

VACUNA CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2 CON ADYUVANTE CpG

CAMPO DE LA INVENCION

La descripción se refiere a vacunas y composiciones de SARS-CoV-2 con adyuvante de CpG y métodos para producir dichas vacunas y administrar las vacunas a sujetos para la generación de una respuesta inmune anti-SARS-CoV-2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El SARS-CoV-2 (en adelante, el “virus”) se detectó por primera vez en China alrededor de noviembre de 2019. Desde entonces, el virus ha provocado una pandemia mundial. El reservorio natural son los murciélagos y el virus pertenece a la familia Coronaviridae, género Betacoronavirus (betaCoV). El virus tiene un genoma ssRNA compuesto por 29.903 pb (Wuhan-Hu-1: secuencia de referencia Genbank: NC_045512.2), que codifican una poliproteína de 9.860 aminoácidos, que comprende 25 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales: espiga (S), proteínas de envoltura (E), de la membrana (M) y de la nucleocápside (N). La partícula viral tiene un diámetro variable de entre 60 y 140 nm. Está envuelto y es sensible a los rayos UV, el calor y los disolventes de lípidos. Tiene una identidad de secuencia de nucleótidos del 89% con el SARS-tipo-CoVZXC21 de murciélago y una identidad de secuencia de nucleótidos del 82% con el SARS-CoV humano (Chan et al. 2020). La evidencia sugiere que este virus se propaga cuando una persona infectada tose pequeñas gotas, llenas de virus, en el aire. Estos pueden inhalarse o causar una infección si uno toca una superficie en la que han aterrizado, luego los ojos, la nariz o la boca. Además, pueden existir otros vectores y el virus puede transmitirse por transfusión de sangre, por vía transplacentaria y por transmisión sexual. Aunque la infección por SARS-CoV-2 puede provocar solo síntomas leves, como, por lo general, fiebre y tos, o incluso ser asintomática; en el otro extremo, puede ser fatal. Los síntomas clave suelen ser fiebre alta, tos y dificultad para respirar. Actualmente no existe un tratamiento o vacuna específica para el virus, y los únicos métodos preventivos implican el distanciamiento social. SARS-CoV-2 presenta una amenaza sustancial para la salud pública. El equipo de respuesta COVID-19 (enfermedad causada por el SARS-CoV-2) del Imperial College publicó el 16 de marzo de 2020 un informe que evalúa todos los métodos posibles disponibles para detener o retrasar la propagación del virus, que en última instancia

podría conducir a la caída del sistema de salud y cientos de miles de muertes solo en el Reino Unido. El informe indicó que solo el distanciamiento social de toda la población tiene la posibilidad de reducir los efectos a niveles manejables y estas medidas deben seguirse hasta que haya una vacuna disponible. Esta recomendación significaría para la mayoría de la población una cuarentena de al menos 18 meses. El informe concluyó que una vacuna de producción masiva es la única opción para detener esta pandemia, además de la voluntad de sacrificar a la población de edad avanzada. En vista de la dramática situación, existe una necesidad absolutamente urgente de una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 lo más rápido posible. Además, han surgido varios mutantes de escape (por ejemplo, UK_B.1.1.7; South African_B.1.351; Californian_B.1.427/B.1.429 y Brazilian_P.1 variantes, véase también la figura 2) que empeoran aún más la situación y, por lo tanto, abordan estas desafortunadas necesidades de desarrollo. para ser abordado también.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En consecuencia, la presente invención proporciona una vacuna contra el SARS-CoV-2 de virus completo inactivado. Se están desarrollando múltiples vacunas contra el SARS-CoV-2, incluidas vacunas vectorizadas, vacunas inactivadas de virión completo y vacunas de proteínas recombinantes. Aunque las vacunas de ARNm o ADN o los candidatos vacunales vectorizados provocan respuestas de células T sin adyuvantes, los adyuvantes pueden ser importantes para que las vacunas de subunidades e inactivadas aumenten su inmunogenicidad. Además, un desafío importante durante el desarrollo rápido es evitar problemas de seguridad tanto mediante el diseño cuidadoso de la vacuna como mediante una evaluación exhaustiva en el momento oportuno. Con respecto a una vacuna contra el SARS-CoV-2, se han planteado preocupaciones de seguridad en relación con la posible mejora de la enfermedad mediada por el sistema inmunitario. Existe evidencia de mejora de la enfermedad en animales vacunados después del desafío con virus vivo en múltiples estudios con vacunas candidatas contra el SARS-CoV-1, incluida una vacuna candidata inactivada con virus completo con adyuvante de alumbre. En ratones, la inmunopatología inducida por el SARS-CoV-1 se consideró una consecuencia de una respuesta de tipo Th2 dominante a los antígenos de la vacuna (Tseng C-T et al. 2012 Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. PlosOne 7 (4):e35421). Esto no se observó después

de incluir otros adyuvantes (por ejemplo, CpG) en la vacuna u otras formulaciones de vacunas que se sabe que impulsan las respuestas inmunitarias hacia Th1. En la medida en que se ha contemplado un enfoque de vacuna inactivada, el uso de agentes inactivadores típicos (por ejemplo, formaldehído) en condiciones estándar puede tener inconvenientes, como, en particular, la destrucción de epítomos nativos, lo que dificulta el desarrollo de una vacuna candidata eficaz. La presente invención tiene como objetivo abordar estos problemas y, por lo tanto, producir una vacuna de SARS-CoV-2 con virus completo inactivado segura y eficaz que supere los inconvenientes de la técnica anterior.

Así, en un aspecto, la presente invención proporciona una vacuna contra el SARS-CoV-2 que comprende una partícula inactivada de SARS-CoV-2 en combinación con citidina-fosfo-guanosina (CpG) y adyuvante con alumbre. Como se mencionó anteriormente, la selección de un adyuvante o adyuvantes apropiados para la vacuna contra el SARS-CoV-2 puede ser de importancia crítica. Aunque el uso de alumbre puede no conducir necesariamente a una desviación de Th2 en humanos, se cree que la adición de CpG mitiga los posibles problemas de seguridad relacionados con la mejora de la enfermedad relacionados con la vacuna. La adición de CpG puede permitir aún más una reducción significativa de la dosis de antígeno necesaria para lograr la seroconversión en un sujeto (es decir, "ahorro de dosis"), otra consideración importante a la luz de la urgente necesidad mundial de una vacuna contra el SARS-CoV-2. Por último, la adición de adyuvantes puede ayudar a generar respuestas inmunitarias sólidas en sujetos particularmente susceptibles o vulnerables a la morbilidad o mortalidad por SARS-CoV-2, es decir, sujetos inmunocomprometidos, embarazadas o ancianos. Dichas composiciones de vacunas se describen con más detalle a continuación.

En un aspecto preferido, la superficie de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 en la vacuna presenta una conformación nativa tal que la vacuna es capaz de generar anticuerpos neutralizantes contra partículas nativas de SARS-CoV-2 en un sujeto humano. En particular, la presente invención tiene como objetivo proporcionar partículas inactivadas de SARS-CoV-2 de manera óptima, que son incapaces de replicarse e infectar células humanas, pero que retienen epítomos inmunogénicos de proteínas de superficie viral y, por lo tanto, son adecuadas para generar inmunidad protectora en sujetos vacunados. Al optimizar el proceso de inactivación (por ejemplo, usando beta-propiolactona) y otros pasos en la producción de la vacuna, incluida la selección de un adyuvante apropiado, se puede obtener una nueva composición de vacuna que conserva una conformación de superficie nativa de partículas de SARS-

CoV-2. y que reduce el riesgo de inmunopatología inducida por la vacuna o potenciación de la enfermedad. Por lo tanto, en un aspecto, la composición de la vacuna contra el SARS-CoV-2 comprende una partícula inactivada de SARS-CoV-2 con beta-propiolactona, en donde la vacuna es capaz de generar anticuerpos neutralizantes contra partículas nativas de SARS-CoV-2 en un sujeto humano, preferiblemente en el que se conserva en la vacuna una conformación superficial nativa de la partícula de SARS-CoV-2.

En otro aspecto particular, la invención tiene como objetivo proporcionar una combinación óptima de partículas inactivadas de SARS-CoV-2 de manera óptima (por ejemplo, inactivadas con beta-propiolactona), que son incapaces de replicarse e infectar células humanas, pero que retienen epítomos inmunogénicos de proteínas de superficie viral y, por lo tanto, son adecuados para generar inmunidad protectora en sujetos vacunados. Mediante una combinación óptima de partículas inactivadas de SARS-CoV-2 también en combinación con adyuvante de alumbre y CpG, se puede obtener una composición de vacuna mejorada que es capaz de generar anticuerpos neutralizantes contra partículas nativas de SARS-CoV-2 y/u otras respuestas inmunológicas en un sujeto humano que es capaz de proteger parcial o totalmente a más del 50%, preferiblemente más del 60%, más del 70%, más del 80%, más del 90% de dichos sujetos humanos vacunados.

Cada una de las limitaciones de la invención puede abarcar varias modalidades de la invención. Por lo tanto, se anticipa que cada una de las limitaciones de la invención que involucran cualquier elemento o combinación de elementos puede incluirse en cada aspecto de la invención. Esta invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es susceptible de otras modalidades y de ser practicada o llevada a cabo de varias maneras.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos no están destinados a ser dibujados a escala. Las figuras son solo ilustrativas y no se requieren para permitir la descripción. Para mayor claridad, no todos los componentes pueden estar etiquetados en todos los dibujos. En los dibujos:

Figura 1. El proceso de producción de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 de la presente invención. Los pasos incluyen la acumulación de células

hospederas Vero, la infección de células Vero con SARS-CoV-2, la recolección de virus, la reducción de ADN, la inactivación primaria, la purificación, la inactivación secundaria opcional y la formulación con adyuvante. El virus puede formularse con o sin hidróxido de aluminio. El adyuvante CpG puede incluirse en el mismo vial con el virus (y alumbre opcional) o mezclarse con el virus antes de la administración.

Figura 2. Durante el curso de la pandemia de SARS-CoV-2, se informaron secuencias genómicas de SARS-CoV-2 de aislamientos de todo el mundo, que incluyen las nuevas variantes o linajes recientes, como UK B 1.1.7, Brasileño P1, linajes californiano B.1.427/B.1.429 y sudafricano B.1.351. Los números de acceso y los orígenes de las secuencias genómicas completas del SARS-CoV-2 se proporcionan en forma tabular, junto con los números de acceso para la poliproteína orf1ab y la proteína S correspondientes, cuando estén disponibles (- o sin entrada = no disponible).

Figura 3. Una configuración preferida para la centrifugación en gradiente de sacarosa utilizada como paso de pulido para la vacuna contra el SARS-CoV-2 de la invención.

Figura 4. IgG total en respuesta a la vacuna SARS-CoV-2. Antígenos de recubrimiento: S1 (A), dominio de unión al receptor de proteína espiga (B) y nucleoproteína (C). Título de punto final: absorbancia de 3 veces el blanco utilizado como punto de corte (línea discontinua).

Figura 5. Títulos de IgG1 e IgG2a en respuesta a la vacuna SARS-CoV-2 adyuvada con alumbre solo y alumbre/CpG 1018. Los títulos de anticuerpos específicos para la proteína S1 se determinaron mediante ELISA. Las concentraciones se determinaron por comparación con una curva estándar de subclase de mAb.

Figura 6. Títulos neutralizantes en respuesta a la vacuna contra el SARS-CoV-2. Los sueros de ratón analizados se recogieron el día 35. Se observó que la respuesta neutralizante en presencia de alumbre/CpG 1018 estaba en el rango del plasma de donantes convalecientes positivos para SARS-CoV-2 (NIBSC 20/162; sueros agrupados de tres donantes).

Figura 7. El proceso de producción proporciona proteínas de pico intactas y de alta densidad. Se muestran micrografías electrónicas de la sustancia farmacológica inactivada por SARS-CoV-2 producida según el Ejemplo 1. Aproximadamente 1-1,5 10⁷ partículas virales por AU.

Figura 8. Comparación de los perfiles de cromatografía de exclusión por tamaño y SDS-PAGE del SARS-CoV-2 y el fármaco JEV. Alta pureza (>95%) según SDS-PAGE (tinción de plata, reducida) y virus monómero (>95%) según SE-HPLC.

Diferencia en el tiempo de retención debido al diferente tamaño de las partículas del virus (JEV (IXIARO) alrededor de 50 nm, SARS-CoV2 alrededor de 100 nm).

Figura 9. Diseño del estudio para el estudio de provocación de NHP. Tres grupos de 8 animales cada uno; Dos grupos de dosis para la vacuna contra el SARS-CoV-2 (10 AU y 40 AU, formuladas con 0,5 mg/dosis de Al^{3+} y 1 mg de CpG 1018 por dosis añadidos directamente antes de la administración) y un grupo de placebo (DPBS). La cepa de desafío del SARS-CoV-2 es BetaCoV/France/IDF/0372/2020 (Maisonmasse et al., Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates, 2020, Nature 585:584–587). Métodos y momento de la prueba: Hematología en d-28, d0, d7, d14, d21, d28, d35, d47, d49, d50, d51, d54, d62. Respuesta de Ab (ELISA, IFA) en d-28, d0, d14, d21, d28, d35, d47, d54, d62. Respuesta de células T (ICS, ELISPOT) en d-28, d0, d14, d35, d54, d62. Respuesta de citoquinas (LUMINEX) en d47, d49, d50, d51, d54, d62. Frotis (carga viral (qRT-PCR-genómico + subgenómico): frotis nasal y traqueal en d35, d49, d50, d51, d54, d57, d62; frotis rectales al inicio y en d2, d7, d15. Carga viral BAL (qRT -PCR-genómica + subgenómica): d50. Eutanasia: extracción de pulmón, carga viral (qRT-PCR – genómica + subgenómica): d54, d62. Tomografías computarizadas: d35, d50, d57.

Figura 10. Estudio clínico de fase 1/2: estudio ciego, aleatorizado y de escalada de dosis. Población de estudio: 150 voluntarios sanos (50 sujetos por grupo de dosis) de 18 a 55 años de edad. Dosis: dos vacunas (D1, D22; también denominadas D0, D21), dosis baja (~3 AU), media (~10 AU) y alta (~40 AU). Vía de inmunización: i.m.

Figura 11. Diseño de estudio para un ensayo fundamental de inmunogenicidad de fase 3 de no inferioridad para la autorización inicial. Eficacia de la vacuna determinada al demostrar títulos de anticuerpos neutralizantes no inferiores entre la vacuna contra el SARS-CoV-2 de la invención y una vacuna contra el COVID-19 autorizada para la cual se ha establecido la eficacia.

Figura 12. Esquema del proceso de fabricación final del SARS-CoV-2: el proceso de producción totalmente industrializado.

Figura 13: Recuentos de residuos dentro de las huellas de 33 mAb neutralizantes, o grupos 13, 4, 10, 2, 1, 3, respectivamente. Se enumeran los residuos dentro de la huella de los mAbs neutralizantes y/o que son posiciones de mutación que definen el linaje para B. 1.1.7, B.1.351 o P.1 (marcado con “x”). Por ejemplo, las mutaciones K417 y E484 que son posiciones de aminoácidos en la proteína S solo se encuentran en los linajes Sudafricano y Brasileño.

Figura 14: SDS-PAGE, tinción de plata, de dos muestras de candidatos

SARS-CoV-2 de acuerdo con el ejemplo 1 (biorreactor iCELLIS 500, precipitado con sulfato de protamina, BPL inactivado). Las bandas podrían atribuirse claramente a las tres proteínas virales principales (proteína de espiga, proteína de membrana, nucleoproteína), así como a proteínas de fondo del sistema hospedero.

Figura 15: Mutaciones de SARS-CoV-2 dentro de la proteína de espiga de la cepa UK MIG457 (linaje B.1.1.7) y la cepa SA_P2 (linaje B.1.351) de PHE.

Figura 16: Inmunogenicidad del candidato vacunal en macacos cynomolgus. A) Las placas se recubrieron con ectodominio de proteína espiga con un dominio de trimerización T4. B) Las placas se recubrieron con el dominio de unión al receptor (RBD) de glicoproteína de espiga. C) Las placas se recubrieron con nucleoproteína.

Figura 17: Títulos neutralizantes determinados por SNT. La línea discontinua representa el límite de detección (LOD, SNT50 = 5). Las muestras con un título de SNT50 inferior a 5 se imputaron a 2,5

Figura 18: Copias genómicas de ARN del SARS-CoV-2 determinadas por RT-qPCR. A) Hisopos nasofaríngeos. B) Hisopos traqueales. Las líneas discontinuas representan el límite de detección (LOD = 476 copias de ARN/mL) y el límite de cuantificación (LOQ = 4760 copias de ARN/mL). Las muestras con copias de ARN/ml por debajo de 476 se imputaron a 238.

Figura 19: Copias subgenómicas de ARN del SARS-CoV-2 determinadas por RT-qPCR. A) Hisopos nasofaríngeos. B) Hisopos traqueales. Las líneas discontinuas representan el límite de detección (LOD = 749 copias de ARN/mL) y el límite de cuantificación (LOQ = 7490 copias de ARN/mL). Las muestras con copias de ARN/ml por debajo de 749 se imputaron a 375.

Figura 20: Análisis de lavado broncoalveolar por RT-qPCR. A) ARN genómico, las muestras con copias de ARN/ml por debajo de 476 (LOD) se imputaron a 238. B) ARN subgenómico, las muestras con copias de ARN/ml por debajo de 749 (LOD) se imputaron a 375. Las líneas discontinuas representan el límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ) en los respectivos ensayos.

Figura 21: Presentación gráfica de GMT para ratas macho y hembra para cada grupo de tratamiento. El placebo son símbolos cuadrados (masculino: símbolos rellenos, femenino: símbolos vacíos) y la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 son símbolos circulares (masculino: símbolos rellenos, hembra: símbolos vacíos) a lo largo del estudio. Las barras de error indican intervalos de confianza (CI) del 95%. GMT <50 se imputaron a 25.

Figura 22: Presentación gráfica de GMT para cada grupo de tratamiento, datos combinados de ratas macho y hembra. Placebo son símbolos cuadrados y la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 es símbolos circulares. Las barras de error indican intervalos de confianza (CI) del 95%. GMT <50 se imputaron a 25.

Figura 23: Gráfico de anticuerpos neutralizantes de SARS-CoV-2 (MNA50) a lo largo del tiempo por grupos de dosis por conjunto de análisis de protocolo (N = 150). Día 1: bajo (N=51), medio (N=49) y alto (N=50). Día 8: bajo (N=51), medio (N=49) y alto (N=50). Día 22: bajo (N=50), medio (N=48) y alto (N=48). Día 36: bajo (N=51), medio (N=48) y alto (N=50). El gráfico muestra GMT y el CI del 95%. Los puntos dispersos son la distribución real de los títulos de anticuerpos neutralizantes.

Figura 24: Función de distribución acumulada inversa para los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 (ND50) para el día 36 por grupos de dosis por conjunto de análisis de protocolo (N=150). Dosis baja (N=51), dosis media (N=48) y dosis alta (N=50).

Figura 25: El título de neutralización se correlaciona con la IgG específica de la proteína S. Gráfico de dispersión entre los títulos de anticuerpos neutralizantes ND50 (MNA) y los títulos de anticuerpos IgG (ELISA) por conjunto de análisis de protocolo (N=150). El gráfico de dispersión muestra la correlación entre los resultados de ELISA (ELU/mL) y MNA (ND50). El coeficiente de correlación de Pearson (r) entre ELISA (ELU/mL) y MNA (ND50) y el valor P para probar la importancia del coeficiente de correlación también se presenta en la gráfica. Las líneas punteadas rojas presentan el límite de detección para ELISA (50,3 ELU/mL) y MNA (ND50=58).

Figura 26: Gráfico de títulos de anticuerpos IgG específicos de proteína S (ELISA) a lo largo del tiempo por grupos de dosis por conjunto de análisis de protocolo (N=150). Día 1: bajo (N=51), medio (N=49) y alto (N=50). Día 8: bajo (N=51), medio (N=49) y alto (N=50). Día 22: bajo (N=51), medio (N=49) y alto (N=50). Día 36: bajo (N=51), medio (N=49) y alto (N=50). El gráfico muestra GMT y el CI del 95%. Los puntos dispersos son la distribución real de los títulos de anticuerpos IgG.

Figura 27: Gráfico de unidades formadoras de puntos gamma de IFN por 2×10^5 PBMC por grupos de dosis y días de evaluación para la proteína de espiga del panel 14, secuencia completa (N=150). Comparación de grupos de dosis (Valor p): día 1 (p = 0,321) y día 36 (p<0,001). Día 1: bajo (N=46), medio (N=43) y alto (N=44). Día 36: bajo (N=44), medio (N=44) y alto (N=45). Los diagramas de caja muestran la mediana, el cuartil inferior y el cuartil superior. La línea horizontal dentro de cada barra es la mediana y el signo más (+) representa el valor medio de cada grupo. Los puntos

dispersos son la distribución real de SFU por $2,5 \times 10^5$ PBMC dentro de cada grupo.

Figura 28: Gráfico de unidades formadoras de manchas gamma de IFN por 2×10^5 PBMC por grupos de dosis y días de evaluación para proteína de membrana (N=150). Comparación de grupos de dosis (valor p): día 1 (p=0,704), día 36 (p=0,014). Día 1: bajo (N=46), medio (N=43) y alto (N=44). Día 36: bajo (N=44), medio (N=44) y alto (N=45). Los diagramas de caja muestran la mediana, el cuartil inferior y el cuartil superior; la línea horizontal dentro de cada barra es la mediana y el signo más (+) representa el valor medio de cada grupo. Los puntos dispersos son la distribución real de SFU por $2,5 \times 10^5$ PBMC dentro de cada grupo.

Figura 29: Gráfico de unidades formadoras de manchas gamma de IFN por 2×10^5 PBMC por grupos de dosis y días de evaluación para la nucleocápside (N=150). Comparación de grupos de dosis (valor p): día 1 (p=0,378), día 36 (p=0,008). Día 1: bajo (N=46), medio (N=43) y alto (N=44). Día 36: bajo (N=44), medio (N=44) y alto (N=45). Los diagramas de caja muestran la mediana, el cuartil inferior y el cuartil superior. La línea horizontal dentro de cada barra es la mediana y el signo más (+) representa el valor medio de cada grupo. Los puntos dispersos son la distribución real de SFU por $2,5 \times 10^5$ PBMC dentro de cada grupo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las modalidades de la presente invención están dirigidas a una vacuna contra el SARS-CoV-2 o una composición inmunogénica que comprende partículas inactivadas de SARS-CoV-2 en combinación con un adyuvante CpG. Por lo general, las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 son partículas inactivadas completas, es decir, las partículas de virus inactivadas se derivan de partículas nativas de SARS-CoV-2 completas que han sido inactivadas. Tal como se usa aquí, "SARS-CoV-2" se refiere al virus SARS-CoV-2 y "partículas de SARS-CoV-2" generalmente se refiere a partículas virales de SARS-CoV-2 completas, es decir, viriones.

