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAG  
 TGATAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATACCATGGTAAAG  
 TAGTGGTGCCAGAGGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAA  
 GTGCCACCATTGTGTACAACGAACGTGAGTTTCGTAAACAGGTACCTGCACCATATTG  
 CCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTCAAGCCCA  
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAG  
 AACTAGTCACTGGGCTAGGGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAAT  
 TCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTCCTTACCAAGTACCAACCATAG  
 GGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCACCA  
 AAAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACTGTGCAGAAATTATAAGGGACG  
 TCAAGAAAATGAAAGGGCTGGACGTCAATGCCAGAAGTGTGGACTCAGTGCTCTTGA  
 ATGGATGCAAACACCCCGTAGAGACCCTGTATATTGACGAAGCTTTTGCTTGTTCATG  
 CAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGCTCTGCG  
 GGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTTTAACATGATGTGCCTGAAAGTGCAATTTTAACC  
 ACGAGATTTGCACACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTG  
 TGAATTCGGTTCGTCTCAACCTTGTTTTACGACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGA  
 AAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGCAGGACGATC  
 TCATTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCA  
 ACGAAATAATGACGGCAGTGCCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCG  
 TTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTCTGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACG  
 TCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAAAACACTAGCCGGCGACCCAT  
 GGATAAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGT  
 GGCAAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCG  
 ACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACGTGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGA  
 AGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTGTGGATTATTTTGAAA  
 CGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTG  
 GACTCGATCTGGACTCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGA  
 ATAATCACTGGGATAACTCCCCGTGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGG  
 TCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGGCAGTTGCCACTGGAAGAG  
 TCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC  
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCTCCACCATAATGAACACCCACAGA  
 GTGACTTTTCTTCATTTCGTGAGCAAAATTGAAGG

FIG. 15B

GCAGAACTGTCCTGGTGGTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACT  
 GGTGTGTCAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAG  
 GTGATGTGCCCAAATATGACATAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACC  
 ATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAG  
 CTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG  
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGG  
 TATGCAAACCGAAATCCTCACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCATTGGGT  
 ACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGCTTTCATCAACCTTGACCAACA  
 TTTATACAGGTTCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGGTGC  
 GAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAG  
 GACAACCTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCCTCGGAAAGCTTCG  
 ATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATA  
 TCATTTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTGACAAAC  
 AGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGT  
 CAGTAGCGATTCCACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAA  
 CCCAATCATTGAACCATTGTGCTGACAGCTTTAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCA  
 TATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAG  
 AAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAG  
 AGCTGGTGAGGGTGATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAA  
 GCGATGGCAAAACTTTCTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGG  
 ATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCAATGAGCAGGTAT  
 GCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTCGAAATGCCCCGTGCAAG  
 AGTCGGAAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGA  
 CTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAAAAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCT  
 CATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGAAGATCCAATGCTCCC  
 AGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCTGCGTATATTCATCCAAGGAAGTATCTCG  
 TGGAACACCACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAG  
 AGGGGACACCTGAACAACCACCACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGC  
 CTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGCTGTGAGATG  
 GCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCCGCCCTCTGTAT  
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCA  
 TACTTGACACCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCA

FIG. 15C

GCGGGGCAACGT CAGCCGAGACTA ACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGG  
 CGCGACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATT CAGGAACCCTCCACATCCCGCTCCGC  
 GCACAAGAACACCGTCACTTGCAACCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTT  
 CCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCC  
 CGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG  
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCTGTAGCACACAACAAT  
 GACGGTTTGATGCGGGTGCATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTAC  
 AACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAGTGGTGTGGAGAGGACCGAAT  
 TGGAGATTTCTGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGATTACTACGCAAGA  
 AATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGG  
 AGAACATGAAAGCCATAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTGA  
 AGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCCCTGCATCCTGTTCTTTGTATTTCAT  
 CTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTCGCAGTGGAAGCCTGTAACGCCA  
 GTTTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCAGAGTACGATG  
 CCTATTTGGACATGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGCC  
 CTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTTGGAACCCACAATACGAT  
 CGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCCTGGCAGCTGCCACAA  
 AAAGAAATTGCAATGTCACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCT  
 TTAATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTA  
 AAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTAA  
 AAGGACCAAAAAGCTGCTGCTCTTTTTCGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCAGG  
 ACATACCAATGGACAGGTTTGTAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGAAGTCCAG  
 GAACAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGC  
 TAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGG  
 TCCTGCTTCCGAACATTACATACACTGTTTGATATGTCGGCTGAAGACTTTGACGCTA  
 TTATAGCCGAGCACTTCCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAACTGACATCGCGTCGT  
 TTGATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGGTTAATGATTCTGGAAGACT  
 TAGGTGTGGACGCAGAGCTGTTGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCGGCGAAATTTTCAT  
 CAATACATTTGCCCACTAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAA  
 TGTTCCTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT  
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTTCATTGGAGATGACAATATCG  
 TGAAAGGAGTCAAATCGGACAAATTAATGGCAG

FIG. 15D



ACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCG  
 AGAAAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAG  
 CGTGCCGTGTGGCAGACCCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAG  
 CAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCT  
 GGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA  
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAAT  
 CATTAGCTACCTGAGAGGGGGCCCCATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTA  
 CGACATAGTCTAGTCGACGCCACCATGAGGCCTGGCCTGCCCTCCTACCTGATCATC  
 CTGGCCGTGTGCCTGTTTCAGCCACCTGCTGTCCAGCAGATACGGCGCCGAGGCCGTG  
 AGCGAGCCCCTGGACAAGGCTTTCCACCTGCTGCTGAACACCTACGGCAGACCCATC  
 CGGTTTCTGCGGGAGAACACCACCCAGTGCACCTACAACAGCAGCCTGCGGAACAGC  
 ACCGTCGTGAGAGAGAACGCCATCAGCTTCAACTTTTTCCAGAGCTACAACAGTAC  
 TACGTGTTCCACATGCCCAGATGCCTGTTTGCCGGCCCCTCTGGCCGAGCAGTTCCTG  
 AACCAGGTGGACCTGACCGAGACACTGGAAAGATACCAGCAGCGGCTGAATACCTAC  
 GCCCTGGTGTCCAAGGACCTGGCCAGCTACCGGTCTTTAGCCAGCAGCTCAAGGCT  
 CAGGATAGCCTCGGCGAGCAGCCTACCACCGTGCCCCCTCCCATCGACCTGAGCATC  
 CCCCACGTGTGGATGCCTCCCCAGACCACCCCTCACGGCTGGACCGAGAGCCACACC  
 ACCTCCGGCCTGCACAGACCCCACTTCAACCAGACCTGCATCCTGTTTCGACGGCCAC  
 GACCTGCTGTTTTAGCACCGTGACCCCTGCCTGCACCAGGGCTTCTACCTGATCGAC  
 GAGCTGAGATACGTGAAGATCACCTGACCGAGGATTTCTTCGTGGTCACCGTGTCC  
 ATCGACGACGACACCCCCATGCTGCTGATCTTCGGCCACCTGCCAGAGTGCTGTTC  
 AAGGCCCCCTACCAGCGGGACAACCTTCATCCTGCGGCAGACCGAGAAGCACGAGCTG  
 CTGGTGTGGTCAAGAAGGACCAGCTGAACCGGCACTCCTACCTGAAGGACCCCGAC  
 TTCCTGGACGCCGCCCTGGACTTCAACTACCTGGACCTGAGCGCCCTGCTGAGAAAC  
 AGCTTCCACAGATACGCCGTGGACGTGCTGAAGTCCGGACGGTGCCAGATGCTCGAT  
 CGGCGGACCGTGGAGATGGCCTTCGCCTATGCCCTCGCCCTGTTTCGCCGTGCCAGA  
 CAGGAAGAGGCTGGCGCCCAGGTGTCAGTGCCAGAGCCCTGGATAGACAGGCCGCC  
 CTGCTGCAGATCCAGGAATTCATGATCACCTGCCTGAGCCAGACCCCCCTAGAACC  
 ACCCTGCTGCTGTACCCACAGCCGTGGATCTGGCCAAGAGGGCCCTGTGGACCCCC  
 AACCAGATCACCGACATCACAAGCCTCGTGCGGCTCGTGTACATCCTGAGCAAGCAG  
 AACCAGCAGCACCTGATCCCCAGTGGGCCCTGAGACAGATCGCCGACTTCGCCCTG  
 AAGCTGCACAAGACCCATCTGGCCAGCTTTCTG