En una modalidad, las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 se combinan con el adyuvante CpG que dirige la respuesta de Th1, preferiblemente CpG 1018. Como se usa aquí, "CpG" se refiere a un oligodesoxinucleótido que contiene un motivo de citosina-fosfo-guanosina (CpG) (o CpG-ODN), por ejemplo, que es capaz de actuar como un agonista del receptor tipo toll 9 (TLR9). El motivo CpG se refiere a una secuencia de dinucleótido de citidina-fosfo-guanosina no metilada, por ejemplo, que es capaz de unirse a TLR9. Los adyuvantes que dirigen la respuesta Th1, como CpG,

promueven la inducción de una respuesta inmunitaria predominantemente T auxiliar de tipo 1 (es decir, Th1) en un sujeto inmunizado (en lugar de una respuesta de tipo Th2), es decir, una "respuesta sesgada por Th1". Las propiedades de dirección Th1 o Th2 de las vacunas comúnmente utilizadas son conocidas en la técnica. Sorprendentemente, se descubrió que el uso de un adyuvante que promueve una respuesta Th1, por ejemplo, CpG 1018, puede mejorar la inmunogenicidad de la vacuna y, por lo tanto, las respuestas antivirales, además de reducir el riesgo de efectos desventajosos como la inmunopatología (que puede resultar de un predominantemente Respuesta de tipo Th2 posiblemente debida a hipersensibilidad frente a componentes virales). En una modalidad, la vacuna contra el SARS-CoV-2 de la presente invención también comprende el alumbre adyuvante estimulante de Th2, que tiene una tendencia conocida a la desviación de Th2 en humanos. Los anticuerpos neutralizantes, cuya producción es crítica para la inmunidad antiviral, son fuertemente estimulados por adyuvantes estimulantes de Th2, como por ejemplo, alumbre. También son importantes para la inmunidad antiviral las respuestas inmunitarias celulares, que el alumbre solo estimula débilmente. Administrados juntos, el alumbre y los adyuvantes inductores de Th1, como CpG, pueden proporcionar una potente respuesta antiviral. En resumen, el uso de CpG y alumbre juntos en una formulación de vacuna puede proporcionar una respuesta inmunitaria más equilibrada a los antígenos, incluidos los componentes tanto humorales como celulares, y puede tener efectos menos nocivos que el alumbre solo con una respuesta predominantemente Th2.

En una modalidad, el adyuvante CpG comprendido en la vacuna de la invención es un CpG de clase A, clase B o clase C (ver Tabla A-1), preferiblemente un CpG de clase B. Las moléculas CpG de clase B incluyen CpG 1018, CpG 1826 y CpG 7909 (SEQ ID Nos: 4, 7 y 8, respectivamente; Tabla A-2). El más preferido es CpG 1018.

Tabla A-1. Características comparativas de las clases CpG A, B y C (Campbell JD, 2017, en Christopher B. Fox (ed.), Vaccine Adjuvants: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 1494, DOI 10.1007/978-1-4939 -6445-1 2)

Clase	Características estructurales	Características inmunológicas
CpG-A	Motivo(s) CpG de fosfodiéster Fosforotioato poli-G a 5' y 3' Forma agregados	Fuerte inducción de pDC IFN- α Maduración pDC moderada Activación débil de células B
CpG-B	Esqueleto de fosforotioato Rico en T con motivos CpG monomérico	Fuerte activación de células B Fuerte maduración pDC Inducción débil de pDC IFN- α
CpG-C	Esqueleto de fosforotioato 5'-TCG, motivo CpG en palíndromo central Formas dúplex	Buena inducción pDC IFN- α Buena maduración pDC Buena activación de células B

IFN, interferón; pDC, célula dendrítica plasmacitoide

Tabla A-2. GPC Clase B

	Secuencia	SEQ ID NO:
CpG 1018	TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA	4
CpG 1826	TCCATGACGTTCTGACGTT	7
CpG 7909	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	8

CpG 1018 puede adsorberse en alumbre y, por lo tanto, usarse como un adyuvante combinado que induce respuestas Th1 y Th2 (como se describe, por ejemplo, en Tian et al. Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 28), pp: 45951-45964). Por lo tanto, en una modalidad, la composición de vacuna con adyuvante CpG de la invención comprende además aluminio (Al^{3+}), preferiblemente en forma de una sal de aluminio, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, preferiblemente hidróxido de aluminio. Una sal de aluminio preferida es el hidróxido de aluminio con contenido reducido de Cu, por ejemplo, inferior a 1,25 ppb basado en el peso de la composición de la vacuna, un adyuvante descrito en detalle en WO2013/083726 o Schlegl et al.,

Vaccine 33 (2015) 5989-5996. En una modalidad preferida, la composición de la vacuna comprende tanto CpG como Al^{3+} , es decir, el adyuvante es una combinación o mezcla de CpG y Al^{3+} , preferiblemente CpG 1018 (SEQ ID NO: 4) y Al^{3+} proporcionado en forma de hidróxido de aluminio ($\text{Al}(\text{OH})_3$). La presencia de Al^{3+} puede reducir la dosis requerida de CpG, es decir, tener un efecto "ahorrador de dosis". En una modalidad, la vacuna SARS-CoV-2 se formula con Al^{3+} y se combina con una solución separada que contiene CpG directamente antes de la vacunación de un sujeto; es decir, "mezcla al lado de la cama". En una modalidad preferida, los dos adyuvantes están ambos comprendidos en la formulación de la vacuna contra el SARS-CoV-2 de la invención; es decir, "formulación de vial único".

En una modalidad, la relación peso/peso (p/p) de Al^{3+} :CpG, preferiblemente el Al^{3+} proporcionado en forma de relación $\text{Al}(\text{OH})_3$:CpG 1018 (p/p), en la composición de la vacuna es de aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, preferiblemente entre aproximadamente 1:3 y 3:1, más preferiblemente entre aproximadamente 1:2 y 1:1, lo más preferiblemente aproximadamente 1:2, incluso más preferiblemente 1:2 en seres humanos. En este sentido, se sabe que los efectos de CpG en ratones y humanos son muy diferentes, en parte debido a los diferentes receptores TLR9 que responden de manera diferente a las secuencias de ADN de CpG, así como a los patrones únicos de distribución celular de la expresión de TLR9 en ratones y humanos (Chuang TS et al. 2002 Toll-like receptor 9 mediates CpG-DNA signaling. J Leukocyte Biol. (71)538-544). Por lo tanto, es probable que la relación alumbre:CpG que da una respuesta óptima a cualquier antígeno dado difiera, quizás sustancialmente, en humanos y ratones. Como se menciona aquí, el peso del componente de alumbre se refiere al peso del Al^{3+} en la solución, independientemente del tipo de sal de aluminio que se utilice. Por ejemplo, 0,5 mg de Al^{3+} corresponden a 1,5 mg de alumbre. En una modalidad, la cantidad de alumbre (Al^{3+}) presente en la composición de la vacuna contra el SARS-CoV-2 está entre aproximadamente 0,1 y 2 mg/ml, entre aproximadamente 0,2 y 1,5 mg/ml, entre aproximadamente 0,5 y 1,3 mg/ml, especialmente entre de aproximadamente 0,8 a 1,2 mg/ml, lo más preferiblemente de aproximadamente 1 mg/ml, es decir, 0,5 mg/dosis. En una modalidad preferida, la cantidad relativamente alta de alumbre (en comparación con las vacunas con adyuvante de alumbre autorizadas actualmente) se usa para asegurar la unión completa del antígeno, así como la unión de al menos una parte de la CpG total

en la formulación. A este respecto, la proporción de alumbre:CpG afecta a la cantidad de CpG desorbida "libre", es decir, la CpG que no está unida al alumbre y/o al antígeno en la composición de la vacuna. En una modalidad preferida, la cantidad de CpG libre (no unida) en la composición de la vacuna es superior al 10%, superior al 20%, superior al 30%, superior al 40%, superior al 50%, superior al 60%, superior al 70%, más del 80%, más del 90%, más del 95%, preferiblemente alrededor del 70% al 95%, lo más preferiblemente alrededor del 80% al 90%, por ejemplo, por peso (basado en el peso total de CpG en la composición de la vacuna). En particular, la relación alumbre:CpG debe facilitar la mayoría del contenido de CpG en CpG "libre" (desorbido); es decir, la CpG no está unida a los componentes de la vacuna de manera que permanece en un depósito. En una modalidad preferida, la cantidad de CpG libre frente a la CpG unida es superior al 50%, superior al 60%, superior al 70%, superior al 80%, superior al 85%, superior al 90%, preferiblemente superior a entre 70 y 90%, especialmente entre aproximadamente 80 y 90%, por ejemplo, en peso (es decir, la cantidad de CpG libre en peso basada en el peso total de CpG en la composición de vacuna). En una modalidad, la cantidad de CpG en la composición de la vacuna contra el SARS-CoV-2 de la presente invención está entre aproximadamente 0,25 y 6 mg/ml, entre aproximadamente 0,5 y 3 mg/ml, entre aproximadamente 1 y 3 mg/ml, especialmente entre aproximadamente 1,5 y 2,5 mg/ml, lo más preferiblemente aproximadamente 2 mg/ml, es decir, 1 mg/dosis. En una modalidad especialmente preferida, la composición de vacuna contra el SARS-CoV-2 de la presente invención se adyuva con 1 mg/ml de Al^{3+} y 2 mg/ml de CpG 1018; es decir, 0,5 mg de Al^{3+} y 1 mg/ml de CpG 1018 por dosis.

Además de la proporción de alumbre a CpG, diferentes sistemas tampón pueden afectar la adsorción de CpG a Al^{3+} y/o antígeno en la composición de la vacuna. Por ejemplo, el uso de un sistema de tampón Tris en la composición de la vacuna dio como resultado una CpG libre reducida (es decir, una desorción reducida), mientras que un sistema de tampón fosfato permitió una mejor desorción de CpG. En un ejemplo particular, una formulación tamponada con fosfato que contenía 1 mg/mL de Al^{3+} (hidróxido de aluminio) y 2 mg/mL de CpG 1018 (proporción 1:2 p/p) tenía solo alrededor de 10-20% de CpG unido, es decir, alrededor de 80- 90% GPC gratis. Cuando se formula en tampón de fosfato, se adsorbe aproximadamente 0,3 mg de CpG por mg de Al^{3+} (datos no mostrados).

Normalmente, el adyuvante se combina con las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 durante la fabricación del producto de vacuna, es decir, el producto de vacuna fabricado comprende el adyuvante y se vende/distribuye de esta forma. En

modalidades alternativas, el adyuvante se puede combinar con las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 en el punto de uso, por ejemplo, inmediatamente antes de la administración clínica de la vacuna (a veces denominada “mezcla al lado de la cama” de los componentes de la vacuna). Por lo tanto, la presente invención comprende productos de vacunas que comprenden partículas inactivadas de SARS-CoV-2 y un adyuvante como se describe aquí, así como kits que comprenden los componentes individuales de los mismos (por ejemplo, adecuados para mezclar junto a la cama) y el uso combinado de los componentes individuales de la vacuna para prevenir o tratar la infección por SARS-CoV-2.

En algunas modalidades de la presente invención, las partículas de SARS-CoV-2 se inactivan sin modificar sustancialmente su estructura superficial. En otras palabras, una conformación superficial nativa de las partículas de SARS-CoV-2 se retiene en las partículas de virus inactivadas. Sorprendentemente, se ha encontrado que optimizando un proceso de inactivación, por ejemplo, usando beta-propiolactona, la infectividad de las partículas nativas de SARS-CoV-2 puede anularse sustancialmente, es decir, anularse por completo, sin afectar negativamente su antigenicidad y/o inmunogenicidad. Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto una vacuna de virus inactivado (por ejemplo, una vacuna de virus inactivado con beta-propiolactona) que genera anticuerpos neutralizantes y/o inmunidad protectora contra la infección por SARS-CoV-2.

En una modalidad, las partículas de SARS-CoV-2 se inactivan mediante un método que se dirige preferentemente al ARN viral. Con esto se quiere decir que por ejemplo, el paso de inactivación modifica el ARN viral más que las proteínas virales. Por lo tanto, las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 pueden comprender ARN viral de replicación deficiente, es decir, el ARN viral se modifica en el paso de inactivación de manera que las partículas inactivadas son incapaces de replicarse. Al utilizar un método de inactivación que se dirige preferentemente al ARN viral, la presente invención permite ventajosamente la conservación de epítomos inmunogénicos en las proteínas de la superficie viral.

Preferiblemente, el método de inactivación preserva las proteínas virales (superficiales) en relación con el ARN viral, por ejemplo, las proteínas de la superficie viral (por ejemplo, la proteína de espiga (S)) pueden comprender modificaciones menos o más infrecuentes resultantes del paso de inactivación en comparación con el ARN viral. Por ejemplo, una proporción más baja de residuos de aminoácidos en las proteínas de la superficie viral (por ejemplo, proteína S) puede modificarse mediante el paso de

inactivación en comparación con la proporción de residuos de nucleótidos modificados en el ARN viral. En algunas modalidades, la proporción de residuos de aminoácidos modificados en las proteínas de la superficie viral (por ejemplo, proteína S) puede ser al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 70% o 90% menor que la proporción de residuos de nucleótidos modificados en el ARN viral. Por "modificaciones" o "residuos modificados" se entiende que se refiere a residuos no nativos que no están presentes en las partículas nativas de SARS-CoV-2, por ejemplo, modificaciones químicas (covalentes) de dichos residuos resultantes de El paso de inactivación.

En una modalidad, el ARN viral se inactiva mediante alquilación y/o acilación, es decir, las modificaciones en las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 comprenden residuos de nucleótidos alquilados y/o acilados. En algunas modalidades, las modificaciones se dirigen preferentemente a residuos de purina (especialmente guanina), por ejemplo, las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 comprenden uno o más residuos de guanina modificados (por ejemplo, alquilados o acilados). En algunos casos, el paso de inactivación puede conducir al entrecruzamiento del ARN viral con proteínas virales, por ejemplo, a través de residuos de guanina en el ARN viral. El paso de inactivación también puede introducir muescas o roturas de cadenas en el ARN viral, por ejemplo, resultando en la fragmentación del genoma viral.

Los agentes alquilantes y/o acilantes adecuados son conocidos en la técnica. En una modalidad, el agente inactivante comprende beta-propiolactona, es decir, la vacuna comprende partículas de virus inactivadas con beta-propiolactona. En cualquier caso, en una modalidad particular, el tratamiento con beta-propiolactona (aquí también denominado "BPL") es particularmente preferido de acuerdo con la presente invención, porque da como resultado partículas de SARS-CoV-2, que son sustancialmente inactivas, pero que conservan una alta antigenicidad e inmunogenicidad contra los epítomos neutralizantes presentes en el SARS-CoV-2 nativo. En particular, se descubrió sorprendentemente que la beta-propiolactona se puede usar para inactivar partículas de SARS-CoV-2 con un número mínimo de modificaciones de proteínas. Por ejemplo, como se demuestra en los Ejemplos 7 y 10 a continuación, la inactivación de partículas de SARS-CoV-2 usando beta-propiolactona da como resultado un número mucho menor de modificaciones de proteínas virales en comparación con la inactivación de partículas de influenza por beta-propiolactona. Por lo tanto, en partículas inactivadas de SARS-CoV-2 con beta-propiolactona, se puede conservar una conformación superficial nativa de las partículas virales.

En una modalidad preferida de la invención, el ARN viral se inactiva de

manera optimizada, es decir, se inactiva lo suficiente como para que ya no sea infeccioso, pero no se inactiva en exceso para que se produzcan numerosas modificaciones en diferentes aminoácidos, en particular se producen en las proteínas S. En una modalidad aún más preferida, la inactivación de BPL no solo inactiva suficientemente (pero no inactiva en exceso) el virus SARS-CoV-2, sino que también inactiva suficientemente los virus que podrían ser co-enriquecidos y co-cultivados en el proceso de fabricación (véase, por ejemplo, parte experimental). Un virus particularmente difícil de inactivar que puede co-cultivarse y co-enriquecerse es el PPV (parvovirus porcino) – ver parte experimental. La concentración de beta-propiolactona en el paso de inactivación puede optimizarse para asegurar la inhibición completa de la replicación viral mientras se preserva la conformación de las proteínas de superficie en el virus. Por ejemplo, la concentración de beta-propiolactona en el paso de inactivación puede ser, por ejemplo, 0,01 a 1% en peso, preferiblemente 0,01 a 0,1% en peso, más preferiblemente alrededor de 0,03% en peso. Se encontró que una cantidad preferida de BPL era 500 ppm donde el virus SARS-CoV-2, pero también otros virus/impurezas, se inactivan mientras se preserva (es decir, no se modifica) la mayoría de los aminoácidos de la proteína S (es decir, solo unos pocos aminoácidos). Se demostró que los ácidos se modificaron con baja probabilidad).

En algunas modalidades, las partículas nativas de SARS-CoV-2 pueden ponerse en contacto con beta-propiolactona durante al menos 5 horas, al menos 10 horas, al menos 24 horas o al menos 4 días, por ejemplo, 5 a 24 horas o más, como 48 horas. El paso de inactivación se puede realizar entre alrededor de 0°C y alrededor de 25°C, preferiblemente alrededor de 4°C o alrededor de 22°C, o por ejemplo, 18 a 24°C. En una modalidad, el paso de inactivación (por ejemplo, con beta-propiolactona) se realiza de 2°C a 8°C durante 24 horas. El paso de inactivación puede opcional y preferiblemente ir seguido de un paso de hidrolización del agente de inactivación, como se sabe en la técnica (que se puede realizar, por ejemplo, a aproximadamente 37°C +/- 2°C durante un tiempo total de 2,5 horas +/- 0,5 horas para beta-propiolactona). Por lo general, tiempos de incubación más largos y/o temperaturas más altas en el paso de inactivación pueden mejorar la inactivación viral, pero también pueden conducir a un mayor riesgo de modificaciones superficiales no deseadas de las partículas virales, lo que lleva a una inmunogenicidad reducida. Por lo tanto, el paso de inactivación se puede realizar, por ejemplo, el menor tiempo necesario para producir una partícula de virus completamente inactivada. Después de completar la hidrólisis, la solución viral inactivada en una modalidad se enfrió inmediatamente a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ y se almacenó allí

hasta que se confirmó la inactivación mediante un ensayo de placas de gran volumen y un ensayo de pases en serie.

La inactivación con beta-propiolactona de las partículas de SARS-CoV-2 puede modificar preferentemente los residuos de cisteína, metionina y/o histidina. Por lo tanto, en algunas modalidades, la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende uno o más residuos de cisteína, metionina y/o histidina modificados con beta-propiolactona. Sin embargo, en las modalidades de la presente invención, las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 con beta-propiolactona muestran relativamente pocas modificaciones proteicas. Así, por ejemplo, una partícula inactivada de SARS-CoV-2 en la vacuna puede comprender menos de 200, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 o 6 residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona. Preferiblemente, una proteína de espiga (S) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende menos de 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 o 6 residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona. Más preferiblemente, la partícula inactivada de SARS-CoV-2 o su proteína de espiga comprende 20 o menos, 15 o menos, 10 o menos, o 5 o menos residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona. Lo más preferiblemente, la partícula inactivada de SARS-CoV-2 o su proteína de espiga comprende de 1 a 100, de 2 a 70, de 3 a 50, de 4 a 30, de 5 a 25, de 5 a 20, de 10 a 20 o aproximadamente 15 beta-propiolactona modificada. residuos de aminoácidos.

En otra modalidad, menos del 20%, 15%, 10%, 5% o 4% de los polipéptidos del SARS-CoV-2 están modificados con beta-propiolactona. Por ejemplo, del 0,1 al 10%, del 1 al 8%, del 2 al 7% o alrededor del 3%, 4%, 5% o 6% de los polipéptidos del SARS-CoV-2 en la partícula pueden estar modificados con beta-propiolactona. La modificación de beta-propiolactona de residuos y/o polipéptidos en la vacuna puede detectarse mediante espectrometría de masas, por ejemplo, usando cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS-MS), por ejemplo, usando un método como se describe en el Ejemplo 7 o el Ejemplo 10. En tal método, las partículas de SARS-CoV-2 pueden digerirse para fragmentar las proteínas en polipéptidos SARS-CoV-2 para análisis LC-MS-MS. La etapa de digestión se puede realizar mediante cualquier enzima adecuada o combinación de enzimas, por ejemplo, por tripsina, quimotripsina y/o PNGasa F (péptido:N-glicosidasa F), o por ejemplo, hidrólisis ácida. Preferiblemente, el porcentaje de polipéptidos modificados con BPL detectados por LC-MS-MS después de la digestión enzimática o hidrólisis ácida es: (a) digestión con tripsina, 1 a 5%, 2 a 4% o aproximadamente 3%; (b) digestión con tripsina + PNGasa F, 1 a 5%, 2 a 4% o aproximadamente 3%; (c) quimotripsina, 1 a 10%, 3 a

8% o aproximadamente 6%; (d) hidrólisis ácida, 1 a 6%, 2 a 5% o aproximadamente 4%. En este contexto, un polipéptido "modificado con beta-propiolactona" significa que el polipéptido comprende al menos una modificación con beta-propiolactona, por ejemplo, al menos un residuo modificado con beta-propiolactona.

En algunas modalidades, una proteína de espiga (S) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en uno o más de los siguientes residuos: 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 y/o 1271, por ejemplo, en SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27. Preferiblemente, la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en uno o más de los siguientes residuos: H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 y/o H1271, por ejemplo, en SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27. En otra modalidad, la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en uno o más de los siguientes residuos: H207, H245, C379, M1029 y/o C1032, por ejemplo, en SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27. Por "una posición correspondiente" se entiende una posición en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27 que se alinea con la posición H207, H245, C379, M1029 y/o C1032 en SEQ ID NO:3, por ejemplo, cuando SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27 está alineado con SEQ ID NO: 3 utilizando un programa como NCBI Basic Local Alignment Search Tool (BLAST).

Por ejemplo, en algunas modalidades, las posiciones en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27 correspondientes a H207, H245, C379, M1029 y C1032 en SEQ ID NO: 3 se muestran a continuación:

Seq ID					
3	H207	H245	C379	M1029	C1032
19	H207	H244	C378	M1028	C1031
21	H207	H245	C379	M1029	C1032
23	H204	H242	C376	M1026	C1029
25	H207	H245	C379	M1029	C1032
27	H207	H245	C379	M1029	C1032

En algunas modalidades, una glicoproteína de membrana (M) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en uno o más de los siguientes residuos: 125, 154, 155, 159 y/o 210, preferiblemente H154, H155, C159 y/o H210, por ejemplo, en SEQ ID NO: 29.

En algunas modalidades, una proteína de nucleocápside (N) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en M234, por ejemplo, en SEQ ID NO: 28.

En algunas modalidades, menos del 30%, 20%, 10%, 5%, 3% o 1% de uno o más de los siguientes residuos en las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 están modificadas con beta-propiolactona: (i) en la proteína de espiga (S), por ejemplo, en SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27: residuos 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 y/o 1271; preferentemente H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 y/o H1271; alternativamente H207, H245, C379, M1029 y/o C1032; (ii) en la glicoproteína de membrana (M), por ejemplo, en SEQ ID NO: 29: residuos 125, 154, 155, 159 y/o 210; preferiblemente H154, H155, C159 y/o H210; y/o (iii) M234 de la proteína de la nucleocápside (N), por ejemplo, en SEQ ID NO: 28. En modalidades preferidas, menos del 30%, 20%, 10%, 5%, 3% o 1% de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o cada uno de los residuos anteriores en las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 están modificadas con beta-propiolactona. En este párrafo, el % de residuos modificados pretende referirse a la ocupación del sitio, por ejemplo, la proporción de péptido modificado a no modificado para el mismo sitio de modificación normalizado a la abundancia de proteína como se describe en los Ejemplos 7 y/o 10 a continuación.

En otra modalidad preferida, la proporción de residuos modificados con

beta-propiolactona (es decir, la ocupación del sitio) en las siguientes posiciones en las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 es:

(i) en la proteína de espiga (S) (por ejemplo, de SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27):

(a) H207: menos del 30%, preferentemente del 0,01 al 25%; y/o

(b) H245: menos del 10%, preferentemente del 0,1 al 5%; y/o

(c) C379: menos del 5%, menos del 1% o menos del 0,1%; y/o

(d) M1029: menos del 5%, menos del 1% o menos del 0,1%; y/o

(e) C1032: menos del 5%, menos del 1% o menos del 0,1%; y/o

(ii) en la glicoproteína de membrana (M) (por ejemplo, de SEQ ID NO: 29):

(f) H154: menos del 5%, menos del 1% o menos del 0,1%; y/o

(g) H155: menos del 10%, preferentemente del 0,1 al 5%; y/o

(h) C159: menos del 5%, menos del 1% o menos del 0,1%; y/o

(i) H210: menos del 20%, preferentemente del 0,1 al 10%; y/o

(iii) en la proteína de la nucleocápside (N) (por ejemplo, de SEQ ID NO: 28):

(j) M234: menos del 90%, menos del 10% o menos del 0,1%.

En otra modalidad preferida, la proporción de residuos modificados con beta-propiolactona (es decir, la ocupación del sitio) en cada una de las siguientes posiciones en la proteína de espiga (S) (por ejemplo, de SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27) de las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 es:

(a) residuos H49, H146, C166, H207, H519, M1029, H1083, H1088, H1101, H1159 y/o H1271: menos del 20%, preferentemente del 0,01 al 10%, más preferentemente del 0,1 al 5%; y/o

(b) residuos M177, C432, H625: menos del 30%, preferentemente del 0,1 al 20%, más preferentemente del 1 al 10%; y/o

(c) residuos H245, H1058: menos del 30%, preferentemente del 0,1 al 20%, más preferentemente del 5 al 15%;

En algunas modalidades, la proporción de residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona en la partícula inactivada de SARS-CoV-2 (o proteína de espiga (S) de la misma) puede ser de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 70% o 90% menor que la proporción de residuos modificados en una partícula de influenza inactivada con beta-propiolactona (o hemaglutinina (HA) o proteína

neuraminidasa (NA) de la misma), por ejemplo, en una partícula de influenza que ha sido inactivada en condiciones similares a las de la partícula SARS-CoV-2.

En una modalidad alternativa, el ARN viral puede inactivarse mediante tratamiento con luz ultravioleta (UV). El tratamiento con UV se puede usar para apuntar preferentemente al ARN (en comparación con los polipéptidos) en las partículas virales, lo que da como resultado, por ejemplo, nucleótidos modificados y/o fragmentación. En algunas modalidades, el tratamiento con UV se puede combinar con el tratamiento con beta-propiolactona para mejorar la inactivación del virus, por ejemplo, un paso de tratamiento con beta-propiolactona puede ir seguido de un paso de tratamiento con UV o viceversa, o se puede realizar un paso de tratamiento con UV al mismo tiempo que el paso de tratamiento con beta-propiolactona.

En otras modalidades, las partículas nativas de SARS-CoV-2 pueden inactivarse usando formaldehído. Sin embargo, la inactivación con formaldehído normalmente es menos preferida en la presente invención, ya que es menos adecuada para dirigirse preferentemente al ARN viral mientras preservar los epítomos inmunogénicos en las proteínas de la superficie viral.

Por lo tanto, en modalidades preferidas, los pasos de inactivación (especialmente cuando se usa formaldehído, pero también cuando se usan otros agentes de inactivación como, por ejemplo, beta-propiolactona) se realizan en condiciones suaves para preservar la integridad del antígeno de superficie, especialmente la integridad de la proteína S.

En una modalidad, dicho método de inactivación leve comprende poner en contacto una composición líquida que comprende partículas nativas de SARS-CoV-2 con un agente químico de inactivación viral (tal como, por ejemplo, cualquiera de los agentes químicos de inactivación enumerados anteriormente o una combinación de los mismos, por ejemplo, formaldehído o, preferiblemente, beta-propiolactona) en un recipiente, mezclando el agente químico de inactivación viral y la composición líquida que comprende partículas de SARS-CoV-2 en condiciones de flujo laminar pero no de flujo turbulento, e incubando el agente químico de inactivación viral y la composición líquida que comprende SARS-CoV-2 partículas durante un tiempo suficiente para inactivar las partículas virales. El paso de inactivación suave se realiza opcionalmente en una bolsa de biorreactor flexible. El paso de inactivación suave comprende preferiblemente cinco o menos inversiones del recipiente durante el período de inactivación. Preferiblemente, la mezcla del agente químico de inactivación viral y la composición que comprende partículas nativas de SARS-CoV-2 comprende someter el

recipiente a balanceo, rotación, agitación orbital u oscilación durante no más de 10 minutos a no más de 10 rpm durante el período de incubación.

Los métodos de inactivación suaves o suaves adecuados se describen a continuación en los Ejemplos. También se describen detalles adicionales de dichos métodos en el documento WO 2021/048221, cuyo contenido se incorpora aquí en su totalidad.

Por lo general, el paso de inactivación elimina sustancialmente la infectividad de las células de mamíferos (por ejemplo, humanos) por la partícula inactivada de SARS-CoV-2. Por ejemplo, la infectividad de las células de mamíferos puede reducirse al menos en un 99%, 99,99% o 99,9999% en comparación con una partícula nativa de SARS-CoV-2, o la infectividad de las células humanas por parte de una partícula inactivada de SARS-CoV-2 puede reducirse. indetectable Pueden usarse ensayos estándar para determinar la infectividad residual y el título viral efectivo, por ejemplo, ensayos de placa, determinación de TCID₅₀ (50% de dosis infecciosa de cultivo de tejido). Por ejemplo, las células de mamífero pueden ser células MDCK, COS o Vero.

En modalidades preferidas de la presente invención, se conserva una conformación superficial nativa de las partículas de SARS-CoV-2 en las partículas de virus inactivadas. Con esto se quiere decir que por ejemplo, uno o más o más de todos los epítopos inmunogénicos (neutralizantes) se retienen en las partículas de virus inactivadas, de modo que las partículas inactivadas son capaces de generar anticuerpos neutralizantes contra partículas nativas de SARS-CoV-2 cuando se administran a un sujeto humano. Por "conformación de la superficie nativa" se entiende la conformación de la superficie que se encuentra en las partículas nativas de SARS-CoV-2, es decir, las partículas de SARS-CoV-2 (viriones) que no han sido inactivadas. La propiedad de la vacuna o de las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 para generar anticuerpos neutralizantes en un sujeto puede determinarse usando, por ejemplo, una prueba de neutralización por reducción de placas (ensayo PRNT), por ejemplo, utilizando una muestra de suero del sujeto inmunizado como se conoce en la técnica.

En modalidades preferidas, la presente invención comprende que una conformación nativa de (i) proteína de espiga (S); (ii) proteína de nucleocápside (N); (iii) glicoproteína de membrana (M); y/o (iv) la proteína de envoltura (E) se conserva en las partículas virales inactivadas. Preferiblemente, la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una proteína de espiga de conformación nativa (S). Por lo tanto, la proteína S (y/o N y/o M y/o E) en la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende

preferentemente uno o más o todos los epítomos inmunogénicos (neutralizantes) (intactos) presentes en partículas nativas del SARS-CoV-2. Preferiblemente, la proteína S (y/o N y/o M y/o E) en las partículas virales inactivadas no son modificados, o no se modifica sustancialmente por el paso de inactivación.

La conservación de la conformación de la superficie de las partículas víricas se puede evaluar usando técnicas estándar. Por ejemplo, se pueden utilizar métodos como la cristalografía de rayos X, el análisis MS (desplazamiento de la masa de aminoácidos por modificación) y la microscopía crioelectrónica para visualizar la superficie del virus. Las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas presentes en la superficie de las partículas virales también pueden analizarse mediante métodos como la espectroscopia de dicroísmo circular (CD) (por ejemplo, en el UV lejano (190-250 nm) o UV cercano (250-300 nm) rango). Además, la conservación de una conformación de superficie nativa puede confirmarse mediante el uso de anticuerpos dirigidos contra epítomos presentes en la superficie viral nativa, por ejemplo, en la proteína S. La reactividad de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 tanto en las partículas de virus inactivadas como nativas se puede utilizar para demostrar la retención de epítomos potencialmente neutralizantes en la vacuna.

Se conoce la conformación de la superficie de los viriones del SARS-CoV-2 y, en particular, de la proteína de espiga (S), y se ha publicado en varios estudios recientes. Véase, por ejemplo, Shang, J. et al. (Base estructural del reconocimiento del receptor por SARS-CoV-2. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y> (2020)), que describe la estructura cristalina de la unión del receptor SARS-CoV-2 dominio. Además, Paredes et al. (Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein, *Cell* 180, 1–12 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>) proporciona una descripción detallada de la conformación de la superficie de la proteína S usando crio-EM, y describe anticuerpos de neutralización cruzada que se dirigen a epítomos de proteína S conservados.

Los anticuerpos monoclonales contra los epítomos de superficie del SARS-CoV-2 (incluso en la proteína S) se describen en la literatura (por ejemplo, como se mencionó anteriormente), están disponibles en fuentes comerciales y/o se pueden generar utilizando técnicas estándar, como la inmunización de animales de experimentación. Por ejemplo, a partir del 9 de septiembre de 2020, al menos 169 anticuerpos diferentes contra el SARS-CoV-2 estaban disponibles en MyBioSource, Inc., San Diego, CA (por ejemplo, No. de catálogo MBS8574747, consulte www.MyBioSource.com). En la misma fecha, al menos 28 anticuerpos diferentes contra

el SARS-CoV-2 estaban disponibles en Sino Biological US Inc., Wayne, PA (por ejemplo, No. de cat. 40150-D006, consulte <https://www.sinobiological.com/>). Otros anticuerpos adecuados se describen en Ou et al. (Caracterización de la glicoproteína de espiga del SARS-CoV-2 en la entrada del virus y su reactividad cruzada inmunitaria con el SARS-CoV, Nature Communications (2020) 11:1620; <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>). En modalidades de la presente invención, un experto puede detectar la conservación de una conformación superficial nativa del SARS-CoV-2 (o, por ejemplo, la proteína S o N del mismo) a través de la unión de tales anticuerpos con las partículas inactivadas. En otras palabras, las partículas inactivadas se unen específicamente a uno o más anticuerpos anti-SARS-CoV-2 dirigidos contra epítomos de superficie, preferiblemente anticuerpos anti-proteína S, por ejemplo, a anticuerpos generados contra epítomos neutralizantes en viriones SARS-CoV-2 nativos.

Las partículas de SARS-CoV-2 en la composición de la vacuna pueden derivar de cualquier cepa conocida de SARS-CoV-2 o variantes de la misma. Por ejemplo, el virus puede ser una cepa como se define en la Figura 2, o puede comprender una secuencia de nucleótidos o aminoácidos como se define allí, o una secuencia variante que tiene al menos, por ejemplo 95% de identidad de secuencia con el mismo. Por ejemplo, en una modalidad, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una secuencia de ARN que corresponde a una secuencia de ADN definida por SEQ ID NO: 1, 9, 12 o 15. En una modalidad preferida, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una secuencia de ARN correspondiente a la secuencia de ADN definida por SEQ ID NO: 9; es decir, el virus Italy-INMI1 SARS CoV-2. Este aislado de SARS-CoV-2 fue el primero en ser identificado y caracterizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma, Italia (Capobianchi MR, et al. Molecular characterization of SARS-CoV-2 from the first case de COVID-19 en Italia. 2020 Clin Microbiol Infect. 2020 Jul; 26(7): 954–956; doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.025). Por “correspondiente a”, se entenderá que la secuencia de ADN definida es un equivalente de la secuencia de ARN viral, es decir, es una secuencia de ADN o ADNc que codifica el ARN viral o una secuencia complementaria al ARN viral. Como se describe aquí, el proceso de inactivación puede resultar en la modificación (por ejemplo, alquilación o acilación) y/o fragmentación del ARN viral y, por lo tanto, se entenderá que las partículas virales inactivadas pueden no comprender una secuencia de ARN intacta como se define aquí, sino que son derivado de partículas virales nativas que comprenden tal secuencia.

Las partículas de SARS-CoV-2 también pueden comprender variantes

del linaje SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 conocido o también denominado linaje de referencia, por ejemplo, secuencias que tienen al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y/o NCBI Secuencia de referencia NC_045512.2. Preferiblemente, la secuencia variante codifica una partícula SARS-CoV-2 infecciosa, por ejemplo, una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN que puede empaquetar un virus SARS-CoV-2 virulento.

Otras partículas conocidas de SARS-CoV-2 también pueden comprender variantes del conocido linaje sudafricano B.1.351 de SARS-CoV-2, por ejemplo, secuencias que tienen al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 18 y/o NCBI Secuencia de referencia MW598408. Preferiblemente, la secuencia variante codifica una partícula SARS-CoV-2 infecciosa, por ejemplo, una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN que puede empaquetar un virus SARS-CoV-2 virulento. En la Figura 2 se dan más ejemplos de variantes del conocido linaje sudafricano B.1.351 del SARS-CoV-2.

Otras partículas conocidas de SARS-CoV-2 también pueden comprender variantes del conocido linaje brasileño P.1 de SARS-CoV-2, por ejemplo, secuencias que tienen al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 20 y/o NCBI Secuencia de referencia MW520923. Preferiblemente, la secuencia variante codifica una partícula SARS-CoV-2 infecciosa, por ejemplo, una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN que puede empaquetar un virus SARS-CoV-2 virulento. En la Figura 2 se dan más ejemplos de variantes del conocido linaje brasileño P.1 del SARS-CoV-2.

Otras partículas de SARS-CoV-2 conocidas también pueden comprender variantes del linaje B.1.1.7 de SARS-CoV-2 UK conocido, por ejemplo, secuencias que tienen al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 22 y/o NCBI Secuencia de referencia MW422256. Preferiblemente, la secuencia variante codifica una partícula SARS-CoV-2 infecciosa, por ejemplo, una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN que puede empaquetar un virus SARS-CoV-2 virulento. En la Figura 2 se dan más ejemplos de variantes del conocido linaje B.1.1.7 del SARS-CoV-2 del Reino Unido.

Otras partículas de SARS-CoV-2 conocidas también pueden comprender

variantes de los linajes californianos de SARS-CoV-2 conocidos B.1.427 y B.1.429, por ejemplo, secuencias que tienen al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 24 y/o SEQ ID NO: 26. Preferiblemente, la secuencia variante codifica una partícula de SARS-CoV-2 infecciosa, por ejemplo, una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN que puede empaquetar un virus SARS-CoV-2 virulento. Se pueden encontrar más ejemplos de variantes de los linajes californianos conocidos de SARS-CoV-2 en GeneBank.

De manera similar, en modalidades preferidas, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una proteína S del linaje de Wuhan que comprende o consiste en (i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 3, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% de identidad con SEQ ID NO: 3.

En modalidades preferidas adicionales, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una proteína S del linaje sudafricano B1.351 que comprende o consiste en (i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 19, o (ii) un aminoácido secuencia que tiene al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% de identidad con SEQ ID NO: 19.

En modalidades preferidas adicionales, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una proteína S del linaje brasileño P.1 que comprende o consiste en (i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 21, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95%, al menos un 97% o al menos un 99% de identidad con SEQ ID NO: 21.

En modalidades preferidas adicionales, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una proteína S del linaje UK B.1.1.7 que comprende o consiste en (i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 23, o (ii) un amino secuencia de ácido que tiene al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% de identidad con SEQ ID NO: 23.

En modalidades preferidas adicionales, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una proteína S del linaje californiano B.1.427 que comprende o consiste en (i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 25, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95%, al menos un 97% o al menos un 99% de identidad con SEQ ID NO: 25.

En modalidades preferidas adicionales, la partícula de SARS-CoV-2 comprende una proteína S del linaje californiano B.1.429 que comprende o consiste en

(i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 27, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% de identidad con SEQ ID NO: 27.

En algunas modalidades, las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 se combinan con otras partículas inactivadas de SARS-CoV-2 en la vacuna (otra = otra secuencia).

En algunas modalidades, una combinación de partículas de SARS-CoV-2 en la vacuna comprende o consta de al menos dos partículas de SARS-CoV-2 seleccionadas del grupo que consiste en i) el linaje Wuhan_1 de referencia, como por ejemplo, SEQ ID Nos: 1, 9, 12, 15; ii) el linaje sudafricano B.1.531 como por ejemplo, SEQ ID NO: 18; el linaje brasileño P.1 como por ejemplo, SEQ ID NO: 20; el linaje UK B.1.1.7 como por ejemplo, SEQ ID NO: 22 y el californiano B.1.427 tal como por ejemplo, SEQ ID NO: 24 o B.1.429 linajes tales como por ejemplo, SEQ ID NO: 26. Una modalidad preferida es una combinación que comprende i) un linaje Wuhan_1 como por ejemplo, SEQ ID NO: 9; y ii) un linaje sudafricano B.1.531 como por ejemplo, SEQ ID NO: 18.

En una modalidad adicional, una combinación de partículas de SARS-CoV-2 en la vacuna comprende o consta de al menos tres, por ejemplo, tres partículas de SARS-CoV-2 seleccionadas del grupo que consiste en i) el linaje de referencia Wuhan_1 como por ejemplo, SEQ ID NO 1, 9, 12, 15; ii) el linaje sudafricano B.1.531 como por ejemplo, SEQ ID NO: 18; el linaje brasileño P.1 como por ejemplo, SEQ ID NO: 20; el linaje UK B.1.1.7 como por ejemplo, SEQ ID NO: 22 y la B.1.427 de California, como por ejemplo, SEQ ID NO: 24 o B.1.429 linajes tales como por ejemplo, SEQ ID NO: 26. Una modalidad preferida de tal vacuna trivalente es una combinación que comprende i) un linaje Wuhan_1 tal como por ejemplo, SEQ ID NO: 9; y ii) un linaje sudafricano B.1.531 como por ejemplo, SEQ ID NO: 18; y iii) un linaje UK B.1.1.7 como por ejemplo, SEQ ID NO: 22. Otra modalidad preferida de tal vacuna trivalente es una combinación que comprende i) un linaje Wuhan_1 tal como por ejemplo, SEQ ID NO: 9; y ii) un linaje sudafricano B.1.531 como por ejemplo, SEQ ID NO: 18; y iii) un linaje brasileño P,1 como por ejemplo, SEQ ID NO: 20.

La similitud entre las secuencias de aminoácidos y/o las secuencias de ácidos nucleicos se expresa en términos de porcentaje de coincidencia idénticas entre las secuencias, también denominada identidad de secuencia. La identidad de secuencia se mide con frecuencia en términos de identidad porcentual; cuanto mayor es el porcentaje, más similares son las dos secuencias. Los homólogos, ortólogos o variantes

de un polinucleótido o polipéptido poseerán un grado relativamente alto de identidad de secuencia cuando se alineen usando métodos estándar.

Los métodos de alineación de secuencias para comparación son bien conocidos en la técnica. Varios programas y algoritmos de alineación se describen en: Smith & Waterman, Adv. aplicación Matemáticas. 2:482, 1981; Needleman y Wunsch, Mol. Biol. 48:443, 1970; Pearson y Lipman, Proc. nacional Academia ciencia USA 85:2444, 1988; Higgins y Sharp, Gene, 73:237-44, 1988; Higgins y Sharp, CABIOS 5: 151-3, 1989; Corpet et al., Nuc. Ácidos Res. 16: 10881-90, 1988; Huang et al. Aplicaciones informáticas en Biosciences 8, 155-65, 1992; y Pearson et al., Meth. mol. biografía 24:307-31, 1994. Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990, presenta una consideración detallada de métodos de alineamiento de secuencias y cálculos de homología.

Una vez alineado, el número de coincidencias se determina contando el número de posiciones en las que está presente un residuo de nucleótido o aminoácido idéntico en ambas secuencias. El porcentaje de identidad de secuencia se determina dividiendo el número de coincidencias por la longitud de la secuencia establecida en la secuencia identificada o por una longitud articulada (como 100 nucleótidos consecutivos o residuos de aminoácidos de una secuencia establecida en una secuencia identificada), seguido de multiplicar el valor resultante por 100. Preferiblemente, el porcentaje de identidad de la secuencia se determina sobre la longitud total de la secuencia. Por ejemplo, una secuencia peptídica que tiene 1166 coincidencias cuando se alinea con una secuencia de prueba que tiene 1554 aminoácidos es 75,0 por ciento idéntica a la secuencia de prueba ($1166 \div 1554 \times 100 = 75,0$). El valor de identidad de secuencia porcentual se redondea a la décima más próxima. Por ejemplo, 75,11, 75,12, 75,13 y 75,14 se redondean a 75,1, mientras que 75,15, 75,16, 75,17, 75,18 y 75,19 se redondean a 75,2. El valor de longitud siempre será un número entero.

La herramienta de búsqueda de alineación local básica (BLAST) del NCBI (Altschul et al., Mol. Biol. 215:403, 1990) está disponible en varias fuentes, incluido el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, Bethesda, MD) y en Internet, para uso en conexión con los programas de análisis de secuencias BLASTP, BLASTN, BLASTX, TBLASTN y TBLASTX. Una descripción de cómo determinar la identidad de la secuencia usando este programa está disponible en el sitio web de NCBI en Internet. Los algoritmos BLAST y BLAST 2.0 también se describen en Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997. El software para realizar análisis BLAST está disponible públicamente a través del Centro Nacional de Información Biotecnológica

(ncbi.nlm.nih.gov). El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) usa por defecto una longitud de palabra (W) de 11, alineaciones (B) de 50, expectativa (E) de 10, M=5, N=-4 y una comparación de ambas cadenas. El programa BLASTP (para secuencias de aminoácidos) utiliza por defecto una longitud de palabra (W) de 3 y una expectativa (E) de 10, y la matriz de puntuación BLOSUM62 (ver Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915, 1989).

Los homólogos y variantes de un polinucleótido o polipéptido se caracterizan típicamente por poseer al menos un 75%, por ejemplo, al menos un 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia contada en al menos 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 2000, 5000 o 10 000 residuos de nucleótidos o aminoácidos de la secuencia de referencia, en toda la longitud de la referencia secuencia o sobre la alineación de longitud completa con la secuencia de aminoácidos de referencia de interés. Los polinucleótidos o proteínas con una similitud aún mayor con las secuencias de referencia mostrarán identidades porcentuales crecientes cuando se evalúen mediante este método, como al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia. Para la comparación de secuencias de secuencias de aminoácidos o de ácidos nucleicos, normalmente una secuencia actúa como secuencia de referencia, con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se usa un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se ingresan en una computadora, se designan las coordenadas de la subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de secuencia. Se utilizan los parámetros de programa predeterminados.

Un ejemplo de un algoritmo útil es PILEUP, que utiliza una simplificación del método de alineación progresiva de Feng & Doolittle, Mol. Evol. 35:351-360, 1987. El método utilizado es similar al método descrito por Higgins & Sharp, CABIOS 5:151-153, 1989. Usando PILEUP, una secuencia de referencia se compara con otras secuencias de prueba para determinar la relación de identidad de secuencia porcentual. utilizando los siguientes parámetros: peso de espacio predeterminado (3,00), peso de longitud de espacio predeterminado (0,10) y espacios finales ponderados. PILEUP se puede obtener del paquete de software de análisis de secuencias GCG, por ejemplo, versión 7.0 (Devereaux et al., Nuc. Acids Res. 12:387-395, 1984).

Como se usa aquí, la referencia a "al menos el 80% de identidad" se refiere a al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%,

al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% o incluso el 100% de identidad con una secuencia de referencia especificada, por ejemplo, a al menos 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 5000 o 10,000 residuos de nucleótidos o aminoácidos de la secuencia de referencia o hasta la longitud total de la secuencia. Como se usa aquí, la referencia a "al menos 90% de identidad" se refiere a "al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o incluso 100% de identidad" con una secuencia de referencia especificada, por ejemplo, a al menos 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 5000 o 10,000 residuos de nucleótidos o aminoácidos de la secuencia de referencia o hasta la longitud total de la secuencia.

La vacuna contra el SARS-CoV-2 se puede producir mediante métodos que involucran un paso de inactivación de partículas nativas de SARS-CoV-2, como se describió anteriormente. En general, las partículas nativas de SARS-CoV-2 se pueden obtener mediante métodos de cultivo estándar, por ejemplo, por producción in vitro en células de mamífero, preferiblemente usando células Vero. Por ejemplo, las partículas nativas de SARS-CoV-2 pueden producirse utilizando métodos análogos a los descritos en, por ejemplo, WO 2017/109225 y/o WO 2019/057793 (cuyos contenidos se incorporan aquí en su totalidad), que describen métodos para la producción de virus Zika y Chikungunya en células Vero. Los pasos tales como pases, recolección, precipitación, diálisis, filtrado y purificación descritos en esos documentos son igualmente aplicables al presente proceso para producir partículas de SARS-CoV-2.