FIG. 15E

AGCGCCTTCGCCAGGCAGGAACTGTACCTGATGGGCAGCCTGGTCCACAGCATGCTG  
GTGCATACCACCGAGCGGCGGGAGATCTTCATCGTGGAGACAGGCCTGTGTAGCCTG  
GCCGAGCTGTCCCACTTTACCCAGCTGCTGGCCCCACCCTCACCACGAGTACCTGAGC  
GACCTGTACACCCCCCTGCAGCAGCAGCGGCAGACGGGACCACAGCCTGGAACGGCTG  
ACCAGACTGTTCCCCGATGCCACCGTGCCTGCTACAGTGCCTGCCGCCCTGTCCATC  
CTGTCCACCATGCAGCCCAGCACCCCTGGAAACCTTCCCCGACCTGTTCTGCCTGCCC  
CTGGGCGAGAGCTTTAGCGCCCTGACCGTGTCCGAGCACGTGTCCTACATCGTGACC  
AATCAGTACCTGATCAAGGGCATCAGCTACCCCGTGTCCACCACAGTCGTGGGCCAG  
AGCCTGATCATCACCCAGACCGACAGCCAGACCAAGTGCAGCTGACCCGGAACATG  
CACACCACACACAGCATCACCGTGGCCCTGAACATCAGCCTGGAAAATGCGCTTTC  
TGTCAGTCTGCCCTGCTGGAATACGACGATACCCAGGGCGTGATCAACATCATGTAC  
ATGCACGACAGCGACGACGTGCTGTTTCGCCCTGGACCCCTACAACGAGGTGGTGGTG  
TCCAGCCCCCGGACCCACTACCTGATGCTGCTGAAGAACGGCACCGTGCTGGAAGTG  
ACCGACGTGGTGGTGGACGCCACCGACTGATAATCTAGACGGCGCGCCACCCAGCG  
GCCGCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCGACG  
CCACCATGTGCAGAAGGCCCGACTGCGGCTTCAGCTTCAGCCCTGGACCCGTGATCC  
TGCTGTGGTGCTGCCTGCTGCTGCCTATCGTGTCTCTGCCGCCGTGTCTGTGGCCC  
CTACAGCCGCCGAGAAGGTGCCAGCCGAGTGCCCCGAGCTGACCAGAAGATGCCTGC  
TGGGCGAGGTGTTTCGAGGGCGACAAGTACGAGAGCTGGCTGCGGCCCTGGTCAACG  
TGACCGGCAGAGATGGCCCCCTGAGCCAGCTGATCCGGTACAGACCCGTGACCCCCG  
AGGCCGCCAATAGCGTGCTGCTGGACGAGGCCTTCCTGGATACCCTGGCCCTGCTGT  
ACAACAACCCCGACCAGCTGAGAGCCCTGCTGACCCTGCTGTCCAGCGACACCGCCC  
CCAGATGGATGACCGTGATGCGGGGCTACAGCGAGTGTGGAGATGGCAGCCCTGCCG  
TGTACACCTGCGTGACGACCTGTGCAGAGGCTACGACCTGACCAGACTGAGCTACG  
GCCGGTCCATCTTCACAGAGCACGTGCTGGGCTTCGAGCTGGTGCCCCCAGCCTGT  
TCAACGTGGTGGTGGCCATCCGGAACGAGGCCACCAGAACCAACAGAGCCGTGCGGC  
TGCCTGTGTCTACAGCCGCTGCACCTGAGGGCATCACACTGTTCTACGGCCTGTACA  
ACGCCGTGAAAGAGTTCTGCCTCCGGCACCAGCTGGATCCCCCCTGCTGAGACACC  
TGGACAAGTACTACGCCGGCCTGCCCCAGAGCTGAAGCAGACCAGAGTGAACCTGC  
CCGCCCACAGCAGATATGGCCCTCAGGCCGTGGACGCCAGATGATAATCTAGACGGC  
GCGCCACCCACCTGCAGGATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCG  
CGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAATTTTTATT

FIG. 15F

TTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGCATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTC  
 CGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCAC  
 GTTTAAACGCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTA  
 TTAAGTGTATGTAAGCAGACAGTTTTATTGTTTCATGATGATATATTTTTATCTTGT  
 GCAATGTAACATCAGAGATTTTGAGACACAACGTGGCTTTGTTGAATAAATCGAACT  
 TTTGCTGAGTTGAAGGATCAGATCACGCATCTTCCCGACAACGCAGACCGTTCCGTG  
 GCAAAGCAAAGTTCAAATCACCAACTGGTCCACCTACAACAAAGCTCTCATCAAC  
 CGTGGCTCCCTCACTTCTGGCTGGATGATGGGGCGATTAGGCCTGGTATGAGTCA  
 GCAACACCTTCTTCACGAGGCAGACCTCAGCGCTAGCGGAGTGTATACTGGCTTACT  
 ATGTTGGCACTGATGAGGGTGTCAAGTGAAGTGCTTCATGTGGCAGGAGAAAAAGGC  
 TGCACCGGTGCGTCAGCAGAATATGTGATACAGGATATATTCCGCTTCCTCGCTCAC  
 TGACTCGCTACGCTCGGTCGTTGACTGCGGCGAGCGGAAATGGCTTACGAACGGGG  
 CGGAGATTTCTGGAAGATGCCAGGAAGATACTTAACAGGGAAGTGAGAGGGCCGCG  
 GCAAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACAAGCATCACGAAATCTGACGC  
 TCAAATCAGTGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTTCCCTG  
 GCGGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCTGCTTTTCGGTTTACCGGTGTCATTCCGC  
 TGTTATGGCCGCGTTTGTCTCATTCCACGCCTGACACTCAGTTCCGGGTAGGCAGTT  
 CGCTCCAAGCTGGACTGTATGCACGAACCCCCCGTTTTCAGTCCGACCGCTGCGCCTTA  
 TCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGAAGACATGCAAAGCACCCTGGCA  
 GCAGCCACTGGTAATTGATTTAGAGGAGTTAGTCTTGAAGTCATGCGCCGGTTAAGG  
 CTAAACTGAAAGGACAAGTTTTGGTGACTGCGCTCCTCCAAGCCAGTTACCTCGGTT  
 CAAAGAGTTGGTAGCTCAGAGAACCTTCGAAAAACCGCCCTGCAAGGCGGTTTTTTC  
 GTTTTCAGAGCAAGAGATTACGCGCAGACCAAAACGATCTCAAGAAGATCATCTTAT  
 TAAGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAG  
 ATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATC  
 AATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGA  
 GGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGT  
 CGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGAT  
 ACCGCGAGACCCACGCTACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGG  
 AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAA  
 TTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCC

FIG. 15G

AGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTGCAGGCATCGTGGTGTACGCTC  
 GTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATG  
 ATCCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAG  
 AAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCT  
 TACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTC  
 ATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAACACGGGA  
 TAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTC  
 GGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCAC  
 TCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGC  
 AAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGAAATGTTG  
 AATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCT  
 CATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAACAAATAGGGGTTCCGCG  
 CACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTGTCGAGACGCGTAATACGACTCACTAT  
 AG

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

FIG. 15H

ATAGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACCCAAAATGGAGAAAGTTC  
 ACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGC  
 AGTTTGAGGTAGAAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATGCCAGAGCGT  
 TTTCGCATCTGGCTTCAAACTGATCGAAACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCC  
 TTGACATTGGAAGTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGTA  
 TCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGTATAAGTATGCAACTAAGC  
 TGAAGAAAACTGTAAGGAAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGC  
 TCGCCGCCGT CATGAGCGACCCTGACCTGGAACTGAGACTATGTGCCTCCACGACG  
 ACGAGTCGTGTCGTACGAAGGGCAAGTCGTGTTTACCAGGATGTATACGCGGTTG  
 ACGGACCGACAAGTCTCTATCACCAAGCCAATAAGGGAGTTAGAGTCGCCTACTGGA  
 TAGGCTTTGACACCACCCCTTTTATGTTTAAGAACTTGGCTGGAGCATATCCATCAT  
 ACTCTACCAACTGGGCCGACGAAACCGTGTTAACGGCTCGTAACATAGGCCTATGCA  
 GCTCTGACGTTATGGAGCGGTCACGTAGAGGGATGTCCATTCTTAGAAAGAAGTATT  
 TGAAACCATCCAACAATGTTCTATTCTCTGTTGGCTCGACCATCTACCACGAGAAGA  
 GGGACTTACTGAGGAGCTGGCACCTGCCGTCTGTATTTCACTTACGTGGCAAGCAAA  
 ATTACACATGTCGGTGTGAGACTATAGTTAGTTGCGACGGGTACGTCGTTAAAAGAA  
 TAGCTATCAGTCCAGGCCTGTATGGGAAGCCTTCAGGCTATGCTGCTACGATGCACC  
 GCGAGGGATTCTTGTGCTGCAAAGTGACAGACACATTGAACGGGGAGAGGGTCTCTT  
 TTCCCGTGTGCACGTATGTGCCAGCTACATTGTGTGACCAAATGACTGGCATACTGG  
 CAACAGATGTCAGTGCGGACGACGCGCAAAAACCTGCTGGTTGGGCTCAACCAGCGTA  
 TAGTCGTCAACGGTTCGCACCCAGAGAAACACCAATACCATGAAAAATTACCTTTTGC  
 CCGTAGTGGCCCAGGCATTTGCTAGGTGGGCAAAGGAATATAAGGAAGATCAAGAAG  
 ATGAAAGGCCACTAGGACTACGAGATAGACAGTTAGTCATGGGGTGTGTTGGGCTT  
 TTAGAAGGCACAAGATAACATCTATTTATAAGCGCCCGGATACCCAAACCATCATCA  
 AAGTGAACAGCGATTTCCACTCATTTCGTGCTGCCCAGGATAGGCAGTAACACATTGG  
 AGATCGGGCTGAGAACAGAATCAGGAAAATGTTAGAGGAGCACAAGGAGCCGTCAC  
 CTCTCATTACCGCCGAGGACGTACAAGAAGCTAAGTGCGCAGCCGATGAGGCTAAGG  
 AGGTGCGTGAAGCCGAGGAGTTGCGCGCAGCTCTACCACCTTTGGCAGCTGATGTTG  
 AGGAGCCCACTCTGGAAGCCGATGTAGACTTGATGTTACAAGAGGCTGGGGCCGGCT  
 CAGTGGAGACACCTCGTGGCTTGATAAAGGTTACCAGCTACGATGGCGAGGACAAGA  
 TCGGCTCTTACGCTGTGCTTTCTCCGCAGG

FIG. 16A

CTGTACTCAAGAGTGAAAAATTATCTTGCATCCACCCTCTCGCTGAACAAGTCATAG  
 TGATAACACACTCTGGCCGAAAAGGGCGTTATGCCGTGGAACCATAACCATGGTAAAG  
 TAGTGGTGCCAGAGGGACATGCAATACCCGTCCAGGACTTTCAAGCTCTGAGTGAAA  
 GTGCCACCATTTGTGTACAACGAACGTGAGTTCGTAAACAGGTACCTGCACCATATTG  
 CCACACATGGAGGAGCGCTGAACACTGATGAAGAATATTACAAAACGTCAAGCCCA  
 GCGAGCACGACGGCGAATACCTGTACGACATCGACAGGAAACAGTGCGTCAAGAAAG  
 AACTAGTCACTGGGCTAGGGCTCACAGGCGAGCTGGTGGATCCTCCCTTCCATGAAT  
 TCGCCTACGAGAGTCTGAGAACACGACCAGCCGCTCCTTACCAAGTACCAACCATAG  
 GGGTGTATGGCGTGCCAGGATCAGGCAAGTCTGGCATCATTAAAAGCGCAGTCACCA  
 AAAAAGATCTAGTGGTGAGCGCCAAGAAAGAAAACGTGTCAGAAATTATAAGGGACG  
 TCAAGAAAATGAAAGGGCTGGACGTCAATGCCAGAACTGTGGACTCAGTGCTCTTGA  
 ATGGATGCAAAACCCCCGTAGAGACCCTGTATATTGACGAAGCTTTTGCTTGTCATG  
 CAGGTACTCTCAGAGCGCTCATAGCCATTATAAGACCTAAAAAGGCAGTGCTCTGCG  
 GGGATCCCAAACAGTGCGGTTTTTTTAAACATGATGTGCCTGAAAGTGCATTTTAACC  
 ACGAGATTTGCACACAAGTCTTCCACAAAAGCATCTCTCGCCGTTGCACTAAATCTG  
 TGACTTCGGTCGTCTCAACCTTGTTTTACGACAAAAAAATGAGAACGACGAATCCGA  
 AAGAGACTAAGATTGTGATTGACACTACCGGCAGTACCAAACCTAAGCAGGACGATC  
 TCATTCTCACTTGTTTTAGAGGGTGGGTGAAGCAGTTGCAAATAGATTACAAAGGCA  
 ACGAAATAATGACGGCAGCTGCCTCTCAAGGGCTGACCCGTAAAGGTGTGTATGCCG  
 TTCGGTACAAGGTGAATGAAAATCCTCTGTACGCACCCACCTCAGAACATGTGAACG  
 TCCTACTGACCCGCACGGAGGACCGCATCGTGTGGAACAACTAGCCGGCGACCCAT  
 GGATAAAACACTGACTGCCAAGTACCCTGGGAATTTCACTGCCACGATAGAGGAGT  
 GGCAAGCAGAGCATGATGCCATCATGAGGCACATCTTGGAGAGACCGGACCCTACCG  
 ACGTCTTCCAGAATAAGGCAAACGTGTGTTGGGCCAAGGCTTTAGTGCCGGTGCTGA  
 AGACCGCTGGCATAGACATGACCACTGAACAATGGAACACTGTGGATTATTTTGAAA  
 CGGACAAAGCTCACTCAGCAGAGATAGTATTGAACCAACTATGCGTGAGGTTCTTTG  
 GACTCGATCTGGAATCCGGTCTATTTTCTGCACCCACTGTTCCGTTATCCATTAGGA  
 ATAATCACTGGGATAACTCCCCGTGCCTAACATGTACGGGCTGAATAAAGAAGTGG  
 TCCGTCAGCTCTCTCGCAGGTACCCACAACCTGCCTCGGGCAGTTGCCACTGGAAGAG  
 TCTATGACATGAACACTGGTACACTGCGCAATTATGATCCGCGCATAAACCTAGTAC  
 CTGTAAACAGAAGACTGCCTCATGCTTTAGTCCTCCACCATAATGAACACCCACAGA  
 GTGACTTTTCTTCATTCGTCAGCAAATTGAAGG