Por ejemplo, en algunas modalidades, el método puede comprender la purificación de las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 mediante uno o más métodos de exclusión por tamaño, tal como (i) una centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa, (ii) una matriz de fase sólida empaquetada en una columna que comprende un núcleo activado por ligando y una cubierta inactiva que comprende poros, en donde el límite de peso molecular de los poros excluye que las partículas de virus entren en el núcleo activado por ligando, y en donde una molécula más pequeña que el límite de peso molecular de los poros puede ingresar al núcleo activado por ligando y recolectar las partículas de virus, y/o (iii) cromatografía de exclusión por lotes o tamaño; para obtener partículas inactivadas de SARS-CoV-2 purificadas. Preferiblemente, en la preparación purificada resultante de partículas víricas, (i) la concentración de ADN residual de la célula hospedera es inferior a 100 ng/ml; (ii) la concentración de proteína residual de la célula hospedera es inferior a 1 µg/mL; y (iii) la concentración de agregados residuales de partículas de virus infecciosos es inferior a 1 µg/mL.

En algunas modalidades, el método puede comprender un paso de precipitar un medio de cultivo recolectado que comprende partículas de SARS-CoV-2, produciendo así partículas nativas de SARS-CoV-2 en un sobrenadante. El paso de precipitación puede comprender poner en contacto el medio de cultivo con sulfato de protamina o benzonasa. Mediante el uso de dicho paso, tanto el ADN contaminante derivado de las células hospederas como las partículas de virus inmaduras y no infecciosas pueden separarse de la preparación. Además, el sulfato de protamina puede separarse muy eficientemente de la fracción de virus, por ejemplo, usando centrifugación de densidad de sacarosa o una matriz de fase sólida empaquetada en una columna que comprende un núcleo activado por ligando y una cubierta inactiva que comprende poros, en donde los poros comprenden un límite de peso molecular que impide que las partículas de virus entren en el núcleo activado por ligando, y en el que una molécula más pequeña que el límite de peso molecular de los poros (por ejemplo, el sulfato de protamina) puede entrar en el núcleo activado por ligando, lo que permite producir una vacuna más segura con altos rendimientos.

Por tanto, el ADN residual de la célula hospedera de la vacuna o preparación de virus obtenida puede ser inferior a 1 µg/ml, especialmente inferior a 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300 o 200 ng/ml, preferentemente inferior a 150 o 100 ng/mL. En una modalidad preferida, el ADN de la célula hospedera residual de la preparación de virus o vacuna es inferior a 40 pg/ml. En algunas modalidades, la proteína residual de la célula hospedera de la preparación de virus o vacuna es inferior a 10 µg/ml, especialmente inferior a 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 µg/ml, preferiblemente inferior a 1 µg/mL. En una modalidad preferida, la proteína de la célula hospedera residual de la preparación de virus o vacuna es inferior a 150 ng/ml. En algunas modalidades, las partículas de virus no infecciosas residuales de la preparación de virus o vacuna son inferiores a 10 µg/ml, especialmente inferiores a 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 µg/ml, preferentemente inferiores a 1 µg/mL. En una modalidad preferida, el contenido de partículas de virus no infecciosas residuales de la preparación de virus o vacuna es inferior a 100 ng/ml.

En algunas modalidades, la vacuna y/o las partículas de SARS-CoV-2 pueden comprender protamina residual (por ejemplo, sulfato de protamina), normalmente en cantidades traza. En algunas modalidades, la protamina residual (por ejemplo, sulfato de protamina) en la preparación de virus o vacuna es inferior a 2 µg/ml o 1 µg/ml, especialmente inferior a 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300 o 200 ng/ mL, preferentemente menos de 100 ng/mL, más preferentemente está por debajo del límite

de detección de HPLC, en particular por debajo del límite de detección en el fármaco final. En algunas modalidades, el contenido de PS se analiza mediante HPLC o cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). Por ejemplo, HPLC está validado para la determinación de PS en muestras de mezcla de gradiente de sacarosa de JEV como un ensayo de liberación de rutina y es muy sensible (es decir, límite de cuantificación (LOQ) 3 µg/mL; límite de detección (LOD) 1 µg/mL). En la presente invención, el contenido de PS en el principio activo SARS-CoV-2 era <LOD. En una modalidad, la evaluación por HPLC del contenido de PS se puede realizar en una columna Superdex Peptide 10/300GL (GE: 17-5176-01) usando 30% de acetonitrilo, 0,1% de ácido trifluoroacético como disolvente con un caudal de 0,6 ml. /min a 25°C y detección a 214 nm. Un método de medición más sensible para la protamina residual en una preparación de virus purificado es la espectrometría de masas (MS). En algunas modalidades, los niveles residuales de PS en una preparación de virus Zika se analizan mediante MS u otro método altamente sensible, por ejemplo, resonancia magnética nuclear (RMN). Con este método, el PS residual, así como los fragmentos y/o los productos de descomposición del PS, pueden detectarse en cantidades mínimas, como niveles tan bajos como, por ejemplo, 10^6 , 10^7 o 10^8 moléculas por carga de muestra típica. En algunas modalidades, los niveles de PS se analizan en el producto farmacéutico. En algunas modalidades, los niveles de PS se analizan en el principio activo.

Preferiblemente, la cantidad del agente inactivante (por ejemplo, beta-propiolactona) en el producto farmacéutico o la sustancia farmacéutica (por ejemplo, la composición de la vacuna) es muy baja, por ejemplo, menos de 100 ppm, menos de 10 ppm o menos de 1 ppm (en peso).

La vacuna contra el SARS-CoV-2 se puede administrar a un sujeto, preferentemente a un sujeto mamífero, más preferentemente a un sujeto humano. Normalmente, la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra a un sujeto con riesgo de infección por SARS-CoV-2, por ejemplo, para prevenir la infección por SARS-CoV-2 y/o para prevenir la enfermedad asociada al SARS-CoV-2 (COVID-19). El sujeto es preferiblemente (i) un sujeto anciano (por ejemplo, mayor de 65 años, 70 años u 80 años) (ii) un sujeto embarazada (iii) un sujeto inmunocomprometido o (iv) un niño (por ejemplo, una persona menor de 18 años, 16 años, 14 años, 12 años, 10 años, 8 años, 6 años, 4 años, 2 años o menos). La vacuna contra el SARS-CoV-2 descrita aquí es ventajosamente capaz de generar respuestas inmunitarias robustas en sujetos particularmente susceptibles o vulnerables a la movilidad o mortalidad por el SARS-CoV-2, es decir, sujetos inmunocomprometidos, embarazadas o de edad avanzada. La

vacuna contra el SARS-CoV-2 se puede administrar al sujeto en una sola dosis o en dos o más dosis, por ejemplo, separados por intervalos de unos 7, 14, 21 o 28 días.

En una modalidad preferida, en la administración a un sujeto humano, la vacuna no induce un aumento de la enfermedad mediado por la vacuna (potencialmente a través del aumento dependiente del anticuerpo). El aumento de la enfermedad mediado por la vacuna se caracteriza por una vacuna que da como resultado una mayor gravedad de la enfermedad si el sujeto se infecta posteriormente con el virus natural. Es una ventaja de la presente invención que la vacuna de SARS-CoV-2 inactivada descrita en el presente documento no promueva el aumento de la enfermedad mediada por la vacuna en sujetos humanos y, por lo tanto, puede usarse de forma segura con fines de vacunación masiva. En particular, la vacuna descrita en el presente documento retiene epítomos inmunogénicos de alta calidad, lo que por lo tanto da como resultado títulos altos de anticuerpos neutralizantes y disminuye el riesgo de mejora de la enfermedad mediada por la vacuna en la administración a sujetos. El riesgo de desarrollo de un aumento de la enfermedad mediado por la vacuna puede evaluarse en primates no humanos. Se brinda orientación a este respecto en el informe resumido de consenso para la reunión de CEPI/BC del 12 al 13 de marzo de 2020: Evaluación del riesgo de aumento de la enfermedad con vacunas contra el COVID-19 (Lambert, P-H, et al. 2020, doi: 10.1016/j. vacuna.2020.05.064).

En otra modalidad preferida, tras la administración a un sujeto humano, la vacuna no da como resultado inmunopatología. En ratones, la inmunopatología inducida por la vacuna SARS-CoV-1 se consideró una consecuencia de una respuesta de tipo Th2 dominante a los antígenos de la vacuna (Tseng et al., 2012, supra). En modalidades de la presente invención, se potencia o favorece una respuesta de tipo Th1, p. mediante el uso del adyuvante CpG director de Th1. El riesgo de desarrollo de inmunopatología puede evaluarse en modelos animales, por ejemplo, como se describe en Tseng C.T. et al. (2012) PLoS ONE 7(4):e35421.

Cualquiera de las vacunas o composiciones de SARS-CoV-2 descritas aquí puede administrarse a un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva o en una dosis de una cantidad terapéuticamente efectiva. Tal como se usa aquí, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de vacuna es cualquier cantidad que produzca una respuesta o un resultado deseado en un sujeto, como los descritos en el presente, incluidos, entre otros, la prevención de infecciones, una respuesta inmunitaria o una respuesta inmunitaria mejorada. al SARS-CoV-2, o la prevención o reducción de los síntomas asociados con la enfermedad del SARS-CoV-2.

En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva o cantidad profilácticamente efectiva (dosificación) de una vacuna o composición de SARS-CoV-2 descrita aquí es una cantidad suficiente para generar anticuerpos específicos de antígeno (por ejemplo, anticuerpos anti-SARS-CoV-2). En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva es suficiente para seroconvertir a un sujeto con al menos un 70% de probabilidad. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva es suficiente para seroconvertir a un sujeto con al menos un 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o al menos un 99% de probabilidad. Se puede evaluar si un sujeto se ha seroconvertido mediante cualquier método conocido en la técnica, como obtener una muestra de suero del sujeto y realizar un ensayo para detectar anticuerpos anti-SARS-CoV-2. En algunas modalidades, un sujeto se seroconvierte si una muestra de suero del sujeto contiene una cantidad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 que supera un umbral o una línea de base predeterminada. Un sujeto generalmente se considera seroconvertido si hay un aumento de al menos 4 veces en los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos IgG de proteína S anti-SARS-CoV-2) presentes en una muestra de suero del sujeto en comparación a una muestra de suero tomada previamente del mismo sujeto.

En una modalidad, la dosis del virus SARS-CoV-2 inactivado en la composición de vacuna de la presente invención está entre aproximadamente 0,01 y 25 mAU (unidades de absorción milimétricas x minutos según lo evaluado por SEC-HPLC), preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y 10 mAU, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 5 mAU, lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y 2,5 mAU. En una modalidad, la dosis está entre aproximadamente 0,05 y 50 µg de proteína total medida mediante el ensayo (µ)BCA, entre aproximadamente 0,1 y 25 µg, entre aproximadamente 0,25 y 12,5 µg, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y 5 µg de proteína total. Más preferiblemente, la dosis del virus SARS-CoV-2 inactivado en la composición de la vacuna es de al menos 2,5 µg de proteína total, al menos 3,5 µg de proteína total o al menos 2,5 µg de proteína total, por ejemplo, la composición de vacuna comprende de 2,5 µg a 25 µg, de 3,5 µg a 10 µg o de 4 µg a 6 µg de proteína total/dosis, preferiblemente alrededor de 5 µg de proteína total/dosis. En algunas modalidades, la dosificación está determinada por la cantidad total de proteína S en la formulación de SARS-CoV-2 inactivado, según lo evaluado, por ejemplo, ELISA. La masa de antígeno también se puede estimar evaluando el área del pico SE-HPLC por dosis equivalente (registrada como unidades de miliabsorción x minutos; mAU), que se

estima en aproximadamente 2 µg/ml de proteína de superficie total y aproximadamente 1 µg/ml de proteína S. En una modalidad, la dosis está entre aproximadamente 0,025 y 25 µg de proteína S medida por ELISA, entre aproximadamente 0,05 y 12,5 µg, entre aproximadamente 0,125 y 6,25 µg, preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y 2,5 µg de proteína S.

En una modalidad preferida, la cantidad de antígeno en la vacuna contra el SARS-CoV-2 se determina mediante ELISA. En una modalidad, el ELISA mide una proteína SARS-CoV-2 o una porción de una proteína, por ejemplo, proteína de nucleocápside (N), membrana (M) o espiga (S); es decir, el ELISA utiliza un anticuerpo de recubrimiento específico para una proteína o porción de una proteína del SARS-CoV-2. En una modalidad preferida, el anticuerpo de recubrimiento es específico de la subunidad S1 de la proteína de espiga del SARS-CoV-2, por ejemplo, residuos 14-685 (o 14-683) de la secuencia de proteína S de SEQ ID NO: 3, 19, 21, 23, 25 o 27, o al dominio de unión al receptor (RBD), por ejemplo, residuos 331 a 528 (o 319 a 541) de la secuencia de proteína S de SEQ ID NO: 3, 19, 21, 23, 25 o 27 (ver Figura 13). En una modalidad, la lectura de ELISA es una masa por unidad de medida de la proteína detectada, por ejemplo, µg/ml de proteína S. En una modalidad preferida, el estándar utilizado es un trímero de proteína de espiga y los resultados del SARS-CoV-2 ELISA se informan como "unidades de antígeno" (AU), correspondientes a la capacidad de unión a ACE-2 de la proteína estándar (determinada por el fabricante).

En una modalidad, la cantidad de antígeno SARS-CoV-2 administrada a un sujeto está entre aproximadamente 1 y 100 AU/dosis, preferiblemente entre aproximadamente 2 y 75 AU/dosis, preferiblemente entre aproximadamente 3 y 60 AU/dosis, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 60 AU/dosis, aproximadamente 3 y 55 AU/dosis, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 53 AU/dosis. En una modalidad incluso más preferida, la cantidad de antígeno de SARS-CoV-2 administrada a un sujeto es de 3 AU, 10 AU o 40 AU por dosis, lo más preferido 40 AU por dosis. En modalidades preferidas adicionales, la cantidad de antígeno SARS-CoV-2 administrada a un sujeto es de al menos 10 AU/dosis, al menos 20 AU/dosis, al menos 25 AU/dosis o al menos 30 AU/dosis, por ejemplo, aproximadamente 10 a 60 AU/dosis, 20 a 50 AU/dosis, 25 a 45 AU/dosis o 30 a 40 AU/dosis, por ejemplo, unas 35 UA/dosis. La cantidad de antígeno SARS-CoV-2 (por ejemplo, en AU/dosis) puede evaluarse, por ejemplo, mediante un ensayo ELISA de SARS-CoV-2 como se describe en el Ejemplo 1. Se estima que hay alrededor de 1 a $1,5 \times 10^7$ partículas virales por UA, y las cantidades de antígeno SARS-CoV-2 descritas anteriormente pueden interpretarse

en consecuencia. Por lo tanto, en algunas modalidades, la cantidad de antígeno SARS-CoV-2 administrada a un sujeto está entre aproximadamente $1,5 \times 10^7$ y $1,5 \times 10^9$ partículas virales/dosis, o entre aproximadamente $4,5 \times 10^7$ y $9,0 \times 10^8$ partículas virales/dosis, por ejemplo, al menos $1,5 \times 10^8$ partículas virales/dosis o al menos $3,0 \times 10^8$ partículas virales/dosis, aproximadamente $1,5 \times 10^8$ a $7,5 \times 10^8$ partículas virales/dosis o aproximadamente $4,5 \times 10^8$ a $6,0 \times 10^8$ partículas virales/dosis.

En algunas modalidades, la seroconversión de un sujeto se evalúa realizando una prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT). Brevemente, PRNT se usa para determinar el título de suero requerido para reducir la cantidad de placas de SARS-CoV-2 en un 50% (PRNT50) en comparación con un suero/anticuerpo de control. La PRNT50 puede realizarse utilizando monocapas de células Vero o cualquier otro tipo/línea celular que pueda infectarse con el SARS-CoV-2. Los sueros de los sujetos se diluyen y se incuban con SARS-CoV-2 vivo, no inactivado. La mezcla de suero/virus puede aplicarse a las células Vero e incubarse durante un período de tiempo. Las placas formadas en las monocapas de células Vero se cuentan y comparan con el número de placas formadas por el SARS-CoV-2 en ausencia de suero o de un anticuerpo de control. Como una línea guía, un umbral de anticuerpos neutralizantes de dilución 1:10 de suero en un PRNT50 se acepta generalmente como evidencia de protección en el caso de JEV (Hombach et. al. Vaccine (2005) 23:5205-5211).

En algunas modalidades, las partículas de SARS-CoV-2 pueden formularse para su administración en una composición, como una composición farmacéutica. El término "composición farmacéutica", tal como se usa aquí, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de al menos un ingrediente activo, como un SARS-CoV-2 inactivado, y uno o más ingredientes inactivos, que pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable preferido es la albúmina de suero humano (HSA), tal como, especialmente HSA recombinante (rHSA). En una modalidad, la vacuna SARS-CoV-2 de la invención contiene alrededor de 10 a 50 μg de HSA/dosis, preferiblemente alrededor de 20 a 40 μg de HSA/dosis, más preferiblemente alrededor de 25 a 35 μg de HSA/dosis.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, que incluyen las vacunas, se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos y practicados habitualmente en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. 20th ed. 2000; and Ingredients of Vaccines – Hoja informativa de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, por

ejemplo, adyuvantes y potenciadores como se describe anteriormente para ayudar a que la vacuna mejore su funcionamiento, conservantes y estabilizadores para ayudar a que la vacuna permanezca sin cambios (por ejemplo, albúmina, fenoles, glicina)). Como se usa aquí, el término "vacuna" se refiere a una composición inmunogénica, por ejemplo, una composición capaz de inducir una respuesta inmune en un sujeto (humano) contra un antígeno (por ejemplo, contra un antígeno SARS-CoV-2). Por ejemplo, la vacuna o la composición pueden generar anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2, por ejemplo, como se determina en un ensayo descrito aquí (por ejemplo, un ensayo de microneutralización). En algunas modalidades, la vacuna o composición es capaz de generar anticuerpos (por ejemplo, IgG) contra la proteína SARS-CoV-2 S (espiga), por ejemplo, como se detecta mediante un ensayo ELISA de IgG de proteína S como se describe aquí. En algunas modalidades, la vacuna o composición es capaz de generar una respuesta de células T contra proteínas o péptidos del SARS-CoV-2, por ejemplo, una respuesta de células T contra una proteína S de SARS-CoV-2, proteína de membrana (M) y/o proteína de nucleocápside (N) o péptidos derivados de la misma, por ejemplo, como se detecta mediante un ensayo ELISPOT como se describe aquí (por ejemplo, basado en la producción de IFN- γ). Preferiblemente, la vacuna o composición inmunogénica genera anticuerpos neutralizantes y una respuesta de células T contra el SARS-CoV-2. Típicamente, la vacuna o composición inmunogénica es capaz de inducir un efecto protector contra una enfermedad causada por el antígeno, por ejemplo, un efecto protector contra la infección por SARS-CoV-2 (por ejemplo, infección sintomática y/o asintomática) y/o enfermedad por COVID-19).

Las composiciones farmacéuticas se fabrican preferentemente en condiciones GMP. Por lo general, en la composición farmacéutica de la invención se emplea una dosis terapéuticamente o profilácticamente efectiva de la preparación de la vacuna contra el SARS-CoV-2 inactivado. Las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, la respuesta profiláctica).

Las dosis de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta farmacéutica deseada para un sujeto, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxico al sujeto. El nivel de

dosificación seleccionado depende de una variedad de factores farmacocinéticos, incluida la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se emplea, la duración de la tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del sujeto que se está tratando, y factores similares.

Un médico, veterinario u otro profesional capacitado puede comenzar la dosificación de la vacuna inactivado de SARS-CoV-2 empleada en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta el efecto deseado (por ejemplo, producción de anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2). En general, las dosis efectivas de las composiciones de la presente invención, para el tratamiento profiláctico de grupos de personas como se describe aquí, varían dependiendo de muchos factores diferentes, incluidos los medios de administración, el sitio objetivo, el estado fisiológico del paciente, si el paciente es humano o un animal, otros medicamentos administrados y el título de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 deseado. Las dosis deben ajustarse para optimizar la seguridad y la eficacia. En algunas modalidades, el régimen de dosificación implica la administración subcutánea o intramuscular de una dosis de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 dos veces, una en el día 0 y otra en aproximadamente el día 7. En algunas modalidades, el régimen de dosificación implica la administración subcutánea de una dosis de vacuna inactivada de SARS-CoV-2 dos veces, una vez el día 0 y otra vez aproximadamente el día 14. En algunas modalidades, el régimen de dosificación implica la administración subcutánea de una dosis de vacuna inactivada de SARS-CoV-2 dos veces, una vez en el día 0 y otra vez aproximadamente en el día 21. En algunas modalidades, el régimen de dosificación implica la administración subcutánea de una dosis de vacuna SARS-CoV-2 inactivada dos veces, una vez el día 0 y otra vez aproximadamente el día 28. En algunas modalidades, la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra al sujeto una vez. En una modalidad preferida, la vacuna SARS-CoV-2 se administra al sujeto más de una vez, preferiblemente dos veces. En una modalidad preferida, la vacuna se administra el día 0 y el día 21. En otra modalidad preferida, la vacuna se administra el día 0 y el día 28.

En modalidades adicionales, se administra una primera dosis (principal) de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 y una segunda dosis (refuerzo) de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra al menos 28 días, al menos 60 días, en al

menos 70 días, al menos 80 días o 90 días después de la primera dosis. Así, en algunas modalidades, la segunda dosis de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra de 30 a 120 días o de 1 a 4 meses (preferiblemente alrededor de 3 meses) después de la primera dosis.

En otras modalidades, la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra solo como una dosis de refuerzo, por ejemplo, se administra una primera dosis (principal) de una vacuna (diferente) de SARS-CoV-2 y luego se administra una segunda dosis (de refuerzo) de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2, por ejemplo, al menos 7, 14, 28, 60 o 90 días después de la primera dosis. La primera dosis (principal) de la vacuna SARS-CoV-2 puede comprender cualquier otra vacuna o composición inmunogénica que estimule una respuesta inmune y/o un efecto protector en sujetos contra el virus SARS-CoV-2. Por ejemplo, la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 puede comprender un vector viral recombinante o una secuencia de ARNm que codifica una o más proteínas del SARS-CoV-2 y/o fragmentos de las mismas, por ejemplo, una proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2. Alternativamente, la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 puede comprender una vacuna de subunidades, por ejemplo, que comprende una o más proteínas SARS-CoV-2 y/o fragmentos de las mismas, por ejemplo, una proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2 o un fragmento de la misma.

También dentro del alcance de la presente descripción están los kits para usar en la administración profiláctica a un sujeto, por ejemplo, para prevenir o reducir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Dichos kits pueden incluir uno o más recipientes que comprendan una composición que contenga SARS-CoV-2 inactivado, como una vacuna inactivada de SARS-CoV-2. En algunas modalidades, el kit puede incluir además uno o más componentes adicionales que comprenden una segunda composición, como una segunda vacuna, por ejemplo, un segundo tipo de vacuna contra el SARS-CoV-2 que aplica una tecnología diferente a la de la primera dosis. En algunas modalidades, la segunda vacuna es una vacuna para un arbovirus. En algunas modalidades, la segunda vacuna es una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, una vacuna contra el virus Zika, una vacuna contra el virus del dengue y/o una vacuna contra el virus Chikungunya.

En algunas modalidades, el kit comprende instrucciones de uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos aquí. Las instrucciones incluidas pueden comprender una descripción de la administración de la composición que contiene la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 para prevenir, retrasar el inicio de, o

reducir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. El kit puede comprender además una descripción de la selección de un sujeto adecuado para la administración en función de la identificación de si ese sujeto está en riesgo de exposición al SARS-CoV-2 o de contraer una infección por SARS-CoV-2. En otras modalidades más, las instrucciones comprenden una descripción de la administración de una composición que contiene la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 a un sujeto en riesgo de exposición al SARS-CoV-2 o de contraer la infección por SARS-CoV-2.

Las instrucciones relacionadas con el uso de la composición que contiene la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 generalmente incluyen información sobre la dosis, el programa de dosificación y la vía de administración para el tratamiento previsto. Los envases pueden ser dosis unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunitarias. Las instrucciones proporcionadas en los kits de la invención suelen ser instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables las instrucciones legibles por máquina.

Los kits de la presente descripción se encuentran en un embalaje adecuado. Los envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, viales, botellas, tarros, envases flexibles y similares. También se contemplan envases para usar en combinación con un dispositivo específico, como una jeringa o un dispositivo de infusión. El contenedor puede tener un puerto de acceso estéril, por ejemplo, el contenedor puede ser un vial que tiene un tapón que se puede perforar con una aguja de inyección hipodérmica. Al menos un agente activo en la composición es un SARS-CoV-2 inactivado, como se describe aquí.

Esta invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es susceptible de otras modalidades y de ser practicada o llevada a cabo de varias maneras. Además, la fraseología y la terminología utilizada aquí tienen fines descriptivos y no deben considerarse como limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que involucra" y variaciones de los mismos aquí, pretende abarcar los elementos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como elementos adicionales.

A menos que se defina lo contrario aquí, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente descripción tendrán los significados que comúnmente entienden los expertos en la materia. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular. Los métodos y técnicas de la presente descripción se

realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica. Generalmente, las nomenclaturas utilizadas en conexión con, y técnicas de bioquímica, enzimología, biología molecular y celular, microbiología, virología, cultivo de células o tejidos, genética y química proteica y nucleica descritas aquí son bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Los métodos y técnicas de la presente descripción se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente especificación a menos que se indique lo contrario.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que de ninguna manera deben interpretarse como una limitación adicional. El contenido completo de todas las referencias (incluidas las referencias bibliográficas, las patentes emitidas, las solicitudes de patentes publicadas y las solicitudes de patentes en trámite) citadas en esta solicitud se incorporan expresamente por referencia, en particular para la enseñanza a la que se hace referencia anteriormente. Sin embargo, la cita de cualquier referencia no pretende ser una admisión de que la referencia es técnica anterior.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Producción de sustancias farmacológicas

Para la producción de SARS-CoV-2 se utilizó como base la plataforma de proceso JEV (Srivastava et al., Vaccine 19 (2001) 4557-4565; US 6,309,650B1), teniendo en cuenta además mejoras en el proceso adaptado a Purificación del virus Zika como se describe en el documento WO2017/109223A1 (que se incorpora aquí en su totalidad). En resumen, los agregados de partículas de SARS-CoV-2 no infecciosos, HCP y otras impurezas LMW se eliminan mediante precipitación con sulfato de protamina o tratamiento con benzonasa y la preparación resultante se purifica opcionalmente mediante centrifugación en gradiente de sacarosa. Consulte la Figura 1 para ver un resumen del proceso de producción.

El primer aislado de SARS-CoV-2 de Italia, identificado y caracterizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma, Italia (No. de acceso: MT066156), la secuencia de ARN del mismo corresponde

a la secuencia de ADN proporcionada por SEQ ID NO: 9, se usó en todos los Ejemplos descritos aquí. También se pueden obtener otros nuevos aislamientos de coronavirus SARS-CoV-2 de las siguientes fuentes:

1. -EVAg (Archivo Europeo de Virus), por ejemplo, una de las siguientes cepas:

BetaCoV/France/IDF0372/2020 (Ref-SKU:014V-03890, <https://www.european-virus-archive.com/virus/human-2019-ncov-0>); 2019-nCoV/Italy-INMI1, (Ref-SKU:008V-03893, SEQ ID NO: 9; <https://www.european-virus-archive.com/virus/human-2019-ncov-strain-2019-ncovitaly-inmi1>); BetaCoV/Países Bajos/01, (Ref-SKU: 010V-03903, <https://www.european-virus-archive.com/virus/sars-cov-2-strain-nl2020>)

2. -Recursos BEI (Recursos de Investigación de Biodefensa e Infecciones Emergentes): ej. Aislado USA-WA1/2020, NIAID, NIH: SARS-Related Coronavirus 2, NR-52281 (acceso a GenBank MN985325).

3. -PHE (Salud Pública de Inglaterra): <https://www.gov.uk/government/collections/contacts-public-health-england-regions-local-centres-and-emergency>: por ejemplo, aislado de linaje UK B.1.1.7 (UK_MIG457: EVAg Ref-SKU: 004V-04032; SEQ ID NO: 22) o Sudafricano B.1.531 (SA_P2: EVAg Ref-SKU: 004V-04071; SEQ ID NO: 18).

Acumulación de células e infección con SARS-CoV-2. Las células Vero utilizadas en los métodos descritos aquí fueron la línea celular VERO (OMS), obtenida de la colección general de células de la Agencia de Protección de la Salud con el número de catálogo 88020401, a partir de la cual se generó un banco de células maestras. Se preparó un banco de semillas virales de investigación (rVSB) de SARS-CoV-2 (cepa utilizada 2019-nCoV/Italy-INMI1) después de dos rondas de purificación de placas en células Vero y se verificó la secuencia genómica mediante secuenciación. Para la producción de SARS-CoV-2, se cultivaron células Vero en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10% y se infectaron monocapas con SARS-CoV-2 a una multiplicidad de infección (moi) de 0,01 unidades formadoras de placa (ufp) por célula. Alternativamente, la moi puede ser de 0,001 a 1, preferiblemente de 0,005 a 0,2, preferiblemente de 0,01 unidades formadoras de placa (pfu) por célula. Después de permitir la adsorción del virus, los cultivos se lavaron de 2 a 4 veces con PBS, se alimentaron con Opti-Pro sin suero y se incubaron a 35°C con 5% de CO₂ hasta que el título del virus alcanzó el nivel deseado.

Recolección de SARS-CoV-2. El medio de cultivo se recolectó el día 3

y se recolecta y centrifuga en una centrífuga estándar. La cosecha cruda se trató con 0,2 mg/ml de sulfato de protamina y se filtró (0,8/0,4 μ m) seguido de incubación a temperatura ambiente durante 15-30 minutos. La reducción de proteína y ADN de la célula huésped, así como la reducción de agregados de virus no infecciosos en el material concentrado, se logró mediante precipitación con sulfato de protamina. La cosecha clarificada se concentró mediante ultrafiltración TFF para eliminar los componentes del medio de cultivo celular y reducir el volumen del lote. Alternativamente, el material de SARS-CoV-2 diafiltrado puede tratarse con benzonasa.

Inactivación primaria opcional. El virus SARS-CoV-2 se inactivó mediante el tratamiento con beta-propiolactona directamente después de retirar el medio de cultivo celular que contenía el virus de las células Vero, para que el virus fuera seguro de manipular en BSL2. Sin embargo, la inactivación es posible en cualquier etapa del proceso de purificación, como por ejemplo, después de la centrifugación, antes, durante o después del tratamiento con sulfato de protamina o benzonasa o antes o después de la centrifugación en gradiente de sacarosa. La inactivación puede ser llevada a cabo mediante el uso de un agente químico de inactivación como el formaldehído (formalina); enzima; beta-propiolactona; etanol; ácido trifluoroacético; acetonitrilo; lejía; urea; clorhidrato de guanidina; fosfato de tri-n-butilo; etilenimina o un derivado de la misma; un disolvente orgánico, opcionalmente Tween, Triton, desoxicolato de sodio o sulfobetaína; o una combinación de los mismos. Se prefiere particularmente que la inactivación se lleve a cabo usando beta-propiolactona, que se dirige preferentemente al ARN viral mientras que relativamente respeta las proteínas de la superficie viral y sus epítomos inmunogénicos. La inactivación también puede lograrse mediante cambios de pH (pH muy alto o muy bajo), por tratamiento térmico o por irradiación tal como radiación gamma o radiación UV, particularmente radiación UV-C. El virus SARS-CoV-2 puede ser inactivado opcionalmente mediante dos pasos de inactivación separados, como, por ejemplo, tratamiento con beta-propiolactona e irradiación UV-C.

EVALUACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN INICIAL DE BPL PARA LA INACTIVACIÓN DE UN VIRUS MODELO PPV DE ALTA RESISTENCIA

Se realizó un estudio preliminar para evaluar la cinética de inactivación del virus PPV para respaldar inicialmente nuestro procedimiento de inactivación BPL del SARS-CoV-2 propuesto. El parvovirus porcino (PPV) fue seleccionado como virus modelo para evaluar la capacidad de inactivación de BPL en solución acuosa debido a

su alta resistencia a la inactivación fisicoquímica. Se evaluaron tres concentraciones iniciales de BPL: 300 ppm (1/3333), 500 ppm (1/2000) y 700 ppm (1/1429). La solución de virus se enriqueció con BPL a estas concentraciones y se incubó a $5 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Se tomaron muestras cinéticas a las 0,5, 2, 6, 24 h y después del paso de hidrólisis de BPL y se analizaron para determinar la infectividad restante. Los resultados se muestran en la Tabla A.

Tabla A: Resumen de títulos de virus y factores de reducción para la inactivación de PPV por concentración de BPL [ppm]			
	300	500	700
título w/o BPL [TCID ₅₀ /mL]	9,97	10,04	9,98
título 24h incubación [TCID ₅₀ /mL]	6,66	4,98	4,1
título después de hidrólisis [TCID ₅₀ /mL]	5,1	2,6**	<LOD.*
Factor de reducción después de hidrólisis	4,84 ± 0,39	7,43 ± 0,92	≥6,89 ± 0,23

*por debajo del límite de detección

**Tenga en cuenta que el límite de detección para 500 ppm BPL es menor que para 700 ppm BPL

Se observó un claro efecto de la concentración inicial de BPL sobre la efectividad de la inactivación con una reducción entre 3,3 y 5,9 log₁₀ después de 24 horas de incubación a $5 \pm 2^\circ\text{C}$ (antes de la hidrólisis). El siguiente paso de hidrólisis redujo aún más los títulos en una adición promedio de 1,7 log₁₀ mientras que los títulos de control de retención permanecieron constantes durante todo el procedimiento. Esto indicó que para contaminaciones de virus altamente resistentes, el paso de hidrólisis podría servir como un paso de inactivación adicional.

Con factores de reducción global de 4,84 (300 ppm), 7,43 (500 ppm) y por debajo del límite de detección (700 ppm) el tratamiento BPL aplicado se consideró eficaz para la inactivación de Parvoviridae a concentraciones > 300 ppm.

Por lo tanto, decidimos seleccionar 500 ppm para la inactivación del virus

SARS-CoV-2 en todos los estudios posteriores.

Inactivación del virus SARS-CoV-2 por BPL

Basado en los datos existentes sobre la inactivación de virus modelo por BPL (consulte la sección anterior sobre inactivación de PPV), se seleccionó una concentración de BPL de 500 ppm (1/2000) para la inactivación del material de cosecha del virus SARS-CoV-2. Dado que la estabilidad de BPL en soluciones depende en gran medida de la temperatura, se seleccionó una temperatura de incubación de $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ y un tiempo de incubación de 24 horas para garantizar la presencia de suficiente BPL durante toda la inactivación. Después de agregar y mezclar BPL a la cosecha concentrada, la solución de inactivación se transfiere a un recipiente nuevo donde se lleva a cabo la inactivación en condiciones controladas. Esta transferencia excluye la posibilidad de que las partículas de virus en puntos muertos potenciales durante la mezcla inicial no estén en contacto con BPL.

Para estabilizar el pH de la solución viral inactivada durante la hidrólisis de la BPL, la cosecha concentrada tratada con sulfato de protamina (PS) preenfriada a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ se complementa con HEPES 25 mM pH 7,4.

Para reducir el BPL restante después de la inactivación, la solución se calienta a temperaturas superiores a 32°C durante un tiempo total de 2,5 horas $\pm$ 0,5 horas en una incubadora con temperatura controlada ajustada a $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. El tiempo total del paso de hidrolización para el volumen de proceso actual de aproximadamente 1 l fue de entre 5 horas y 15 minutos y 6 horas y 15 minutos, incluido el calentamiento y la incubación por encima de 32°C .

Después de completar la hidrólisis, la solución viral inactivada (IVS) se enfrió inmediatamente a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ en un refrigerador con temperatura controlada y se almacenó allí hasta que se confirmó la inactivación mediante un ensayo de placas de gran volumen y un ensayo de pases en serie que actualmente requiere 18 días en total.

La recuperación de partículas de virus a lo largo del proceso de inactivación se controló mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

Los estudios iniciales a escala de laboratorio desde 15 ml hasta 1000 ml indicaron una cinética de inactivación muy rápida para el SARS-CoV-2 donde los títulos del virus de hasta 8 log₁₀ pfu/ml se redujeron por debajo de los niveles detectables dentro de las 2 horas posteriores a la adición de BPL. Estos resultados se confirmaron para ciclos de producción de GMP a un volumen de inactivación final de aproximadamente 1 l.

Junto con los datos de inactivación de los virus modelo, el tratamiento BPL aplicado puede considerarse eficiente e incluye un margen de seguridad significativo para la inactivación del material de cosecha concentrado de SARS-CoV-2.

En otra modalidad preferida, la(s) etapa(s) de inactivación son particularmente cuidadosas para preservar la integridad del antígeno de superficie, especialmente la integridad de la proteína S. En una modalidad, el método de inactivación suave comprende poner en contacto una composición líquida que comprende partículas de SARS-CoV-2 con un agente químico de inactivación viral (como, por ejemplo, cualquiera de los agentes químicos de inactivación enumerados anteriormente o una combinación de los mismos, preferiblemente beta-propiolactona) en un recipiente, mezclando el agente químico de inactivación viral y la composición líquida que comprende partículas de SARS-CoV-2 en condiciones de flujo laminar pero no de flujo turbulento, e incubando el agente químico de inactivación viral y la composición líquida que comprende partículas de SARS-CoV-2 durante un tiempo suficiente para inactivar los virus. El paso de inactivación suave se realiza opcionalmente en una bolsa de biorreactor flexible. El paso de inactivación suave comprende preferiblemente cinco o menos inversiones del recipiente durante el período de inactivación. Preferiblemente, la mezcla del agente químico de inactivación viral y la composición que comprende partículas de SARS-CoV-2 comprende someter el recipiente a balanceo, rotación, agitación orbital u oscilación durante no más de 10 minutos a no más de 10 rpm durante el período de incubación.

Purificación de SARS-CoV-2. Opcionalmente, el material se procesó de inmediato mediante adsorción por lotes (también conocida como cromatografía por lotes) con medios de cromatografía Capto™ Core 700 (CC700) o CC400 a una concentración final de ~1% CC700 o CC400. El material se incubó a 4°C durante 15 minutos bajo agitación constante usando un agitador magnético. Después de la incubación, si se usó, la materia sólida CC700 o CC400 se dejó sedimentar por gravedad durante 10 minutos y el material SARS-CoV-2 se eliminó de la parte superior de la solución para evitar el bloqueo del filtro por partículas CaptoCore. A continuación, se eliminaron de la solución las partículas de CaptoCore y el precipitado de ADN restantes mediante filtración usando una cápsula de filtro Mini Kleenpak EKV de 0,2 µm (Pall). El material de cosecha filtrado se ajustó a una concentración final de Tris 25 mM pH 7,5 y sacarosa al 10% (p/p) utilizando soluciones madre de ambos componentes. Esto permitió congelar la cosecha concentrada a <-65°C si fuera necesario.

El filtrado resultante se procesó adicionalmente mediante centrifugación

en gradiente de densidad de sacarosa (también conocida como centrifugación por lotes) para la concentración final y el pulido del material de SARS-CoV-2. El concentrado de sulfato de protamina (PS) o benzonasa tratada (preferentemente es PS tratado) con la cosecha se cargó encima de una solución que constaba de tres capas de sacarosa con diferentes densidades. Los volúmenes de capas individuales para una centrifugación en escala de botella de 100 mL se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Volúmenes para centrifugación de densidad de sacarosa

Solución de sacarosa (p/p)	Volumen(mL)
Cosecha de SARS-CoV-2 tratada con PS (10% sacarosa)	40
15% sacarosa	15
35% sacarosa	15
50% sacarosa	20
Volumen total	90

Las botellas de gradiente de sacarosa se prepararon estratificando las capas de sacarosa individuales bombeando las soluciones en el fondo de las botellas, comenzando con el material SARS-CoV-2 con la densidad de sacarosa más baja (10% de sacarosa (p/p)), seguido de las otras soluciones de sacarosa en orden ascendente. La configuración descrita se muestra en la Figura 3. Las botellas SG preparadas se transfirieron a un rotor preenfriado a 4°C y se centrifugaron a ~11 000 RCF máx. a 4°C durante al menos 20 horas, sin freno/desaceleración.

Después de la centrifugación, la recolección de fracciones seriadas de 2 ml del gradiente de sacarosa se realiza de abajo hacia arriba con una bomba peristáltica. Las fracciones se analizaron inmediatamente mediante SDS-PAGE/tinción con plata para identificar las fracciones que contenían virus con una pureza suficientemente alta. Por lo tanto, las fracciones identificadas se agruparon y se procesaron más. El SARS-CoV-2 purificado se almacenó a <-65°C o se formuló inmediatamente.

Se agregó la formulación de SARS-CoV-2 con adyuvante CpG y, opcionalmente, alumbre a la composición de SARS-CoV-2 y/o se preparó en un vial separado para mezclar al lado de cabecera.

Ensayo ELISA SARS-CoV-2. El contenido de antígeno del SARS-CoV-2 inactivado (es decir, el contenido de S1 como proteína antigénica principal) en las preparaciones descritas aquí se determinó (cuantificó) mediante ELISA. El ELISA de SARS-CoV-2 que se usa aquí es un ensayo inmunoenzimático de cuatro capas con un

anticuerpo de pico de SARS-CoV-2 (AM001414; anticuerpo de recubrimiento) inmovilizado en una placa de microtitulación a la que se agrega la muestra de SARS-CoV-2. Tras la unión del antígeno al anticuerpo de recubrimiento, la placa se trató adicionalmente con el anticuerpo primario (es decir, anticuerpo de pico AbFlex®SARS-CoV-2 (rAb) (AM002414)). A esto le siguió la adición del anticuerpo secundario, que es un anticuerpo conjugado ligado a enzima (es decir, conjugado de cabra anti-ratón IgG HRP). Las placas se lavaron entre varios pasos usando una solución de detergente suave (PBS-T) para eliminar cualquier proteína o anticuerpo no unido. La placa se reveló mediante la adición de un sustrato de tetrametilbencidina (TMB). El TMB hidrolizado forma un conjugado coloreado estable que es directamente proporcional a la concentración del contenido de antígeno en la muestra. La cuantificación del antígeno se realizó por detección espectrofotométrica a 450nm (referencia 630nm) utilizando como referencia la curva patrón generada en un lector de placas automatizado. Los estándares se prepararon comenzando con una solución de trabajo pura de trímero de 20 unidades de antígeno (AU)/mL, que luego se diluyó en serie 1:2 para las siguientes concentraciones estándar: 20 AU/mL, 10 AU/mL, 5 AU/mL, 2.5 UA/mL, 1,25 UA/mL, 0,625 UA/mL, 0,3125 UA/mL y 0,1263 UA/mL. Cada dilución se probó por duplicado por placa. Según el proveedor (R&D Systems), una “unidad de antígeno” del estándar de trímero de punta corresponde a su capacidad de unión en un ELISA funcional con etiqueta His de ACE-2 humana recombinante.

Estándares de referencia y anticuerpos:

Anticuerpo de recubrimiento: Anticuerpo de espiga de SARS-CoV-2 (AM001414)

Espiga Trimer (S1+S2), His-tag (SARS-CoV-2) (por ejemplo, BPS Lot# 200826; Cat#100728)

SARS-CoV-2 QC (por ejemplo, RSQC240920AGR)

Anticuerpo de detección primaria AbFlex® Anticuerpo de espiga SARS-CoV-2 (rAb) (AM002414)

Anticuerpo de detección secundaria Conjugado IgG HRP anti-ratón de cabra

Tampón de recubrimiento: tampón de carbonato

Tampón de lavado ELISA: PBS + Tween-20 al 0,05% (PBS-T).

Tampón de dilución de muestra: PBS-T + 1% BSA.

El proceso de producción entregó proteínas de espiga intactas y de alta

densidad (consulte la Figura 7). Se estimaron alrededor de 1 a $1,5 \times 10^7$ partículas virales por UA. El proceso de inactivación por beta propiolactona proporcionó una cinética de inactivación rápida y una modificación química no detectable de la proteína S. Los parámetros clave y las impurezas relevantes relacionadas con el proceso fueron similares al proceso de producción comercial de IXIARO® (consulte la Tabla 1b). El fármaco SARS-CoV-2 según la invención era muy puro (>95%) según SDS-PAGE (tinción plateada, reducida) y libre de agregados (monómero de virus (>95%) según SE-HPLC (ver Figura 8).

Se llevan a cabo más estudios de confirmación destinados a caracterizar las modificaciones de la proteína S después del SARS-CoV-2 inactivado con beta-propiolactona mediante análisis espectrométrico de masas de digeridos trópticos de la proteína S. La modificación de aminoácidos en epítomos importantes es mínima. La alineación inicial de los dominios de unión al receptor (RBD) dentro de la proteína S y las interfaces hACE2 y los epítomos de varios anticuerpos neutralizantes (cruzados) conocidos (SARS-CoV y SARS-CoV-2) no han mostrado aminoácidos dentro de estos epítomos con potencial de alta conversión. y solo unos pocos con tasas de conversión potencialmente más bajas.

Tabla 1b. Comparación de parámetros clave e impurezas relevantes relacionadas con el proceso del principio activo SARS-CoV-2 y el principio activo IXIARO®

	SARS-CoV-2	IXIARO
Rendimiento viral en la cosecha (log ₁₀ PFU/mL)	> 7,8	> 7,3
Proteína residual de la célula hospedera (HCP) (ng/mL)	<150	<100
ADN residual de la célula hospedera (hcDNA) (pg/mL) (LOQ 40 pg/mL)	< LOQ	< LOQ
Monómero de virus por SEC-MALLS (%)	>95	>95
Sulfato de protamina residual* (µg/mL) (LOQ 2 µg/mL)	< LOQ	< LOQ
Endotoxinas (EU/mL)	< 0,05	< 0,05
Reactivo de inactivación residual	< LOQ (LOQ 1 ppm, β-Propiolactona)	< LOQ (LOQ 50 ppm, Formalina)

EJEMPLO 2

Evaluación in vitro e in vivo de la inmunogenicidad y la capacidad protectora del virus CoV-2 inactivado y los efectos adyuvantes/ahorradores de dosis de CpG

Inmunogenicidad. Antes de la inmunización, se sangraron grupos experimentales de 10 ratones BALB/c y se prepararon sueros preinmunes. A los ratones se les administró una titulación de dosis de SARS-CoV-2 inactivado formulado con alumbre o alumbre y CpG 1018 por vía subcutánea (ver Tabla 2). En dos intervalos diferentes después de la inmunización (ver más abajo), se recogió sangre y se prepararon sueros inmunes, se recogieron bazo en el sangrado final. Todos los

experimentos con animales se llevaron a cabo de acuerdo con la ley austriaca (BGB1 Nr. 501/1989) y fueron aprobados por "Magistratsabteilung 58". Se evaluaron los sueros para IgG total y subclases (IgG1/IgG2a) por ELISA y anticuerpos neutralizantes por PRNT. Las respuestas Th1/Th2 se evaluaron adicionalmente mediante IFN- γ ELISpot y tinción de citoquinas intracelulares (CD4+/CD8+).