FIG. 16B

GCAGAACTGTCTGGTGGTCGGGGAAAAGTTGTCCGTCCCAGGCAAAATGGTTGACT  
 GGTGTGTCAGACCGGCCTGAGGCTACCTTCAGAGCTCGGCTGGATTTAGGCATCCCAG  
 GTGATGTGCCCAAATATGACATAATATTTGTTAATGTGAGGACCCCATATAAATACC  
 ATCACTATCAGCAGTGTGAAGACCATGCCATTAAGCTTAGCATGTTGACCAAGAAAG  
 CTTGTCTGCATCTGAATCCCGGCGGAACCTGTGTGAGCATAGGTTATGGTTACGCTG  
 ACAGGGCCAGCGAAAGCATCATTGGTGCTATAGCGCGGCAGTTCAAGTTTTCCCGGG  
 TATGCAAACCGAAATCCTCACTTGAAGAGACGGAAGTTCTGTTTGTATTCAATTGGGT  
 ACGATCGCAAGGCCCGTACGCACAATCCTTACAAGCTTTCATCAACCTTGACCAACA  
 TTTATACAGGTTCCAGACTCCACGAAGCCGGATGTGCACCCTCATATCATGTGGTG  
 GAGGGGATATTGCCACGGCCACCGAAGGAGTGATTATAAATGCTGCTAACAGCAAAG  
 GACAACCTGGCGGAGGGGTGTGCGGAGCGCTGTATAAGAAATTCCCGGAAAGCTTCG  
 ATTTACAGCCGATCGAAGTAGGAAAAGCGCGACTGGTCAAAGGTGCAGCTAAACATA  
 TCATTCATGCCGTAGGACCAAACCTTCAACAAAGTTTCGGAGGTTGAAGGTGACAAAC  
 AGTTGGCAGAGGCTTATGAGTCCATCGCTAAGATTGTCAACGATAACAATTACAAGT  
 CAGTAGCGATTCCACTGTTGTCCACCGGCATCTTTTCCGGGAACAAAGATCGACTAA  
 CCCAATCATTGAACCATTTGCTGACAGCTTTAGACACCACTGATGCAGATGTAGCCA  
 TATACTGCAGGGACAAGAAATGGGAAATGACTCTCAAGGAAGCAGTGGCTAGGAGAG  
 AAGCAGTGGAGGAGATATGCATATCCGACGACTCTTCAGTGACAGAACCTGATGCAG  
 AGCTGGTGAGGGTGATCCGAAGAGTTCTTTGGCTGGAAGGAAGGGCTACAGCACAA  
 GCGATGGCAAAACTTTCTCATATTTGGAAGGGACCAAGTTTCACCAGGCGGCCAAGG  
 ATATAGCAGAAATTAATGCCATGTGGCCCGTTGCAACGGAGGCCAATGAGCAGGTAT  
 GCATGTATATCCTCGGAGAAAGCATGAGCAGTATTAGGTCGAAATGCCCCGTGGAAG  
 AGTCGGAAGCCTCCACACCACCTAGCACGCTGCCTTGCTTGTGCATCCATGCCATGA  
 CTCCAGAAAGAGTACAGCGCCTAAAAGCCTCACGTCCAGAACAAATTACTGTGTGCT  
 CATCCTTTCCATTGCCGAAGTATAGAATCACTGGTGTGCAGAAGATCCAATGCTCCC  
 AGCCTATATTGTTCTCACCGAAAGTGCCTGCGTATATTCATCCAAGGAAGTATCTCG  
 TGGAACACCAACCGGTAGACGAGACTCCGGAGCCATCGGCAGAGAACCAATCCACAG  
 AGGGGACACCTGAACAACCACCACTTATAACCGAGGATGAGACCAGGACTAGAACGC  
 CTGAGCCGATCATCATCGAAGAGGAAGAAGAGGATAGCATAAGTTTGCTGTGATG  
 GCCCGACCCACCAGGTGCTGCAAGTCGAGGCAGACATTCACGGGCGCCCTCTGTAT  
 CTAGCTCATCCTGGTCCATTCTCATGCATCCGACTTTGATGTGGACAGTTTATCCA  
 TACTTGACACCCTGGAGGGAGCTAGCGTGACCA

FIG. 16C

GCGGGGCAACGTCAGCCGAGACTAACTCTTACTTCGCAAAGAGTATGGAGTTTCTGG  
 CGCGACCGGTGCCTGCGCCTCGAACAGTATTAGGAACCCCTCCACATCCCGCTCCGC  
 GCACAAGAACACCGTCACTTGACCCAGCAGGGCCTGCTCGAGAACCAGCCTAGTTT  
 CCACCCCGCCAGGCGTGAATAGGGTGATCACTAGAGAGGAGCTCGAGGCGCTTACCC  
 CGTCACGCACTCCTAGCAGGTGGTCTCGAGAACCAGCCTGGTCTCCAACCCGCCAG  
 GCGTAAATAGGGTGATTACAAGAGAGGAGTTTGAGGCGTTCGTAGCACACAACAAT  
 GACGGTTTGATGCGGGTGATACATCTTTTCTCCGACACCGGTCAAGGGCATTTCAC  
 AACAAAAATCAGTAAGGCAAACGGTGCTATCCGAAGTGGTGTGGAGAGGACCGAAT  
 TGGAGATTTTCGTATGCCCCGCGCCTCGACCAAGAAAAAGAAGAATTACTACGCAAGA  
 AATTACAGTTAAATCCACACCTGCTAACAGAAGCAGATACCAGTCCAGGAAGGTGG  
 AGACATGAAAGCCATAACAGCTAGACGTATTCTGCAAGGCCTAGGGCATTATTTGA  
 AGGCAGAAGGAAAAGTGGAGTGCTACCGAACCCCTGCATCCTGTTCTTTGTATTCAT  
 CTAGTGTGAACCGTGCCTTTTCAAGCCCCAAGGTCGCAGTGGAAGCCTGTAACGCCA  
 TGTGAAAGAGAACTTTCCGACTGTGGCTTCTTACTGTATTATTCAGAGTACGATG  
 CCTATTTGGACATGGTTGACGGAGCTTCATGCTGCTTAGACACTGCCAGTTTTTGCC  
 CTGCAAAGCTGCGCAGCTTTCCAAAGAAACACTCCTATTTGGAACCCACAATACGAT  
 CGGCAGTGCCTTCAGCGATCCAGAACACGCTCCAGAACGTCTTGGCAGCTGCCACAA  
 AAAGAAATTGCAATGTCACGCAAATGAGAGAATTGCCCGTATTGGATTTCGGCGGCCT  
 TTAATGTGGAATGCTTCAAGAAATATGCGTGTAATAATGAATATTGGGAAACGTTTA  
 AAGAAAACCCCATCAGGCTTACTGAAGAAAACGTGGTAAATTACATTACCAAATTAA  
 AAGGACCAAAAGCTGCTGCTCTTTTTGCGAAGACACATAATTTGAATATGTTGCAGG  
 ACATACCAATGGACAGGTTTGTAATGGACTTAAAGAGAGACGTGAAAGTGAATCCAG  
 GAACAAAACATACTGAAGAACGGCCCAAGGTACAGGTGATCCAGGCTGCCGATCCGC  
 TAGCAACAGCGTATCTGTGCGGAATCCACCGAGAGCTGGTTAGGAGATTAAATGCGG  
 TCCTGCTTCCGAACATTCATACACTGTTTGATATGTCGGCTGAAGACTTTGACGCTA  
 TTATAGCCGAGCACTTCAGCCTGGGGATTGTGTTCTGGAAACTGACATCGCGTCGT  
 TTGATAAAAGTGAGGACGACGCCATGGCTCTGACCGCGTTAATGATTCTGGAAGACT  
 TAGGTGTGGACGCAGAGCTGTTGACGCTGATTGAGGCGGCTTTCCGGCGAAATTCAT  
 CAATACATTTGCCCACTAAACTAAATTTAAATTCGGAGCCATGATGAAATCTGGAA  
 TGTTCTTCACACTGTTTGTGAACACAGTCATTAACATTGTAATCGCAAGCAGAGTGT  
 TGAGAGAACGGCTAACCGGATCACCATGTGCAGCATTTCATTGGAGATGACAATATCG  
 TGAAGGAGTCAAATCGGACAAATTAATGGCAG