-Programa 1: Inmunizaciones Día 0/Día 7, sangrado intermedio Día 14, sangrado final y extracción de bazo Día 28

-Programa 2: Inmunizaciones Día 0/Día 21, sangrados intermedios Día 14/Día 28 y sangrado final y recolección de bazo Día 35

Tabla 2. Diseño de experimentos de dosificación, 10 ratones/grupo: 3 grupos de dosificación, primer conjunto de experimentos (A) con dosis más altas que oscilan entre 0,1 y 1 mAU, segundo conjunto de experimentos (B) con dosis más bajas que oscilan entre 0,05 y 0,5 mAU. (La proteína viral total/mAU se estimó en aproximadamente 2 μ g/ml)

Dosis de SARS-CoV-2 inactivado (A/B)	Adyuvantes (ratones/grupo)	
	Hidróxido de aluminio (50 μ g)	Hidróxido de aluminio (50 μ g)/CpG 1018 (10 μ g)
(1/0,5 mAU*)	10	10
(0,5/0,2 mAU)	10	10
(0,1/0,05 mAU)	10	10
Placebo	10	10

* mAU: área del pico de SE-HPLC por dosis equivalente (registrada como unidades de miliabsorción x minutos; mAU)

Prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT). Cada pozo de una placa de cultivo de tejidos de doce pozos se sembró con células Vero y se incubó a 35°C con CO₂ al 5% durante tres días. Se analizan diluciones en serie de grupos de sueros inactivados por calor de cada grupo de tratamiento. Cada preparación de suero se incubó con aproximadamente 50-80 ufp de SARS-CoV-2 a 35°C con 5% de CO₂ durante 1 hora. El medio de cultivo celular se aspiró de las células Vero y se agregaron las mezclas de SARS-CoV-2/suero a cada pozo. Las placas se agitaron suavemente y luego se incubaron durante 2 horas a 35°C con 5% de CO₂. A cada pozo se añadió 1 ml de una solución de metilcelulosa al 2% que contenía EMEM y nutrientes, y las placas se incubaron durante 4 días a 35°C con CO₂ al 5%. A continuación, las células se tiñeron

durante 1 hora con cristal violeta/formaldehído al 5% y se lavaron 3 veces con agua desionizada. Las placas se secaron al aire y se contaron manualmente los números de placas en cada pozo. Alternativamente, otros métodos, como por ejemplo, Se puede aplicar TCID₅₀.

Tabla 3. Diseño de experimentos de calendario y longevidad. Programa de inmunización como para la Tabla 2, pero además; sangrados intermedios 2, 6, 10, 14, 18 y 22 semanas después de la segunda inmunización; sangrado final 26 semanas después de la segunda inmunización

	Adyuvantes (ratones/grupo)	
	Hidróxido de aluminio (50 µg/ml)	Hidróxido de aluminio (50 µg/ml)/ CpG 1018 (10 µg/ml)
Vacuna (dosis alta), s.c	20	20
Placebo, s.c.	10	10

Capacidad protectora. La capacidad protectora del SARS-CoV-2 inactivado se evalúa utilizando un ratón transgénico sensible al SARS que expresa una proteína ACE2 humanizada (Jackson Laboratory) (Tseng, C.-T.K. et al., Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection of Mice Transgenic para el receptor del virus de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (2007) J de Virol 81:1162-1173) o un modelo NHP desarrollado para la infección por SARS-CoV-2. Se inmunizan grupos de animales por vía subcutánea (s.c.) con diferentes dosis de SARS-CoV-2 inactivado con o sin adyuvante o PBS como control negativo. Tres semanas después de la última dosis, los animales se exponen al SARS-CoV-2 y se controlan la progresión de la enfermedad y la supervivencia. Además, se toman muestras de suero para determinar los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación en un ensayo PRNT.

Tabla 3A. Diseño del experimento de dosificación 4743 utilizando dosis determinadas por SARS-CoV-2 ELISA

Material	SGP rVSB
Tampón	PBS
AU/ratón	3,0
	1,2
	0,3
Al ³⁺ /ratón	17 µg
CpG 1018/ratón	10 µg
Inmunización	D0/D21
Sangrar	D28/D35

Protocolo de Experimento 4743. Se inmunizaron ratones hembra BALB/c (10 ratones/grupo) dos veces s.c. (100 µL) en los días 0 y 21 con dosis y adyuvantes como se describe en la Tabla 3A. Las lecturas del experimento fueron IgG total y subclases (IgG1/IgG2a) y neutralización de virus (PRNT). Formulación de vacuna utilizada en el experimento 4743: SARS-CoV-2 inactivado purificado producido a partir de un banco de semillas de virus de investigación (rVSB) formulado en PBS con 17 µg Al³⁺ (alumbre)/dosis y 10 µg/dosis CpG 1018.

Respuesta de anticuerpos a las proteínas del SARS-CoV-2. Las respuestas inmunitarias en ratones para las diferentes dosis y formulaciones adyuvantes se evaluaron con un ELISA de IgG total (Figura 4). Las placas se recubrieron con la parte S1 (Figura 4A) o el dominio de unión al receptor (RBD) (Figura 4B) de la glicoproteína espiga o la nucleoproteína (Figura 4C). Se analizaron los sueros tomados los días 28 y 35. Las placas se recubrieron con 2 µg/ml de antígeno (proteína S1, RBD y N) y los sueros de ratón se analizaron a una dilución inicial de 1:50 en diluciones de 4 veces. Para la detección, se usó un anticuerpo monoclonal secundario (IgG anti-ratón de cabra conjugado con HRP) y se desarrolló con ABTS y se leyó a una absorbancia de 405 nm. Los pozos se lavaron con PBS-T entre cada paso. Los títulos de punto final se determinaron con un punto de corte establecido en 3 veces el blanco.

Respuesta inmunitaria de la subclase IgG. Las placas se recubrieron con la parte S1 (Figura 4A) de glicoproteína de espiga y se analizaron los sueros tomados el día 35. Se usaron anticuerpos secundarios específicos de subclase (IgG1 e IgG2a) conjugados con HRP para la detección. Como curvas estándar (regresión de 4 parámetros) para la determinación de la cantidad de las diferentes subclases de IgG (IgG1 e IgG2a), se utilizaron anticuerpos monoclonales con diferentes subclases (IgG1 mAb clon 43 e IgG2a mAb clon CR3022). Los mAbs secundarios conjugados con HRP

unidos se desarrollaron con ABTS y se leyeron a una absorbancia de 405 nm. Los pozos se lavaron con PBS-T entre cada paso. La concentración relativa de la subclase de IgG se muestra en la Figura 5A y la proporción de IgG2a/IgG1 en la Figura 5B.

Observaciones del Experimento 4743. SARS-CoV-2 inactivado formulado con alumbre y anticuerpos inducidos por CpG 1018 en ratones contra el SARS-CoV-2 detectados por ELISA midiendo anticuerpos contra la proteína S1, el dominio de unión al receptor (RBD) y la proteína de la nucleocápside (N) (Figura 4A-C). Se observó un aumento de la inmunogenicidad entre las hemorragias del día 28 y el día 35. Se observó un aumento significativo de la inmunogenicidad, es decir, un efecto de ahorro de dosis, para S1 y RBD en presencia de CpG 1018. En los grupos que recibieron las dosis más bajas (0,3 AU), se observó un aumento menor no significativamente por encima del placebo para los títulos ELISA de nucleoproteína, S1 y RBD.

La adición de CpG 1018 al SARS-CoV-2 inactivado con adyuvante de alumbre promovió un cambio sustancial de la respuesta inmunitaria hacia Th1 (IgG2a) en comparación con Th2 (IgG1), como lo demuestra la cuantificación de las subclases de IgG mediante S1 ELISA. Las cantidades de IgG2a e IgG1 medidas y la proporción de IgG2a:IgG1 en los grupos de tratamiento se muestran en las Figuras 5A y 5B, respectivamente. Se observó un cambio significativo en la respuesta inmune hacia Th1 (IgG2a) en presencia de CpG 1018. En presencia de CpG 1018 se observó una mayor inducción de IgG2a que de IgG1. En los grupos de alumbre solamente se observa una mayor inducción de IgG1 que de IgG2a.

Finalmente, la respuesta neutralizante en presencia de alumbre/CpG en el grupo inmunizado con la dosis más alta de SARS-CoV-2 estuvo en el rango de plasma de donantes convalecientes positivos para SARS-CoV-2 (NIBSC 20/162; tres donantes agrupados) (ver Figura 6).

Se realizan más experimentos de inmunización en ratones utilizando material GMP con dosis bajas (3, 1,2 y 0,3 AU) como puente entre la investigación y el material GMP, así como análisis de material GMP en ratones con dosis humanas (540, 10 y 3 AU).

Adicionalmente, se realiza un estudio de desafío en primates no humanos inmunizados (NHP) (ver Figura 9) y un estudio de transferencia pasiva en hámsteres utilizando sueros de sujetos humanos vacunados con el candidato vacunal SARS-CoV-2 de la invención (ver Tabla 1c).

Tabla 1c. Estudio de transferencia pasiva del candidato vacunal SARS-CoV-2 de la invención en hámsteres.

Objetivo del estudio: Prueba de concepto de que el candidato a vacuna contra el SARS-CoV-2 de la invención induce anticuerpos neutralizantes que brindan protección contra el desafío del SARS-CoV-2 en un modelo animal
Diseño del estudio: los hámsteres sirios reciben sueros de sujetos vacunados de la vacuna candidata contra el SARS-CoV-2 del estudio de Fase 1/2 de la invención (consulte el Ejemplo 4 a continuación).
Luego, los hámsteres son desafiados por vía intranasal con SARS-CoV-2, Victoria/1/2020
Un seguimiento de 10 días incluye: Observaciones clínicas y pesos corporales registrados diariamente Excreción viral/cargas virales determinadas a través de RT-qPCR Anticuerpos circulantes antes del desafío (neutralización) Tejidos (pulmón y tracto respiratorio superior) tomados en la necropsia para la determinación de la carga viral y para la histología

EJEMPLO 3

Prueba de la vacuna SARS-CoV-2 para la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) de la enfermedad y la inmunopatología

Aunque el mecanismo no se conoce bien, los anticuerpos producidos en respuesta a una infección o vacunación previa por coronavirus pueden aumentar el riesgo de 1) inmunopatología y/o 2) aumento de la enfermedad dependiente de anticuerpos durante una infección posterior por coronavirus. Como tal, cualquier estimulación de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 presenta un riesgo hipotético. En este sentido, se llevan a cabo varios enfoques para garantizar la seguridad de la vacuna actual.

Ensayos de mejora dependientes de anticuerpos in vitro. Los sueros inmunes de ratones vacunados con SARS-CoV-2 inactivado se evalúan para detectar características de enfermedad mejorada in vitro. Dichos ensayos se describen, por ejemplo, Wang, S.-F., et al. 2014 (Infección por coronavirus del SARS dependiente de anticuerpos está mediada por anticuerpos contra proteínas de espiga (2014) BBRC 451: 208-214). Brevemente, los tipos de células o líneas celulares susceptibles se incuban con sueros inmunes y luego se infectan con SARS-CoV-2. Las células se evalúan en cuanto al efecto citopático y la producción de marcadores inflamatorios.

Modelo de ratón de inmunopatología. El riesgo de inmunopatología potenciada por la vacuna en el desafío se evalúa en un modelo de ratón Balb/c como se describe por Tseng C.T. et al. (Inmunización con las vacunas contra el coronavirus

del SARS conduce a la inmunopatología pulmonar ante el desafío del virus del SARS (2012) PLoS ONE 7(4):e35421). Brevemente, los ratones se inmunizan dos veces a intervalos de dos semanas con SARS-CoV-2 inactivado formulado como se describe aquí, seguido de desafío con SARS-CoV-2. Se analizan los títulos de SARS-CoV-2 y la infiltración de células inmunitarias del pulmón.

Modelo de primates no humanos de ADE. El riesgo de desarrollo de ADE en primates no humanos se evalúa según lo descrito por Luo F, et al. (Evaluación del aumento dependiente de anticuerpos de la infección por SARS-CoV en macacos Rhesus inmunizados con una vacuna contra el SARS-CoV inactivada (2018) Virologica Sinica 33:201-204). Brevemente, los NHP se inmunizan con SARS-CoV-2 inactivado, seguido de un desafío de SARS-CoV-2 y una evaluación de los síntomas y la patología de la enfermedad.

EJEMPLO 4

Estudio clínico de fase 1

Formulación de SARS-CoV-2 inactivado para el ensayo de Fase 1. El objetivo del ensayo de Fase 1 es evaluar la seguridad de la vacuna, junto con la inmunogenicidad, y determinar una dosis y un adyuvante óptimos en sujetos humanos sanos. Como tal, se probaron tres dosis de antígeno en la fase clínica 1: alta, media y baja, que se eligen para tener una distancia entre cada dosis de aproximadamente 3 veces y un lapso que cubre una diferencia de aproximadamente 10 veces entre las dosis alta y baja. (por ejemplo, 0,5, 2 y 5 µg/dosis o 3, 10 y 40 AU/dosis). Se inscribieron alrededor de 150 voluntarios sanos (153), 50 sujetos por grupo de dosis de 18 a 55 años de edad (consulte la Figura 10). El rango de dosis se selecciona en parte para indicar cualquier efecto potencial de ahorro de dosis de CpG. Como se informó previamente en la literatura, se puede esperar una reducción de 2 a 3 veces en el antígeno requerido en presencia de CpG. Las tres dosis se prueban sin antígeno y con 1 mg de CpG más 0,5 mg de alumbre (Al³⁺). Actualmente 1ra vacunación completada, 2da vacunación en curso. Se realizaron dos reuniones de DSMB con la primera reunión después de la disponibilidad de datos de seguridad iniciales de sujetos centinela (N = 15), no se identificaron problemas de seguridad, por lo tanto, se inició la fase de estudio aleatorio ciego. El 2o DSMB para revisión de seguridad provisional al completar las primeras vacunas (N = 153), no se identificaron problemas de seguridad. Primera lectura de datos (seguridad e inmunogenicidad del día 36) prevista para abril de 2021 como base para

la decisión de dosis para la fase 3 (consulte el Ejemplo 5).

El virus SARS-CoV-2 como se purifica aquí tiene una alta pureza de >90% según lo evaluado por SDS-PAGE, SE-HPLC y/o SARS-CoV-2 ELISA (Figura 8). Además, estudios preliminares han indicado que la incidencia de heterogeneidades genéticas durante el paso del virus es baja y no se destacan mutaciones individuales particulares (datos no mostrados).

Para llegar a un rango de dosis, se comparó el virus SARS-CoV-2 con JEV, evaluando específicamente el área del pico SE-HPLC por dosis equivalente (registrada como unidades de miliabsorción x minutos; mAU), la cantidad total de partículas virales inactivadas por dosis y el equivalente de superficie viral total por dosis (ver Tabla 4). Esta evaluación se basó en la suposición de una densidad de antígeno de superficie similar entre las proteínas S (espiga; SARS-CoV-2) y E (envoltura; JEV). La proteína total se determinó mediante ensayo μ BCA (Tabla 4). Aunque el ensayo fue variable, se observó una correspondencia de 1 mAU con ~ 2 μ g de proteína total por ml. También se realizó otra determinación utilizando un ELISA de proteína S SARS-CoV-2 optimizado, como se describe en el Ejemplo 1.

Tabla 4. Comparación de los parámetros de cuantificación de JEV y SARS-CoV-2 y una aproximación de la proteína total en grupos de dosis baja, media y alta de SARS-CoV-2 para ensayos clínicos de fase 1

Dosis	SE-HPLC área de pico equivalente CoV/JEV	Relación partícula total equivalente CoV/JEV	Relación antígeno de superficie equivalente CoV/JEV	Proteína/dosis total estimada de en μg (ensayo μBCA)
Baja	0,25	0,015	0,070	0,5
Media	1	0,058	0,288	2
Alta	2,5	0,145	0,719	5

Dado que las partículas del virus SARS-CoV-2 (~ 92 nm de diámetro) son mucho más grandes que las partículas de Flavivirus (~ 40 nm), lo que corresponde a un área de superficie viral aproximadamente 5 veces mayor por partícula, se espera un contenido de antígeno equivalentemente mayor. Además, otras preparaciones de vacunas de virus inactivados, que incluyen JEV (IXIARO), TBE (Encepur) y HepA (VAQTA), informaron dosis de antígeno en el rango bajo de μ g a ng de proteína. Como todos estos virus están inactivados con formalina, el virus SARS-CoV-2 inactivado con BPL de la presente invención tiene proteínas de antígeno de superficie mejor

conservadas, es decir, un antígeno de mejor calidad, y requiere una dosis de proteína total más baja.

Para ingresar a la clínica, se desarrolló un ensayo de determinación de antígeno adicional (ensayo SARS-CoV-2 ELISA como se describe en el Ejemplo 1) y las dosis de las formulaciones de vacunas para ingresar a los ensayos de Fase 1 se determinaron utilizando este ensayo. Los grupos de tratamiento de la Fase 1 se exponen en la Tabla 5.

Formulación de la vacuna contra el SARS-CoV-2 para el ensayo de fase 1 (0,5 ml/dosis):

-Dosis objetivo de antígeno (SARS-CoV-2 inactivado) (una dosis = 0,5 ml):

Baja: alrededor de 3 AU/0,5 ml *

Media: aprox. 10 AU/0,5 mL) *

Alta: alrededor de 40 AU/0,5 ml *

*dosis determinadas por el ensayo ELISA SARS-CoV-2 como se describe en el Ejemplo 1

-Hidróxido de aluminio (Al^{3+}): 0,5 mg/dosis (1 mg/mL)

-CpG 1018: 1 mg/dosis (2 mg/mL)

-Albúmina de suero humano recombinante (rHSA): ~25 µg/dosis (~50 µg/mL)

-Tampón: solución salina tamponada con fosfato (PBS)

En algunos casos, los sujetos vacunados se exponen a una dosis infecciosa del virus SARS-CoV-2 vivo (linaje asiático y/o europeo).

Tabla 5. Grupos de tratamiento para la prueba de Fase 1 de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (dosis baja, media y alta como se establece anteriormente). Se administran dos dosis (día 0 y día 21)

Grupo	Antígeno	Hidróxido de Aluminio	CpG 1018
1	Baja	-	-
2	Media	-	-
3	Alta	-	-
4	Baja	+	+
5	Media	+	+
6	Alta	+	+

EJEMPLO 5
Estudio clínico de fase 3

Los anticuerpos neutralizantes están emergiendo como un parámetro clínico sólido:

- Evidencia clínica emergente que sugiere que los anticuerpos neutralizantes están asociados con la protección contra COVID-19
- Se ha demostrado que la protección contra la enfermedad COVID-19 de moderada a grave coincide con la aparición de niveles de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 (estudio de eficacia de campo con la vacuna de ARNm de Pfizer/Biontech)
- Se demostró que el anticuerpo monoclonal (Bamlanivimab) evita que los sujetos desarrollen COVID-19 sintomático en un 80% en un ensayo de fase 3 realizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de los Institutos Nacionales de Salud.
- Se ha demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales en hámsteres o primates no humanos protege de la enfermedad inducida por COVID-19 en estos modelos animales.
- Se ha demostrado que la transferencia adoptiva de IgG purificada de macacos rhesus convalecientes (Macaca mulatta) protege a los macacos receptores ingenuos contra el desafío con el SARS-CoV-2 de manera dependiente de la dosis

Plan para el estudio de no inferioridad fase 3 (Figura 11)

- Estudio de no inferioridad aleatorizado, observador ciego, controlado para comparar la inmunogenicidad de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 de la invención*** con [Comparador activo, por ejemplo, AZD1222 o BNT162b2, por determinar]

- Posología: dos i.m. vacunas dentro de 1 mes; Nivel de dosis seleccionado en base a la Fase 1/2

- Población de estudio: 4000* voluntarios sanos mayores de 18 años, aleatorizados 3:1 para recibir la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 de la invención o [Comparador activo] para establecer una base de datos de seguridad para la licencia inicial

- Subconjunto de inmunogenicidad de aproximadamente 600 participantes** que dieron negativo en la prueba de SARS-CoV-2 en la selección; 1:1 distribuido a la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 de la invención o [Comparador activo]

- Variable principal:

- o No inferioridad de la respuesta inmunitaria 4 semanas después de completar un programa de inmunización de 2 dosis, según lo determinado por el GMT de anticuerpos neutralizantes específicos del SARS-CoV-2 o la tasa de seroconversión

* Un tamaño de muestra de 3000 sujetos vacunados con la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 de la invención permitirá la detección de al menos 1 evento raro (tasa de incidencia 1/1000) con una probabilidad del 94% en este estudio.

** El tamaño de la muestra se confirmará según la disponibilidad de los resultados de inmunogenicidad de fase 1/2

***Ver Figura 12. Material de ensayo clínico de fase comparable al material de estudio clínico de fase 1 (ver Ejemplo 1)

EJEMPLO 6

Prueba de sueros de organismos vacunados con un ensayo de neutralización

Los sueros de ratones, hámsteres, primates no humanos o humanos vacunados pueden analizarse en ensayos de neutralización tales como por ejemplo, descrito en “Szurgot, I., Hanke, L., Sheward, D.J. et al. DNA-launched RNA replicon vaccines induce potent anti-SARS-CoV-2 immune responses in mice. Sci Rep 11, 3125 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82498-5>”.

La lectura de la prueba da una indicación de qué tan bien los sueros de sujetos vacunados pueden neutralizar nuevas variantes y, por lo tanto, guía en el diseño de la vacuna.

EJEMPLO 7

Análisis de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MSMS) de SARS-CoV-2 inactivado

Metodología:

Se separaron dos muestras de partículas inactivadas de SARS-CoV-2 con BPL mediante electroforesis en gel de poliacrilamida SDS y las bandas se visualizaron mediante tinción con plata. Las bandas se cortaron y se sometieron a digestión en gel con tripsina y los péptidos resultantes se analizaron con cromatografía nanolíquida acoplada a un espectrómetro de masas preciso de alta resolución. Los péptidos se identificaron a partir de espectros sin procesar utilizando el paquete de software MaxQuant y las bases de datos de referencia UniProt para SARS-CoV-2 y *Chlorocebus sabaeus*. Para tener en cuenta las modificaciones, los datos se volvieron a buscar específicamente para las modificaciones de β -propiolactona, y los resultados obtenidos se confirmaron con un segundo algoritmo de búsqueda independiente (Sequest en la suite Proteome Discoverer). Además, se buscaron datos con el paquete FragPipe para tener en cuenta otras modificaciones detectables por MS desconocidas.

Resultados:

Identificación de proteínas:

Las bandas podrían atribuirse claramente a las tres proteínas virales principales (proteína de espiga, proteína de membrana, nucleoproteína), así como a proteínas de fondo del sistema hospedero (consulte la Figura 10). También se pudieron detectar rastros de SARS-CoV-2 ORF9b y la poliproteína replicasa, pero estas proteínas probablemente no se resolvieron bien en el gel debido a su tamaño. El patrón de separación en el gel fue muy similar para ambas muestras con la excepción de una banda de proteína hospedero (banda 2.3), un patrón de proteína S ligeramente diferente (bandas 2.10-2.13) y una banda fuerte esperada de albúmina sérica en una de las muestras. las muestras (muestra 2). Además, se detectaron varios contaminantes típicos de laboratorio de origen humano (por ejemplo, queratinas) en el fondo de ambas

muestras. El procesamiento de la proteína de espiga (de longitud completa a S1, S2 y S2') es difícil de resolver con la metodología aplicada, pero lo más probable es que esté representado por el patrón en las bandas 9-13 en ambas muestras.

Análisis de modificación:

Basado en una publicación de Uittenbogaard et al. (Reactions of β -Propiolactone with Nucleobase Analogues, Nucleosides, and Peptides, Protein Structure and Folding| Volume 286, ISSUE 42, P36198-36214, 21 de octubre de 2011), se esperaba encontrar modificaciones de β -propiolactona (BPL) en la cisteína, metionina e histidina. Uittenbogaard et al. Estudió aminoácidos que están sujetos a modificación por beta-propiolactona, junto con el tipo de modificación, por ejemplo, acilación, alquilación. Han demostrado que BPL puede reaccionar con hasta 9 aminoácidos diferentes (C,H,M,D,E,Y,K,E,S) dependiendo del pH real. En sus estudios, se observaron conversiones más altas dentro del rango de pH relevante de 7 a 9 para los residuos de cisteína (>95%), histidina (15-25%) y metionina (36%). Las tasas de conversión para ácido aspártico, ácido glutámico y tirosina fueron mucho más bajas en el rango de aproximadamente 3-15%. Se demostró que los grupos disulfuro en los residuos de cistina no reaccionan.