FIG. 16D



ACAGGTGCGCCACCTGGTTGAATATGGAAGTCAAGATTATAGATGCTGTGGTGGGCG  
 AGAAAGCGCCTTATTTCTGTGGAGGGTTTATTTTGTGTGACTCCGTGACCGGCACAG  
 CGTGCCGTGTGGCAGACCCCTAAAAAGGCTGTTTAAGCTTGGCAAACCTCTGGCAG  
 CAGACGATGAACATGATGATGACAGGAGAAGGGCATTGCATGAAGAGTCAACACGCT  
 GGAACCGAGTGGGTATTCTTTTCAGAGCTGTGCAAGGCAGTAGAATCAAGGTATGAAA  
 CCGTAGGAACTTCCATCATAGTTATGGCCATGACTACTCTAGCTAGCAGTGTTAAAT  
 CATTAGCTACCTGAGAGGGGGCCCTATAACTCTCTACGGCTAACCTGAATGGACTA  
 CGACATAGTCTAGTCGACGCCACCATGGAAGCCGGATCTGGTGCCTGGTCGTGTGC  
 GTGAACCTGTGCATCGTGTGCCTGGGAGCCGCGGTGAGCAGCAGCAGCACCAGAGGC  
 ACCAGCGCCACACACAGCCACCACAGCAGCCACACCACCTCTGCCGCCACAGCAGA  
 TCCGGCAGCGTGTCCAGAGAGTGACCAGCAGCCAGACCGTGTCCACGGCGTGAAC  
 GAGACAATCTACAACACCACCCTGAAGTACGGCGACGTCGTGGGCGTGAATACCACC  
 AAGTACCCCTACAGAGTGTGCAGCATGGCCCAGGGCACCGACCTGATCAGATTGAG  
 CGGAACATCGTGTGCACCAGCATGAAGCCCATCAACGAGGACCTGGACGAGGGCATC  
 ATGGTGGTGTACAAGAGAAACATCGTGGCCACACCTTCAAAGTGCGGGTGTACCAG  
 AAGGTGCTGACCTTCCGGCGGAGCTACGCCTACATCCACACCACATACCTGCTGGGC  
 AGCAACACCGAGTACGTGGCCCCTCCCATGTGGGAGATCCACCACATCAACAGCCAC  
 AGCCAGTGCTACAGCAGCTACAGCCGCGTGATCGCCGGCACAGTGTTCTGTGGCCTAC  
 CACCGGGACAGCTACGAGAACAAGACCATGCAGCTGATGCCCGACGACTACAGCAAC  
 ACCACAGCACCAGATACGTGACCGTGAAGGACCAGTGGCACAGCAGAGGCAGCACC  
 TGGCTGTACCGGGAGACATGCAACCTGAACTGCATGGTCAACCATCACACCGCCAGA  
 AGCAAGTACCCTTACCACTTCTTCGCCACCTCCACCGGCGACGTGGTGGACATCAGC  
 CCCTTCTACAACGGCACCAACCGGAACGCCAGCTACTTCGGCGAGAACGCCGACAAG  
 TTCTTCATCTTCCCAACTACACCATCGTGTCCGACTTCGGCAGACCCAACAGCGCT  
 CTGGAACCCACAGACTGGTGGCCTTTCTGGAACGGGCGACAGCGTGATCAGCTGG  
 GACATCCAGGACGAGAAGAAGCTGACCTGCCAGCTGACCTTCTGGGAGGCCTCTGAG  
 AGAACCATCAGAAGCGAGGCCGAGGACAGCTACCACTTCAGCAGCGCCAAGATGACC  
 GCCACCTTCCCTGAGCAAGAAACAGGAAGTGAACATGAGCGACTCCGCCCTGGACTGC  
 GTGAGGGACGAGGCCATCAACAAGCTGCAGCAGATCTTCAACACCAGCTACAACCAG  
 ACCTACGAGAAGTATGGCAATGTGTCCGTGTTTCGAGACAACAGGCGGCCTGGTGGTG  
 TTCTGGCAGGGCATCAAGCAGAAAAGCCTGGTGGAGCTGGAACGGCTCGCCAACCGG  
 TCCAGCCTGAACCTGACCCACAACCGGACCAAG

FIG. 16E

CGGAGCACCGACGGCAACAACGCAACCCACCTGTCCAACATGGAAAGCGTGACAAC  
CTGGTGTACGCACAGCTGCAGTTCACCTACGACACCCTGCGGGGCTACATCAACAGA  
GCCCTGGCCCAGATCGCCGAGGCTTGGTGCGTGGACCAGCGGCGGACCCTGGAAGTG  
TTCAAAGAGCTGTCCAAGATCAACCCAGCGCCATCCTGAGCGCCATCTACAACAAG  
CCTATCGCCGCCAGATTCATGGGCGACGTGCTGGGCCTGGCCAGCTGCGTGACCATC  
AACCAGACCAGCGTGAAGGTGCTGCGGGACATGAACGTGAAAGAGAGCCCAGGCCGC  
TGCTACTCCAGACCCGCTGGTCATCTTCAACTTCGCCAACAGCTCCTACGTGCAGTAC  
GGCCAGCTGGGCGAGGACAACGAGATCCTGCTGGGGAACCACCGGACCGAGGAATGC  
CAGCTGCCCAGCCTGAAGATCTTTATCGCCGGCAACAGCGCCTACGAGTATGTGGAC  
TACCTGTTCAAGCGGATGATCGACCTGAGCAGCATCTCCACCGTGGACAGCATGATC  
GCCCTGGACATCGACCCCCTGGAAAACACCGACTTCCGGGTGCTGGAACTGTACAGC  
CAGAAAGAGCTGCGGAGCAGCAACGTGTTTCGACCTGGAAGAGATCATGCGGGAGTTC  
AACAGCTACAAGCAGCGCGTGAAATACGTGGAGGACAAGGTGGTGGACCCCCTGCCT  
CCTTACCTGAAGGGCCTGGACGACCTGATGAGCGGACTGGGCGCTGCCGAAAAGCC  
GTGGGAGTGGCCATTGGAGCTGTGGGCGGAGCTGTGGCCTCTGTCTGTGAAGGCGTC  
GCCACCTTTCTGAAGAACCCCTTCGGCGCCTTCACCATCATCCTGGTGGCCATTGCC  
GTCGTGATCATCACCTACCTGATCTACACCCGGCAGCGGAGACTGTGTACCCAGCCC  
CTGCAGAACCTGTTCCCCTACCTGGTGTCCGCCGATGGCACCACAGTGACCAGCGGC  
TCCACCAAGGATACCAGCCTGCAGGCCCCACCCAGCTACGAAGAGAGCGTGTACAAC  
AGCGGCAGAAAGGGCCCTGGCCCTCCCAGCTCTGATGCCAGCACAGCCGCCCTCCC  
TACACCAACGAGCAGGCCTACCAGATGCTGCTGGCCCTGGCTAGACTGGATGCCGAG  
CAGAGGGCCCAGCAGAACGGCACCGACAGCCTGGATGGCAGAACCGGCACCCAGGAC  
AAGGGCCAGAAGCCCAACCTGCTGGACCGGCTGCGGCACCGGAAGAACGGCTACCGG  
CACCTGAAGGACAGCGACGAGGAAGAGAACGTCTGATAATCTAGACGGCGCGCCCAC  
CCAGCGGCCGCATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATT  
GGCATGCCGCCTTAAAATTTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTT  
GTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGTCGGC  
ATGGCATCTCCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCC  
ACTCGGATGGCTAAGGGAGAGCCACGTTTAAACCAGCTCCAATTCGCCCTATAGTGA  
GTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCC  
TGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAA  
TAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCA

FIG. 16F

ACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGC  
 GGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCC  
 CGCTCCTTTTCGCTTCTTCCCTTCTTTCTCGCCACGTTGCGCCGGCTTTCCCGTCA  
 AGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCGGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGA  
 CCCCAAAAAATGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGAC  
 GGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCA  
 AACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTT  
 GCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAA  
 TTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGC  
 GGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGA  
 CAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAA  
 CATTTCCGTGTGCGCCCTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCTTCCTGTTTTTGCT  
 CACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTG  
 GGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAA  
 GAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCC  
 CGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGAC  
 TTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGA  
 GAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAAGTGCAGGCAACTTACTTCTG  
 ACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCAT  
 GTAACGCGCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAG  
 CGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAAGTGGC  
 GAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAA  
 GTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAA  
 TCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGT  
 AAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAA  
 CGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTTGGTAACTGTCA  
 GACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAGTTCATTTTAAATTTAA  
 AGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAATCCCTTAACGTGAG  
 TTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGAT  
 CCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAACAAAAAACCACCGCTACCAGCG  
 GTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTC  
 AGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTTCTTCTA

FIG. 16G

GTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTC  
GCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC  
GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCTGGGCTGAACGGGG  
GGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTA  
CAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTAT  
CCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAAC  
GCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTT  
TTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTT  
TTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCC  
CCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGC  
AGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATA  
CGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGG  
TTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACT  
CATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTCCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATT  
GTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCGC  
GCAATTAACCCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGGGTACCGGGCCACGCGTAATACG  
ACTCACTATAG