En partículas inactivadas de SARS-CoV-2 con BPL, se pudieron detectar modificaciones de BPL (principalmente en forma de +72 Da) pero en una abundancia baja. De 2894 (muestra 1) y 3086 (muestra 2) espectros identificados para las proteínas del SARS-CoV-2, solo 73 y 110, respectivamente, presentaban una modificación de BPL, lo que se traduce en 2,5 a 3,65% (consulte la Tabla 6). Esto también fue confirmado por la búsqueda de modificación abierta utilizando FragPipe, que atribuyó una fracción igualmente baja de espectros a las diferencias de masa que coincidían con la modificación BPL.

Tabla 6. Número de espectros de péptidos de SARS-CoV-2 identificados

Muestra	Espectro Total	Espectro BPL	% modificado
Muestra 1	2894	73	2,5%
Muestra 2	3086	110	3,6%

Los espectros de todos los péptidos modificados con BPL informados para las proteínas del SARS-CoV-2 se inspeccionaron manualmente, de los cuales se confirmaron de 6 a 8 sitios para la muestra 1 y 2, respectivamente (consulte la Tabla 6).

Para todos estos sitios validados también se identificaron los péptidos no modificados, lo que sugiere que la modificación con BPL nunca alcanzó el 100%. Estimamos el grado de modificación en un sitio en particular (la llamada ocupación del sitio) como la proporción de péptido modificado a no modificado para el mismo sitio de modificación normalizado a la abundancia de proteína para cada banda. Luego seleccionamos la ocupación máxima para cada sitio como una medida conservadora del grado de modificación del sitio. Como se muestra en la Tabla 7, la ocupación fue en general bastante baja para los sitios identificados, de acuerdo con el número total de espectros identificados. La única excepción, M234 de la nucleoproteína, debe interpretarse con cuidado, ya que esa secuencia peptídica en particular tiene características problemáticas que probablemente hacen que la estimación de este péptido en particular sea menos precisa y confiable en comparación con los otros sitios.

Tabla 7. Sitios modificados por BPL identificados y su ocupación

Proteína	Posición del sitio	% ocupación muestra 1	% ocupación muestra 2
Proteína de espiga	H207	<0,1%	16%
Proteína de espiga	H245	1%	3%
Proteína de espiga	C379	<0,1%	n,d,
Proteína de espiga	M1029	<0,1%	<0,1%
Proteína de espiga	C1032	<0,1%	n,d,
Proteína de membrana	H154	<0,1%	<0,1%
Proteína de membrana	H155	1%	1%
Proteína de membrana	C159	n,d,	<0,1%
Proteína de membrana	H210	5%	6%
Nucleoproteína	M234	<0,1%	88%*

nq = no cuantificado; Dakota del Norte. = no detectado

*cuantificación incierta, debido a escisiones perdidas y oxidación

Además de las modificaciones esperadas, la búsqueda de FragPipe reveló otras dos modificaciones (muy probablemente acetaldehído y acetilación) que ocurren en alrededor del 10% de los espectros. Estas modificaciones representan los artefactos más probables introducidos durante la tinción del gel y la preparación de la muestra, ya que también ocurren en las proteínas contaminantes.

Resumen

Basado en los resultados descritos anteriormente se concluye que los

principales componentes de estas muestras corresponden a proteínas del SARS-CoV2. Las modificaciones de BPL fueron detectables pero parecían ser bajas, es decir, alrededor del 3% en el nivel completo del proteoma del SARS-CoV-2 (es decir, todas las proteínas del SARS-CoV-2 identificadas). Se encontró que solo 5 aminoácidos de la proteína S estaban modificados y esto también solo se detectó para una minoría de la proteína S analizada (por ejemplo, alrededor del 16% para la proteína de espiga en los aminoácidos H207, es decir, la probabilidad de tener una modificación en H207 fue de alrededor del 16%). Las dos muestras difieren solo ligeramente con respecto a algunas proteínas de fondo y en su grado de modificación, mostrando la muestra 1 niveles ligeramente más bajos de modificación de BPL. Tenga en cuenta que solo se pudo analizar entre el 30 y el 40% de los aminoácidos de la proteína de espiga.

Conclusión:

Estos datos respaldan la opinión de que el enfoque de inactivación suave de la invención minimiza las modificaciones dentro de la proteína S y, por lo tanto, la superficie nativa de la proteína S se conserva en gran medida. En comparación, la determinación de modificaciones por inactivación de BPL de muestras de gripe fue más frecuente, es decir, 83 sitios en HA y 43 sitios en NA para una muestra de vacuna contra la gripe (NIBRG-121xp) y 99 sitios en HA y 39 sitios en NA para otra muestra (NYMC-X181A), en donde HA y NA son las dos glicoproteínas de membrana principales, es decir, los inmunógenos primarios de la gripe (She Yi-Min et al., Surfacemodities of influenza proteins upon virus inactivation by beta-propiolactone; Proteomics 2013, 13 , 3537–3547, DOI 10.1002/pmic.201300096). Por lo tanto, la inactivación de BPL del virus de la influenza puede conducir a numerosas modificaciones de proteínas, incluidas algunas que afectan la fusión de membranas.

EJEMPLO 8

Inmunogenicidad, respuestas de anticuerpos neutralizantes y efecto protector en primates no humanos

En este estudio, se inmunizaron primates no humanos (macacos cynomolgus) con una dosis media o alta de una vacuna contra el SARS-CoV-2 inactivada como se describe anteriormente (ver, por ejemplo, el Ejemplo 4). A continuación, se determinaron la inmunogenicidad, las respuestas de anticuerpos neutralizantes y el efecto protector (véanse, por ejemplo, los Ejemplos 2 y 6).

Respuestas inmunes IgG totales en macacos cynomolgus

Las respuestas inmunes en macacos cynomolgus para las dos dosis (media y alta) se evaluaron con un ELISA de IgG total. Las placas se recubrieron con el ectodominio soluble de la proteína espiga con un dominio de trimerización T4 (A) o un dominio de unión al receptor (RBD) (B) de la glicoproteína espiga o la nucleoproteína (C). Se analizaron los sueros tomados al inicio (día -1) y los días 0, 14, 21, 28, 35 y 47/49. Las unidades de anticuerpo (AU) se determinaron ajustando la luminiscencia relativa a las respectivas curvas estándar con una concentración de IgG conocida en AU/mL.

Los resultados se muestran en la Figura 16. La vacuna contra el SARS-CoV-2 inactivada fue altamente inmunogénica en macacos cynomolgus, y ya se alcanzó una meseta en la respuesta inmune una semana después de la segunda inmunización. No hubo diferencia significativa en las respuestas inmunitarias entre dosis alta y media.

Respuestas de anticuerpos neutralizantes en macacos cynomolgus

Se evaluó la presencia de anticuerpos funcionales en sueros inmunes de macacos después de la inmunización con la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 en una prueba de neutralización de suero. Se incubaron diluciones en serie de sueros (días 0, 14, 21, 28, 35 y 47/49) con SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 cepa Slovakia/SK-BMC5/2020), donde se unen anticuerpos específicos de glicoproteína de espiga al virus, bloqueando así la unión del virus al receptor ACE2 en la superficie de las células objetivo y evitando la entrada en la célula. Los títulos de punto final del 50% (SNT50) se determinaron con el método de Spearman-Kärber.

Los resultados se muestran en la Figura 17. En cuanto a los títulos de IgG total, se alcanzó una meseta para las dosis media y alta una semana (día 28) después de la segunda inmunización. Parece haber una diferencia entre las dosis alta y media en los días 28 y 35, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Colonización viral en macacos cynomolgus

Cuatro semanas después de la segunda inmunización, los macacos se desafiaron por vía intranasal (0,25 ml por fosa nasal) e intratraqueal (4,5 ml) con 1×10^5 PFU SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 cepa BetaCoV/Francia/IDF/ 0372/2020 SARS -CoV-2). Se tomaron hisopos nasofaríngeos y traqueales antes de la exposición (día 35) y los días 1, 2, 3, 4, 7, 11 y 15 después de la infección. El lavado broncoalveolar (BAL) se

recogió el día 3 después de la infección. Los hisopos y el BAL se analizaron con RT-qPCR (genómico y subgenómico) para detectar la presencia de SARS-CoV-2.

Los resultados se muestran en las Figuras 18 a 20. Los macacos *Cynomolgus* inmunizados con la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se protegieron de un desafío combinado intranasal y traqueal con SARS-CoV-2. El ARN genómico del SARS-CoV-2 podría detectarse transitoriamente en macacos inmunizados el día 2 después de la infección a un nivel muy bajo en hisopos nasofaríngeos y traqueales, pero no en absoluto en BAL. El ARN subgenómico del SARS-CoV-2 no fue detectable en absoluto en hisopos nasofaríngeos y traqueales, ni en BAL. El ARN subgenómico es una medida del virus que se ha replicado en el hospedero. No se pudo detectar ninguna diferencia entre la dosis alta y media de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 con respecto al nivel de protección observado.

EJEMPLO 9

Inmunogenicidad de vacuna SARS-CoV-2 inactivada en ratas

Este estudio se relaciona con una vacuna profiláctica, purificada e inactivada contra el SARS-CoV-2 para la prevención del COVID-19 causado por el SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 se propaga en las células Vero y es inactivado por la β -propiolactona. En este ejemplo, se realizó un estudio de toxicidad de dosis repetida y tolerancia local en ratas hembra y macho para evaluar la toxicidad sistémica potencial y la tolerabilidad local de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2.

Se formuló una dosis humana de 53 unidades de antígeno (AU)/0,5 ml con una sal de aluminio (Alhydrogel) y CpG 1018. A las ratas se les administraron inyecciones intramusculares (2 sitios $\times$ 0,2 ml, 42 AU) en tres ocasiones con un intervalo de 2 semanas durante un plazo de 29 días. Se recogió sangre mediante venopunción de la vena yugular (u otra vena adecuada) los días 8, 15 y 22, así como el día 51.

Se analizaron muestras de suero de los animales asignados a la fase de recuperación del estudio para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna y monitorear la respuesta inmune a lo largo del tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

EQUIPO

Lavadora multiplaca BioTek ELx405 Select CW con Bio-Stack.

Lector de placas múltiples BioTek Synergy 2 utilizando el software Microplate Gen5 (versión 3.10.06) para la adquisición y evaluación de datos.

GraphPad Prism (versión 8.4.3) se utilizó para trazar y visualizar datos.

MATERIAL Y REACTIVOS

Placas de microtitulación de 96 pozos de fondo plano Nunc MaxiSorp® (Thermo Scientific, No. 439454) Microplaca, 96 pozos, PS, fondo F, transparente (Greiner Bio-One International, No. 655161) Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) 1× (Gibco, No. 14190-094) Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) 10× (Gibco, No. 14200-067)

Albúmina de suero bovino (BSA) Fracción V (biomol, #01400.100)

Interpolación 20 (Sigma-Aldrich, #P7949-500ml)

Cabra Anti-Rata IgG-HRP (Southern Biotech, #3030-05)

ABTS [2,2' Azino-bis(ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)] (Sigma-Aldrich, #A3219-100ml) Dodecilsulfato de sodio (SDS) (Sigma-Aldrich, #71729)

Proteína de espiga S1, 78 kDa (Aviva, #OPAN06665-100UG)

Material biológico

Se recolectaron muestras de suero de rata en los días de estudio 8, 15, 22 y 51 de los dos grupos en el estudio de recuperación (Tabla 8), se congelaron en las instalaciones de prueba, se enviaron en hielo seco y se almacenaron a -80°C hasta el análisis.

Tabla 8: Diseño experimental, grupos de recuperación

Tratamiento	Nivel de dosificación (AU/dosis)	Volumen de dosis (mL)*	Número de Animales	
			Machos	hembras
0,9% de cloruro de sodio	0	0,4	5	5
Vacuna	42	0,4	5	5

* Una inyección en cada extremidad trasera (2 × 0,2 ml) en cada ocasión de dosificación

MÉTODOS

ELISA

Las respuestas de anticuerpos séricos específicos de la vacuna se determinaron usando el protocolo ELISA como se describe a continuación.

Las placas ELISA (Maxisorp, Nunc) se recubrieron con 100 ng de proteína S1 de pico en PBS y se incubaron a 4°C durante la noche. Las placas se bloquearon con BSA al 5%, Tween-20 al 0,05%, PBS durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con PBS/0,1 T (PBS con Tween-20 al 0,1%). Los sueros de rata individuales (cinco por placa) se diluyeron en tampón de bloqueo (dilución quíntuple), se añadieron a placas de 96 pozos y se analizaron por duplicado mediante incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, las placas se lavaron con PBS/0,1 T. El anticuerpo secundario (Goat Anti-Rat IgG-HRP, Southern Biotech) se diluyó 1:4000 en tampón de bloqueo, se añadió a las placas de 96 pozos y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con PBS/0,1 T y se añadió ABTS (Sigma-Aldrich) como sustrato. Después de una incubación de 30 min, la reacción se detuvo mediante la adición de SDS al 1% y se leyó la absorbancia a 405 nm. Se determinó el título medio máximo (el recíproco de la dilución que corresponde a la absorbancia media entre la dilución más alta y la más baja).

Ejemplo de destino

Una vez finalizado el análisis y la aceptación de los resultados, se descartaron las muestras restantes.

RESULTADOS

Las muestras de suero obtenidas de dos grupos de estudio en diferentes momentos se analizaron mediante ELISA. Los títulos medios geométricos para ratas macho y hembra de cada grupo, punto de tiempo se muestran en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Títulos medio máximos medios geométricos para cada grupo dividido en ratas macho y hembra

Grupo	Sexo	Día de estudio			
		8	15	22	51
0,9% de cloruro de sodio	Macho	<50	<50	<50	<50
	Hembra	<50	<50	<50	<50
Vacuna	Macho	<50	253	6983	11431
	Hembra	<50	127	19680	12279

Los sueros de ratas en el grupo de placebo (cloruro de sodio al 0,9%) no mostraron reactividad (título medio máximo <50) en ninguno de los puntos de tiempo cuando se analizaron mediante ELISA (consulte la Tabla 9 anterior).

Las ratas en el grupo vacunado con la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 mostraron después de la primera inmunización una respuesta débil, sin embargo, por debajo de un título medio máximo medible (datos no mostrados). Una semana después de la segunda inmunización (día 22) se alcanzó una meseta en la respuesta inmunitaria (ver Tabla 9 anterior, Figura 21 y Figura 22). Se observó una respuesta inmunitaria ligeramente mayor en ratas hembra en los días 15 y 22 del estudio (consulte la Tabla 9 anterior, Figura 21). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

En este estudio, se demostró que la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 es altamente inmunogénica en todas las ratas. Sin embargo, se observó una respuesta inmunitaria baja después de una sola inmunización. La inmunización posterior dio como resultado aumentos continuos en los títulos de anticuerpos contra la proteína S1 de espiga. Se alcanzó una meseta después de la segunda inmunización, lo que sugiere que un régimen de dos dosis podría ser suficiente para alcanzar títulos altos de anticuerpos al menos en ratas. La tercera inmunización no aumentó más los títulos de anticuerpos. Se observó una cinética de dosis normal en los animales.

CONCLUSIÓN

El análisis descrito en este informe indicó que la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 fue altamente inmunogénica en ratas e indujo títulos sólidos de

anticuerpos en ratas.

EJEMPLO 10

Cromatografía líquida adicional con análisis de espectrometría de masas en tándem (LC-MSMS) de SARS-CoV-2 inactivado

Metodología:

Se realizó un análisis LC-MSMS adicional de partículas inactivadas de SARS-CoV-2 con BPL, como se describe en el Ejemplo 7, para obtener una mayor cobertura de las proteínas. Se separaron cinco alícuotas de la muestra de SARS-CoV-2 inactivada con BPL en SDS-PAGE y las bandas se visualizaron mediante tinción con plata para visualización o tinción con Coomassie para procesamiento. Las bandas teñidas con Coomassie correspondientes a la proteína espiga (basadas en análisis previos) se sometieron a digestión en gel con tripsina o quimotripsina o a hidrólisis ácida. Las digestiones con tripsina se realizaron dos veces, una con y otra sin digestión previa con PNGasa F (péptido:N-glicosidasa F), para identificar péptidos enmascarados por glicosilación.

Los péptidos digeridos se analizaron mediante LC-MSMS esencialmente como se describe en el Ejemplo 7. En particular, los péptidos resultantes se analizaron con cromatografía nanolíquida acoplada a un espectrómetro de masas preciso de alta resolución. Los péptidos se identificaron a partir de espectros sin procesar utilizando el paquete de software MaxQuant y las bases de datos de referencia UniProt para SARS-CoV-2 y *Chlorocebus sabaeus* en combinación con una base de datos de contaminantes de laboratorio comunes. Para tener en cuenta las modificaciones, los datos también se buscaron específicamente para las modificaciones de β -propiolactona (BPL), y los espectros de todos los péptidos modificados con BPL de la proteína de espiga del SARS-CoV-2 se validaron manualmente. El grado de modificación se estimó globalmente como el porcentaje de espectros modificados con BPL identificados, y a nivel de sitio calculando la ocupación del sitio a partir de la proporción de péptidos modificados y no modificados para cada péptido/sitio por separado.

Resultados:

La cobertura total de proteínas particulares del SARS-CoV-2, utilizando la combinación de cuatro métodos de digestión (es decir, (i) tripsina (ii) tripsina + PNGasa F (iii) quimotripsina y (iv) hidrólisis ácida) fue la siguiente:

Proteína de espiga (S) – 91,5%

Proteína de membrana (M) – 60,36%

Nucleoproteína (N) – 74,70%

El número de péptidos modificados con BPL en las partículas inactivadas de SARS-CoV-2, según cada método de digestión, se muestra en la Tabla 10 a continuación:

Tabla 10: Número de espectros de péptidos de SARS-CoV-2 identificados en todas las bandas analizadas

Muestra	Total	BPL modificado	% BPL modificado
Tripsina	3148	97	3,1%
Tripsina + PNGase F	2354	61	2,6%
Quimotripsina	2753	174	6,3%
Hidrólisis ácida	939	33	3,5%
Total	9194	365	4,0%

Como se muestra en el Ejemplo 7, esto confirma que el porcentaje de péptidos modificados con BPL es bajo independientemente del método de digestión, por ejemplo, menos del 7%, 2 a 7% o alrededor de 2-5% en promedio.

Usando una combinación de los cuatro métodos de digestión descritos anteriormente, se podría lograr una mayor cobertura de residuos de aminoácidos en las proteínas del SARS-CoV-2. En consecuencia, se detectaron modificaciones de BPL en las posiciones de las proteínas de punta (S) y de membrana (M) que se muestran en la Tabla 11 a continuación. El% de ocupación promedio en cada sitio, como se describe en el Ejemplo 7 anterior, también se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Sitios modificados con BPL identificados en la proteína S y su ocupación

Proteína	Posición de sitio	% ocupación
Proteína de espiga	H49	1%
Proteína de espiga	H146	2%
Proteína de espiga	C166	1%
Proteína de espiga	M177	6%
Proteína de espiga	H207	1%
Proteína de espiga	H245	13%
Proteína de espiga	C432	8%
Proteína de espiga	H519	2%
Proteína de espiga	H625	7%
Proteína de espiga	M1029	2%
Proteína de espiga	H1058	11%
Proteína de espiga	H1083	3%
Proteína de espiga	H1088	4%
Proteína de espiga	H1101	1%
Proteína de espiga	H1159	4%
Proteína de espiga	H1271	1%
Proteína de membrana	H125	<10%
Proteína de membrana	H154	<10%
Proteína de membrana	H155	<10%
Proteína de membrana	H210	<10%

A partir de los datos de la Tabla 11, se puede ver que se pueden modificar hasta alrededor de 16 residuos en la proteína de espiga (S) y hasta 4 residuos en la proteína de membrana (M). La ocupación en cada sitio es baja, por ejemplo, menos del 20%, típicamente menos del 10%. Por lo tanto, las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 muestran un bajo grado de modificaciones de BPL.

EJEMPLO 11

Un estudio de búsqueda de dosis aleatorizado de fase I/II para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de un candidato a vacuna contra el virus SARS-CoV-2 inactivado y adyuvado contra COVID-19 en sujetos sanos

Se llevó a cabo un estudio clínico de Fase I/II basado en la metodología expuesta en el Ejemplo 4 anterior. Así, la composición del producto es esencialmente como se describe en los Ejemplos 1 y 4 anteriores. Se estudiaron tres niveles de dosis (bajo, medio y alto), como se describe en la Tabla 12 a continuación. Los niveles de dosis (en AU/dosis) se pueden determinar mediante el ensayo ELISA SARS-CoV-2

como se describe en el Ejemplo 1. Para todos los niveles de dosis, el adyuvante comprendía 0,5 mg/dosis de hidróxido de aluminio y 1 mg/dosis de CpG 1018.

Tabla 12. Composición del producto – 0,5 mL/dosis

Sustancia activa		Unidades de antígeno medidas por dosis en producto final por ELISA
Virus inactivado de SARS-CoV-2	Dosis baja	3 AU
	Dosis media	7 AU
	Dosis alta	35 AU
Excipientes y componentes tampón		
Hidróxido de aluminio	Todos los niveles de dosis	0.5 mg/dosis
CpG 1018	Todos los niveles de dosis	1 mg/dosis
Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS)/solución salina tamponada con Tris ¹		
rHA	Todos los niveles de dosis	≤25µg/dosis

¹ Composición de DPBS: 200 mg/ml KCl (2,68 mM), 200 mg/ml KH₂PO₄ (1,47 mM), 8000 mg/ml NaCl (136,9 mM), 2160 mg/ml Na₂HPO₄·7H₂O (8,06 mM); Solución salina tamponada con Tris: Tris 20 mM, NaCl 100 mM, pH 7,5.

Diseño del estudio

El estudio es un estudio multicéntrico, aleatorizado, de escalada de dosis, con tres grupos de dosis. Se administraron dos dosis a cada sujeto, con 21 días de diferencia (Día 1 y 22). La población de estudio fue de aproximadamente 150 voluntarios sanos de 18 a 55 años. El estudio se lleva a cabo en dos Partes. Parte A (que cubre el seguimiento desde el Día 1 hasta el Día 36) y Parte B (que cubre el seguimiento desde el Día 37 hasta el Día 208). El estudio se llevó a cabo en 4 sitios en el Reino Unido, Birmingham, Bristol, Newcastle, Southampton. La vía de inmunización fue intramuscular (i.m.).

Objetivos

Objetivo primario:

El objetivo principal de este estudio es evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la vacuna candidata inactivada contra el SARS-CoV-2 con adyuvante hasta 14 días después de completar un programa de dos dosis (días 1 y 22) en adultos sanos de 18 años. a 55 años.

Objetivos secundarios:

Determinar el nivel de dosis óptimo de la vacuna candidata contra el SARS-CoV-2 inactivada y con adyuvante en adultos sanos de 18 a 55 años.

Evaluar la tolerabilidad, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna candidata contra el SARSCoV-2 inactivada y adyuvada hasta 6 meses después de la última vacunación en adultos sanos de 18 a 55 años.