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

FIG. 16H

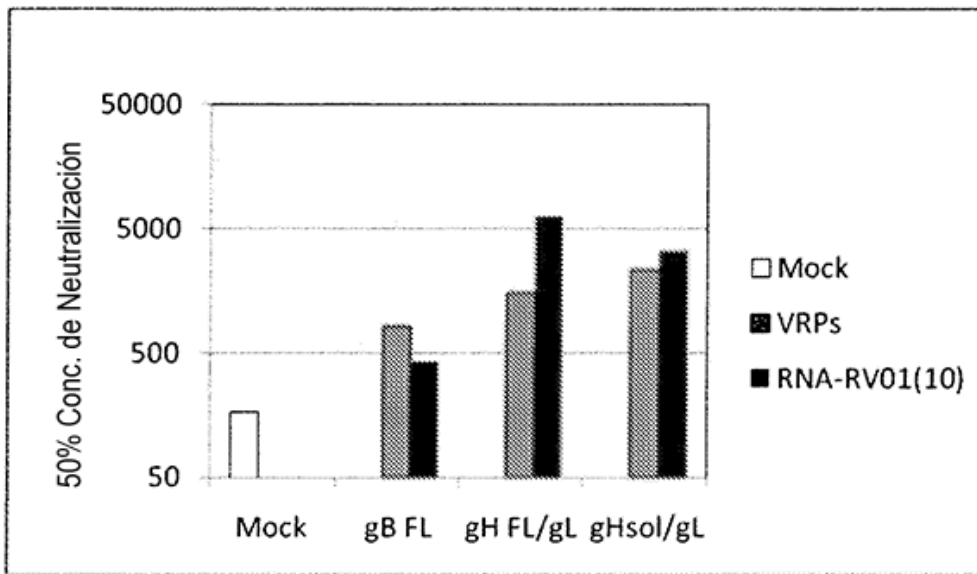


Figura 17A

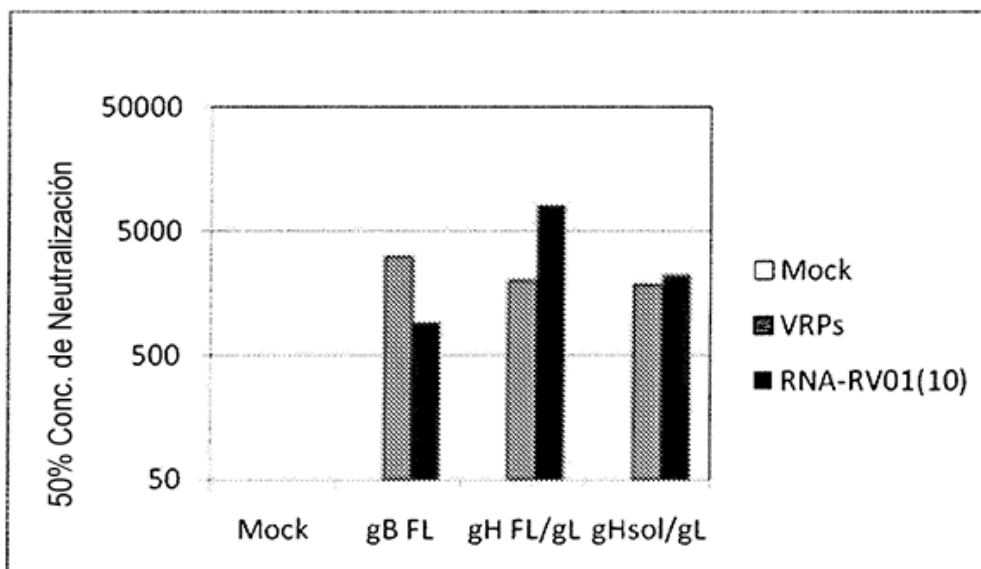
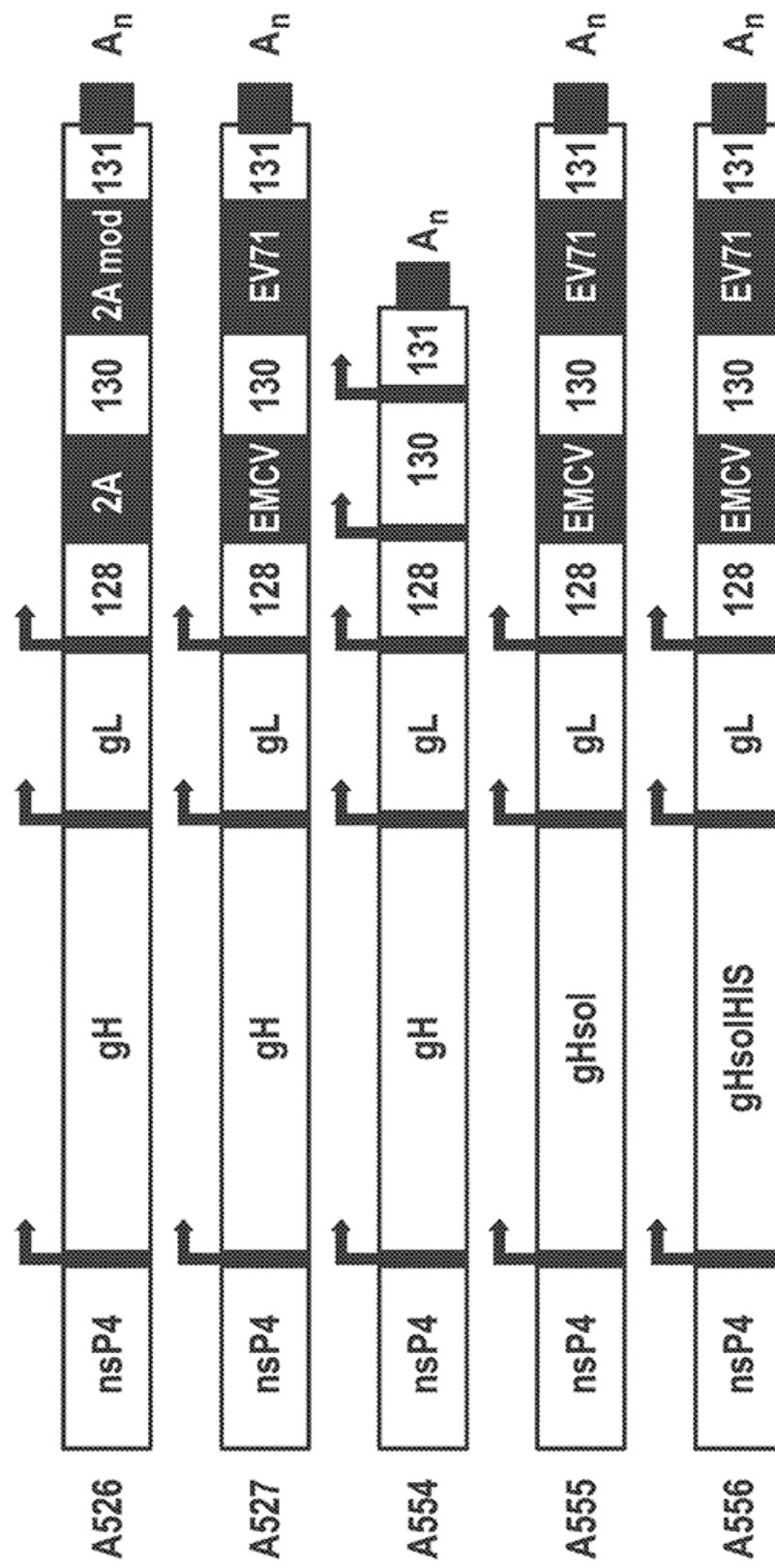
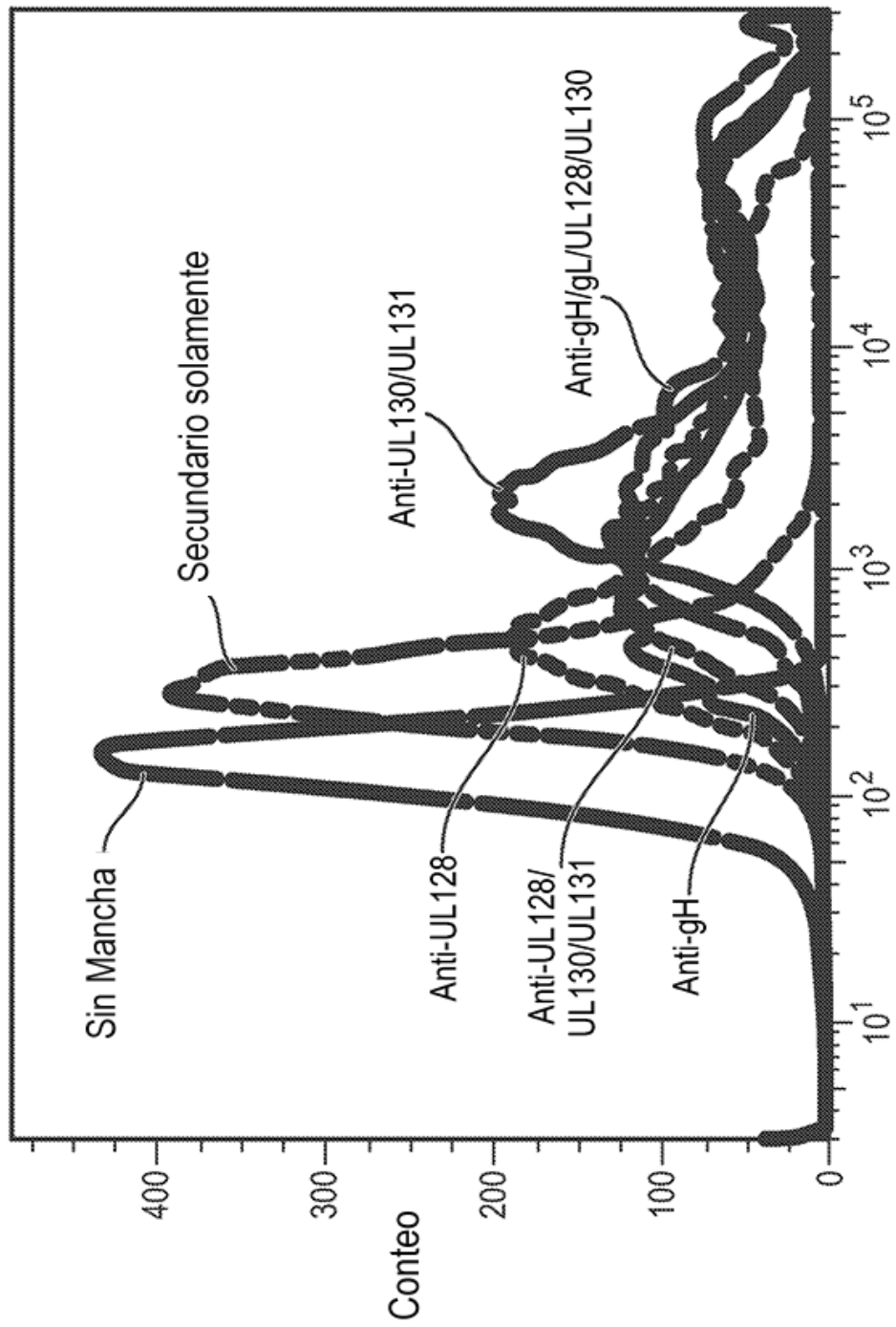


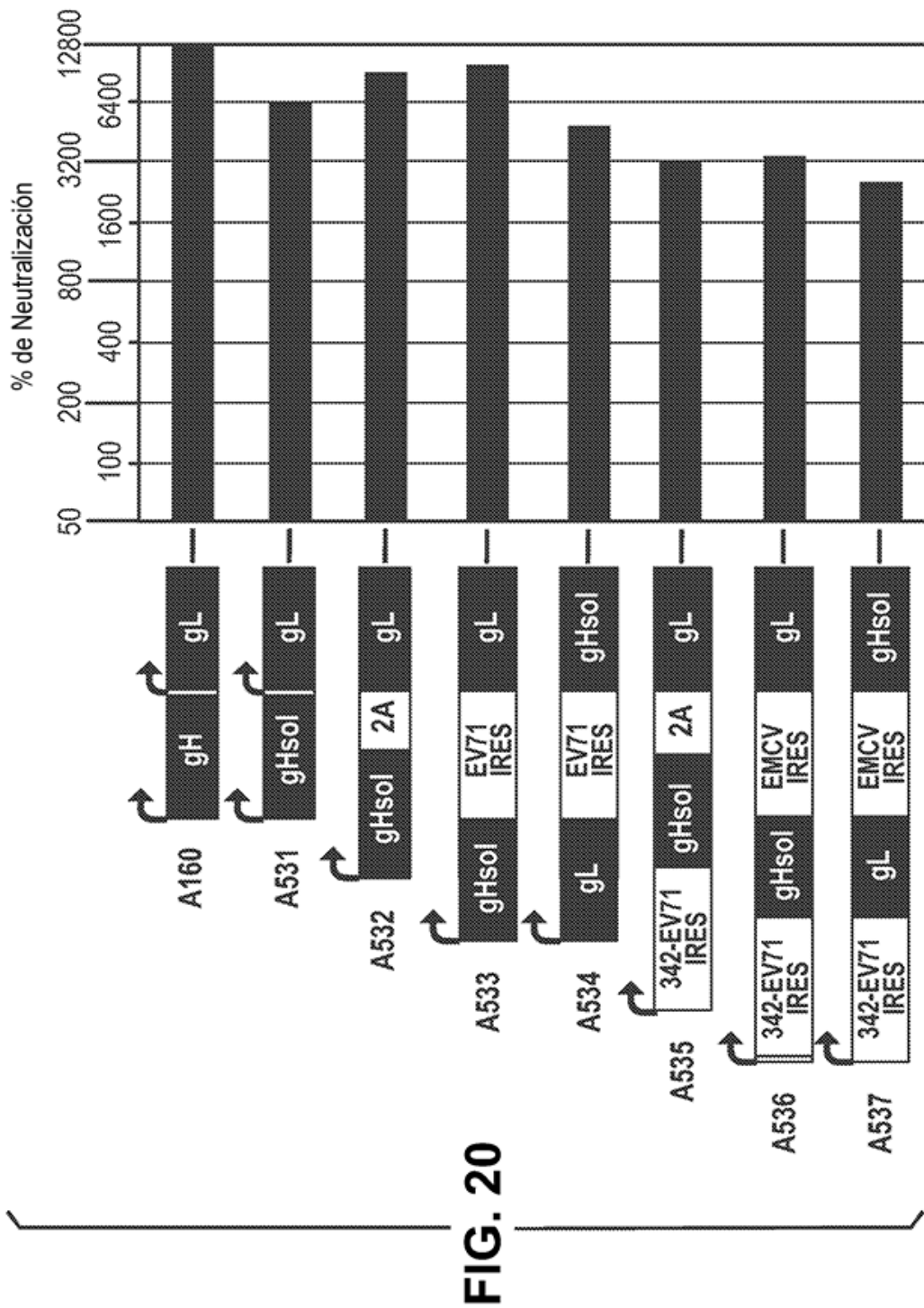
Figura 17B

FIG. 18



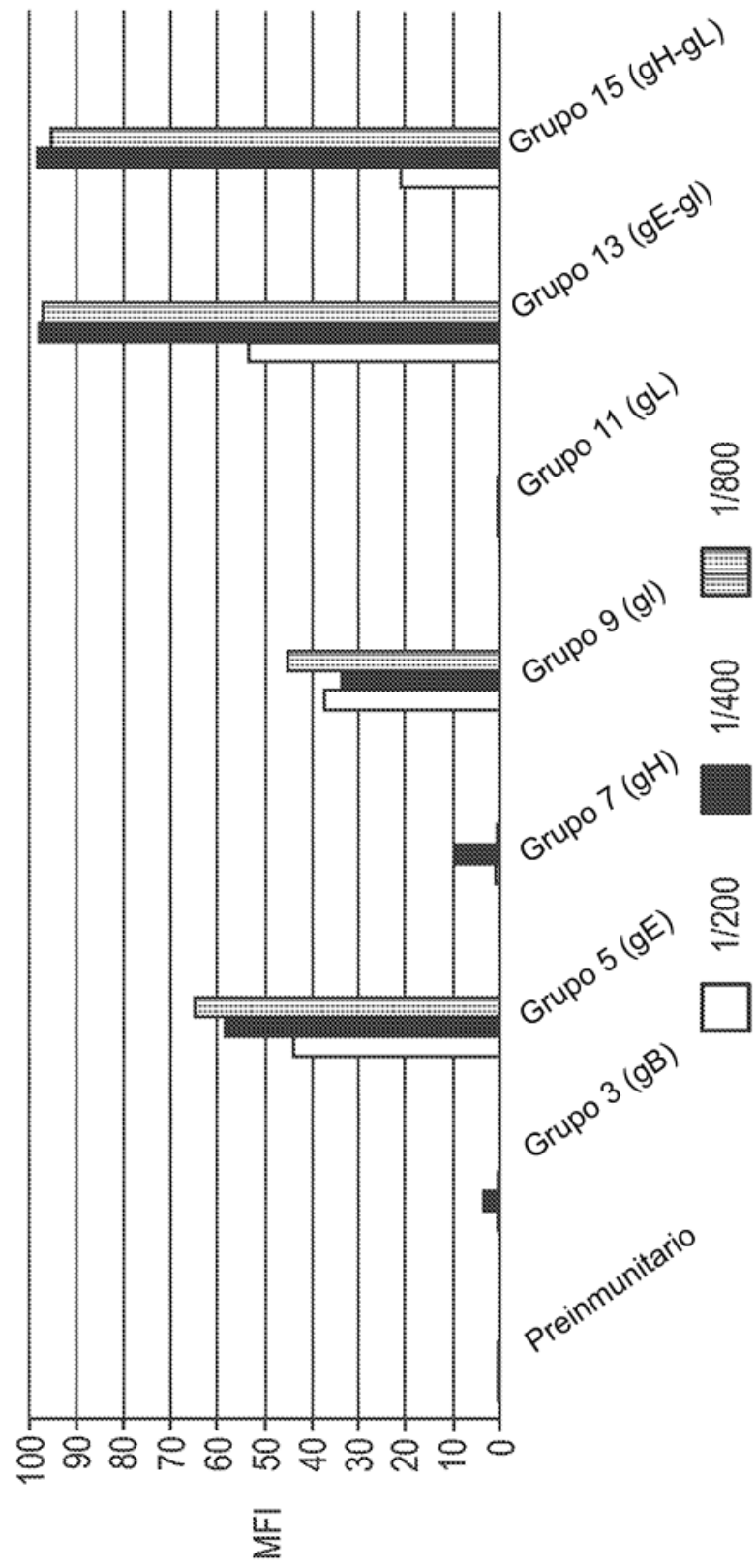
**FIG. 19**







**FIG. 21**  
**ARN VZV1, 7 µg 3w post 3°**



**FIG. 22**  
ARN VZV2 1 µg 3w post 3°