Tabla 13. Criterios de valoración del estudio

Puntos finales primarios	Puntos finales secundarios
LA SEGURIDAD + Frecuencia y gravedad de los eventos adversos solicitados (EA) (reacciones locales y sistémicas) dentro de los 7 días posteriores a cualquier vacunación.	LA SEGURIDAD + Frecuencia y gravedad de cualquier EA no solicitado hasta el día 36. + Frecuencia y gravedad de cualquier EA relacionado con la vacuna hasta el día 36. + Frecuencia y gravedad de cualquier EA hasta el día 208. + Frecuencia y gravedad de cualquier EA relacionado con la vacuna hasta el día 208. + Frecuencia y gravedad de cualquier SAE hasta el día 36. + Frecuencia y severidad de cualquier AESI hasta el día 36. + Frecuencia y gravedad de cualquier SAE hasta el día 208. + Frecuencia y severidad de un AESI hasta el día 208.
INMUNOGENICIDAD + Título medio geométrico (GMT) para anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 determinado por ensayo de microneutralización de virus de tipo salvaje en el día 36.	INMUNOGENICIDAD + Respuesta inmunitaria medida por los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 los días 8, 22, 106 y 208. + Proporción de sujetos con seroconversión en términos de anticuerpos neutralizantes el Día 8, Día 22, Día 36, Día 106 y Día 208. + Aumento de las veces de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 en el día 8, el día 22, el día 36, el día 106 y el día 208 en comparación con el valor inicial. + GMT para anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2, determinado por IgG S-ELISA, en el día 1, 8, 22, 36, 106 y 208. + Proporción de sujetos con seroconversión en términos de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 según lo determinado por ELISA el día 8, el día 22, el día 36, el día 106 y el día 208.

Resultados: seguridad y tolerabilidad

Variable principal:

Frecuencia y gravedad de los eventos adversos solicitados (EA) (reacciones locales y sistémicas) dentro de los 7 días posteriores a cada vacunación. Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección incluyen dolor, picazón, sensibilidad, enrojecimiento e hinchazón/induración en el lugar de la inyección. Las reacciones sistémicas solicitadas incluyen fiebre/temperatura corporal, fatiga, dolor de cabeza, náuseas/vómitos, dolor muscular.

En general, el 81,7% de los participantes informaron al menos una reacción solicitada dentro de los 7 días posteriores a cualquier vacunación.

› El 47,7% (después de la primera vacunación) y el 51,3% (después de la segunda vacunación) de los participantes experimentaron una reacción solicitada en el lugar de la inyección.

› El 52,3% (después de la primera vacunación) y el 52,0% (después de la segunda vacunación) de los participantes experimentaron una reacción sistémica solicitada.

+ Todos los AA solicitados en los grupos de dosis se evaluaron como leves o moderados, con la excepción de 3 eventos informados por 2 participantes que experimentaron eventos adversos solicitados graves (Grado 3) (un sujeto: dolor de cabeza severo y fatiga; un sujeto: fatiga severa). Ambos participantes estaban en el grupo de dosis alta.

+ La mayoría de los EA solicitados se resolvieron dentro de los 7 días posteriores a la vacunación.

AE locales solicitados:

+ En todos los niveles de dosis, el 66,7% de los vacunados informaron al menos una reacción solicitada en el lugar de la inyección (sin diferencia estadística significativa; valor de p general 0,631) con el 68,6% en la dosis baja, el 60,8% en la dosis media y el 70,6% en la dosis alta grupo

+ La reacción más común en el lugar de la inyección después de cualquiera de las vacunas fue sensibilidad que afectó al 58,2% en todos los grupos de dosis y dolor en el lugar de la inyección al 41,8% en todos los grupos de dosis.

EA sistémicos solicitados:

+ En todos los niveles de dosis, el 69,3% de los vacunados informaron al menos una reacción sistémica solicitada (sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; valor de p general 0,507); la tasa de vacunados con síntomas solicitados fue del 72,5% en dosis baja y alta y del 62,7% en el grupo de dosis media.

+ En general, los eventos adversos sistémicos solicitados informados con mayor frecuencia después de la vacunación incluyeron dolor de cabeza (46,4%), fatiga (39,2%) y dolor muscular (32,7%).

AE no solicitados:

+ En general, el 39,2% de los participantes informaron al menos un evento adverso no solicitado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis.

+ Todos los eventos adversos no solicitados fueron leves y moderados.

+ 2 casos de COVID-19 confirmados por PCR hasta el día 36. Se produjo un caso leve en un participante del grupo de dosis media 16 días después de la primera vacunación. Un caso moderado de COVID-19 fue confirmado por PCR en un participante del grupo de dosis baja 4 días después de la segunda vacunación.

+ Las tasas de eventos adversos no solicitados que se consideraron relacionados con el tratamiento hasta el día 36 fueron del 17,6% (27/153), con un 23,5% en el grupo de dosis baja, un 13,7% en el grupo de dosis media y un 15,7% en el grupo de dosis alta.

+ Se ha notificado un evento adverso de especial interés (término del evento: sabañones); el investigador evaluó el evento como leve y no relacionado con la vacunación del estudio.

+ AESI se ha informado como evento adverso grave según el protocolo (condición médicamente importante); no se ha informado ningún otro evento adverso grave.

Conclusiones – Seguridad y Tolerabilidad

+ La vacuna candidata fue generalmente segura y bien tolerada en todos los grupos de dosis probados, sin problemas de seguridad identificados por una Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos independiente.

+ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis y no hubo diferencias entre la primera y la segunda vacunación en términos de

reactogenicidad.

- + La mayoría de los eventos adversos (AE) fueron leves o moderados y solo dos sujetos informaron AE severos solicitados (dolor de cabeza y fatiga).

- + Todos los AE solicitados se resolvieron rápidamente.

- + Solo el 17,6% de los eventos adversos no solicitados hasta el día 36 se consideraron relacionados con la vacuna y no se informaron eventos adversos graves no solicitados.

- + No hubo eventos adversos graves relacionados.

Resultados – Inmunogenicidad

Anticuerpos neutralizantes medidos por MNA50

Los anticuerpos neutralizantes se midieron mediante un ensayo de microneutralización (MNA50). Se siembran células Vero/E6 a $2,5 \times 10^5$ células/mL en 100 µl/pozo en una placa de microvaloración y se incuban a 37°C durante la noche. Las muestras de suero de los sujetos se inactivaron con calor a 56°C durante 30 minutos. La placa de neutralización que comprende muestras de virus y suero se prepara a 37°C durante 1-1,5 horas. Luego, el virus neutralizado se transfiere a las células Vero/E6 en la placa de microtitulación y se incuba a 37°C durante 1-1,5 horas. Las células se superponen con CMC al 2% en 2xMEM y se incuban a 37°C durante 22-26 horas. Las células se fijan con formalina al 10% a temperatura ambiente durante >8 horas. Luego, las placas se visualizan con un anticuerpo de pico SARS-CoV-2 RBD, detectado por un anticuerpo secundario y un polímero HRP. Se cuentan las ufp/pozo y se utilizan para calcular el ND50.

- + Se observó una clara respuesta dependiente de la dosis con el título medio geométrico (GMT) más alto para anticuerpos neutralizantes en el grupo de dosis alta tanto en el día 22 (GMT 46,5; CI del 95%: 38,79, 55,66) como en el día 36 (GMT 530,4; 95%CI: 421,49, 667,52) – consulte la Figura 23.

- + En el día 36, el GMT del grupo de dosis alta fue estadísticamente significativamente más alto que cada uno de los otros grupos de dosis. GMT en la dosis baja fue 161,1 (CI 95%: 121,35, 213,82) y en el grupo de dosis media, 222,3 (CI 95%: 171,84, 287,67).

- + GMT: los aumentos de veces para los anticuerpos neutralizantes en el día 36 fueron 5,55 (CI del 95%: 4,18, 7,37) en la dosis baja, 7,22 (CI del 95%: 5,64, 9,25) en la dosis media y 17,68 (CI del 95%: 14,04, 22,26) en el grupo de dosis alta.

+ El día 22, antes de la segunda vacunación del estudio, el número de participantes con seroconversión para anticuerpos neutralizantes (definido como un aumento de ≥ 4 veces desde el inicio) fue del 10,0% (5/50 participantes)

+ En el día 36, el 90,0% (95% CI: 0,78, 0,97) de los participantes en el grupo de dosis alta se seroconvirtieron, lo que fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en comparación con la dosis baja (51,0%; 95% CI: 0,37, 0,65) y grupo de dosis media (73,5%; CI del 95%: 0,59, 0,85); consulte la Figura 24.

Anticuerpos de unión a proteína S medidos por IgG ELISA

Los anticuerpos que se unen a la proteína S se detectaron mediante un ELISA de IgG de pico de SARS-CoV-2. La placa ELISA está recubierta con una proteína de espiga (Wuhan). Los anticuerpos anti-proteína S en la muestra de suero se unen al antígeno de la proteína de espiga inmovilizado y son detectados por un anticuerpo IgG anti-humano secundario (conjugado con peroxidasa). Los resultados se presentan como unidades de laboratorio ELISA por mL (ELU/mL). Se utiliza como control un suero humano comercialmente disponible examinado para títulos elevados de anticuerpos S preexistentes.

+ Los títulos de anticuerpos IgG contra la proteína S se correlacionaron con los títulos de neutralización ($r=0,79$, $p<0,001$), consulte la Figura 25.

+ Similar al título de neutralización, se observó una clara respuesta dependiente de la dosis con el GMT más alto para anticuerpos neutralizantes en el grupo de dosis alta tanto en el día 22 (GMT 30,0 (CI del 95%: 26,92, 33,48)) como en el día 36 (GMT 2147,9 (CI del 95%: 1705,98, 2704,22)) – consulte la Figura 26.

+ En el día 36, el GMT del grupo de dosis alta fue estadísticamente significativamente más alto que cada uno de los otros grupos de dosis. GMT en la dosis baja fue 325,1 (CI 95%: 245,45, 430,46) y en el grupo de dosis media 691,6 (CI 95%: 494,91, 966,52).

+ GMFR para anticuerpos de unión a proteína S en el día 36 fueron 12,69 (95% CI: 9,54, 16,88) en la dosis baja, 26,16 (95% CI: 18,73, 36,53) en la dosis media y 85,91 (95% CI: 68,24, 108,17) en el grupo de dosis alta.

+ En el día 36, el 100% (95% CI: 0,93, 1,00) de los participantes en el grupo de dosis alta se seroconvirtieron y el 89,3% (95% CI: 0,78, 0,97) en el grupo de dosis media, así como el 84,3% (95% CI: 0,71, 0,93) ($p=0,053$ en comparación con la dosis alta) en el grupo de dosis baja ($p=0,017$ en comparación con la dosis alta).

Respuesta celular:

Los criterios de valoración exploratorios evaluaron las respuestas de las células T mediante el análisis IFNgamma ELISpot contra la proteína S, Proteína de membrana y Proteína de nucleocápside. Las PBMC aisladas (frescas) se estimulan con péptidos SARS-CoV-2 de las proteínas S, M y N. La producción de interferón-gamma por parte de las células T se detecta mediante un anticuerpo anti-IFN γ y se visualiza con un anticuerpo secundario marcado. De este modo, se producen manchas donde las células T activadas liberaron interferón-gamma. Se utiliza un control nulo y un control de fitohemaglutinina (PHA). Se utilizó un punto de corte de reactividad de 6 puntos, es decir, una muestra se considera reactiva frente a un panel de estimulación individual (grupos de péptidos) si los recuentos de puntos normalizados (se restan los recuentos de control cero) por $2,10 \times 10^5$ PBMC ≥ 6 .

En el día 36 en el grupo de dosis alta, el 76% de los participantes del estudio (34/45) fueron reactivos frente a grupos de péptidos que abarcan la proteína S de longitud completa (consulte la Figura 27), el 36% (16/45) frente a la proteína M (ver Figura 28) y 49% (22/45) frente a la proteína N (ver Figura 29).

Conclusiones - Inmunogenicidad

+ La vacuna candidata fue altamente inmunogénica con más del 90% de todos los participantes del estudio que desarrollaron niveles significativos de anticuerpos contra la proteína de espiga del virus SARS-CoV-2 en todos los grupos de dosis probados.

+ Las tasas de seroconversión (SCR) para los anticuerpos IgG que se unen a la proteína S fueron del 89,8% en el grupo de dosis media y del 100% en el grupo de dosis alta.

+ Dos semanas después de completar el programa de dos dosis, los aumentos de veces de la media geométrica (GMFR) desde el inicio fueron 26 en el grupo de dosis media y 86 en el grupo de dosis alta.

+ Cabe destacar que la respuesta de anticuerpos IgG estuvo altamente correlacionada con los títulos de neutralización (MNA50) ($r=0,79$, $p<0,001$).

+ La vacuna candidata indujo una respuesta dependiente de la dosis con títulos medios geométricos (GMT) estadísticamente más altos para IgG y anticuerpos neutralizantes en el grupo de dosis alta en comparación con los grupos de dosis baja y media.

+ En el grupo de dosis alta, el GMT de los títulos de anticuerpos de

anticuerpos neutralizantes medidos 2 semanas después de completar el programa de 2 dosis fue igual o superior a los niveles de un panel de sueros convalecientes (GMT 530,4 (CI del 95%: 421,49, 667,52)).

+ Con una relación GMT de vacuna vs. sueros convalecientes ≥ 1 vacuna se ha informado eficacia superior al 80% para otras vacunas*).

*) Earle et al. MedRxiv, marzo de 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.03.17.20200246>; Khoury et al. MedRxiv, marzo de 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252641>

+ La vacuna candidata indujo amplias respuestas de células T en los participantes con células T productoras de IFN-gamma específicas de antígeno contra la proteína S, proteína M y N detectadas en el 75,6%, 35,6% y 48,9% de los participantes del estudio, respectivamente.

ASPECTOS ADICIONALES DE LA INVENCION

En otros aspectos, la presente invención proporciona:

A1. Una vacuna contra el SARS-CoV-2 que comprende una partícula inactivada de SARS-CoV-2 de forma óptima (por ejemplo, en la que se conserva la superficie nativa de la proteína S), en la que la partícula de SARS-CoV-2 es capaz de seroconvertir a un sujeto al que se le administra la Vacuna SARS-CoV-2 con al menos un 70% de probabilidad.

A2. La vacuna contra el SARS-CoV-2 del aspecto A1, en la que la partícula de SARS-CoV-2 es capaz de seroconvertir al sujeto al que se le administra la vacuna contra el SARS-CoV-2 con al menos un 80%, 85%, 90% o 95% de probabilidad.

A3. La vacuna del aspecto A1 o A2, en la que la partícula de SARS-CoV-2 tiene un genoma de ARN correspondiente a la secuencia de ADN proporcionada por cualquiera de las secuencias de ácido nucleico de

- SEQ ID NO: 1 (ver Genbank NC_045512.2), o una secuencia de ácido nucleico variante que es al menos 85% idéntica a SEQ ID NO: 1 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 9 (ver NCBI MT066156), o una secuencia de ácido nucleico variante que es al menos 85% idéntica a SEQ ID NO: 1 y capaz de contener un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 18 (ver NCBI MW598408). o una secuencia de ácido nucleico variante que es al menos un 85% idéntica a la SEQ ID NO: 18 y capaz de

empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 20 (ver NCBI MW520923). o una secuencia de ácido nucleico variante que es al menos un 85% idéntica a la SEQ ID NO: 20 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 22 (ver NCBI MW422256). o una secuencia de ácido nucleico variante que es al menos un 85% idéntica a la SEQ ID NO: 22 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 22 (ver NCBI MW422256). o una secuencia de ácido nucleico variante que es al menos un 85% idéntica a la SEQ ID NO: 24 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 22 (ver NCBI MW422256). o una secuencia de ácido nucleico variante que es al menos un 85% idéntica a la SEQ ID NO: 26 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento.

A4. La vacuna de cualquiera de los aspectos A1-A3, en la que la partícula de SARS-CoV-2 tiene una proteína S definida por la secuencia de aminoácidos

- SEQ ID NO: 3, o una secuencia de aminoácidos variante que sea al menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 3 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 11, o una secuencia de aminoácidos variante que sea al menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 3 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 19, o una secuencia de aminoácidos variante que sea al menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 3 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 21, o una secuencia de aminoácidos variante que es al menos 95% idéntica a SEQ ID NO: 3 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 23, o una secuencia de aminoácidos variante que es al menos 95% idéntica a SEQ ID NO: 3 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 25, o una secuencia de aminoácidos variante que sea al menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 3 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2 virulento; o

- SEQ ID NO: 27, o una secuencia de aminoácidos variante que sea al menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 3 y capaz de empaquetar un SARS-CoV-2

virulento.

A5. La vacuna SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A1-A4, en la que la partícula SARS-CoV-2 tiene una poliproteína seleccionada de las secuencias de aminoácidos proporcionadas por cualquiera de las SEQ ID NO: 2, 10, 13 o 16, preferiblemente SEQ ID NO: 10, o una secuencia de aminoácidos variante que es al menos 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 2, 10, 13 o 16, preferiblemente SEQ ID NO: 10, y capaz de empaquetar un SARS virulento -CoV-2.

A6. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A1-A5, en la que el SARS-CoV-2 se inactiva mediante inactivación química, inactivación térmica, inactivación por pH, inactivación por UV o inactivación por radiación.

A7. La vacuna contra el SARS-CoV-2 del aspecto A6, en la que la inactivación química comprende poner en contacto las partículas de SARS-CoV-2 con un agente de inactivación química durante más tiempo del necesario para inactivar por completo el SARS-CoV-2 según lo medido por ensayo de placa o como medido por ensayo de placa más un día.

A8. La vacuna SARS-CoV-2 del aspecto A7, en donde la inactivación química comprende poner en contacto la partícula SARS-CoV-2 con formaldehído y/o beta-propiolactona, preferiblemente beta-propiolactona.

A9. La vacuna contra el SARS-CoV-2 del aspecto A8, en la que la inactivación con formaldehído y/o beta-propiolactona comprende poner en contacto la partícula de SARS-CoV-2 con formaldehído y/o beta-propiolactona entre 2 y 10 días.

A10. La vacuna SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A6-A9, en la que la activación química se realiza a aproximadamente 4°C o aproximadamente 22°C.

A11. La vacuna SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A1-A10, que comprende además un adyuvante.

A12. La vacuna SARS-CoV-2 del aspecto A11, donde el adyuvante es un CpG, preferiblemente CpG 1018, que opcionalmente también comprende un adyuvante de sal de aluminio.

A13. La vacuna contra el SARS-CoV-2 del aspecto A12, en la que el adyuvante de sal de aluminio es hidróxido de aluminio o sal de fosfato de aluminio.

A14. La vacuna contra el SARS-CoV-2 del aspecto A13, en la que el hidróxido de aluminio comprende menos de 1,25 ppb de Cu.

A15. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A12 a A14, en la que la relación alumbre:CpG (p/p) es de aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3, aproximadamente

1:2, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, preferiblemente entre aproximadamente 1:3 y 3:1, más preferiblemente entre aproximadamente 1: 2 y 1:1, más preferiblemente alrededor de 1:2.

A16. La vacuna contra el SARS-CoV-2 según cualquiera de los aspectos A12 a A14, en la que la cantidad de CpG libre (no unida) en la composición de la vacuna es superior al 10%, superior al 20%, superior al 30%, superior al 40% , mayor del 50%, mayor del 60%, mayor del 70%, mayor del 80%, mayor del 90%, mayor del 95%, preferiblemente aproximadamente del 70% al 95%, más preferiblemente aproximadamente del 80% al 90%.

A17. La vacuna contra el SARS-CoV-2 según cualquiera de los aspectos A1 a A16, en la que la composición de la vacuna comprende al menos un tampón, preferiblemente un tampón de fosfato.

A18. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de cualquiera de A11-A13, en la que la vacuna comprende o comprende además un adyuvante que comprende un péptido y una molécula de ácido oligodesoxinucleico inmunoestimulador (I-ODN) que contiene desoxiinosina.

A19. La vacuna contra el SARS-CoV-2 del aspecto A18, en la que el péptido comprende la secuencia KLKL5KLK (SEQ ID NO: 5) y el I-ODN comprende oligo-d(CI)13 (SEQ ID NO: 6).

A20. La vacuna SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A1-A19, que además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

B1. Un kit que comprende una vacuna contra el SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A1-A15.

B2. El kit del aspecto B1, que comprende además una segunda vacuna.

B3. El kit del aspecto B2, en el que la segunda vacuna es otra vacuna contra el virus SARS-CoV-2 (por ejemplo, de otra tecnología, como ARNm o vectores de adenovirus), una vacuna contra el virus de la influenza o una vacuna contra el virus Chikungunya.

C1. Un método que comprende administrar una primera dosis de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna SARS-CoV-2 de cualquiera de los aspectos A1-A15 a un sujeto que lo necesite.

C2. El método del aspecto C1, que comprende además administrar una

segunda dosis de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

C3. El método del aspecto C1 o C2, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 7 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

C4. El método del aspecto C1 o C2, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 14 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

C5. El método del aspecto C1 o C2, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 21 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

C6. El método del aspecto C1 o C2, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 28 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

C7. El método de cualquiera de los aspectos C1-C6, en el que la administración da como resultado la producción de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.

C8. El método de cualquiera de los aspectos C1-C7, en el que la cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se define como de aproximadamente 0,01 a 25 mAU (unidades de absorción milimétricas x minutos), preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 10 mAU, más preferiblemente alrededor de 0,1 a 5 mAU, lo más preferiblemente alrededor de 0,25 a 2,5 mAU, según lo evaluado por SE-HPLC.

C9. El método de cualquiera de los aspectos C1-C7, en el que la cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna SARS-CoV-2 se define como aproximadamente 0,05 a 50 µg de proteína total, aproximadamente 0,1 a 25 µg, aproximadamente 0,25 a 12,5 µg, preferiblemente alrededor de 0,5 a 5 µg de proteína total, medida por (µ)BCA.

C10. El método de cualquiera de los aspectos C1-C7, en el que la cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna SARS-CoV-2 se define como aproximadamente 0,025 a 25 µg de proteína S, aproximadamente 0,05 a 12,5 µg, aproximadamente 0,125 a 6,25 µg, preferiblemente alrededor de 0,25 a 2,5 µg de proteína S, medida por ELISA.

D1. Un método para producir una vacuna contra el SARS-CoV-2, que

comprende

(i) pasar un SARS-CoV-2 en células Vero, produciendo así un medio de cultivo que comprende el SARS-CoV-2;

(ii) recolectar el medio de cultivo de (i);

(iii) precipitar el medio de cultivo cosechado de (ii), produciendo así un sobrenadante de SARS-CoV-2; y

(iv) inactivar de manera óptima el SARS-CoV-2 en el sobrenadante de SARS-CoV-2 de (iii) produciendo así un SARS-CoV-2 inactivado.

D2. El método del aspecto D1, que además comprende concentrar el medio de cultivo de (ii) antes del paso (iii).

D3. El método del aspecto D1 o D2, en el que la precipitación de (iii) comprende poner en contacto el medio de cultivo de (ii) con sulfato de protamina o benzonasa.

D4. El método de cualquiera de los aspectos D1-D3, que comprende además (v) dializar el SARS-CoV-2 inactivado de (iv), produciendo así un SARS-CoV-2 dializado.

D5. El método del aspecto D4, que comprende además (vi) filtrar el SARS-CoV-2 dializado de (v).

D6. El método de cualquiera de los aspectos D1-D5, en el que la inactivación es por inactivación química, inactivación térmica, inactivación por pH o inactivación por UV.

D7. El método del aspecto D6, en el que la inactivación química comprende poner en contacto la partícula de SARS-CoV-2 con un agente de inactivación química durante al menos 4 días.

D8. El método del aspecto D6 o D7, en el que el agente de inactivación química comprende formaldehído.

D9. El método de cualquiera de los aspectos D6-D8, en el que la activación química se realiza a alrededor de 4°C o alrededor de 22°C.

D10. El método del aspecto D8 o D9, que comprende además neutralizar el formaldehído.

D11. El método del aspecto D10, en el que la neutralización se realiza con metabisulfito de sodio.

D12. El método de cualquiera de los aspectos D1-D11, en el que la inactivación química se realiza con BPL, preferiblemente a una concentración de 300 a 700 ppm, más preferiblemente 500 ppm y se inactiva durante aproximadamente 1 a 48

h, preferiblemente 20 a 28 h, más preferiblemente 24 horas $\pm$ 2 horas (como también $\pm$ 1 hora o $\pm$ 0,5 horas) de 2°C a 8°C.

D13. El método del aspecto D12, en el que la inactivación química va seguida de un paso de hidrolización durante 2,5 horas $\pm$ 0,5 horas de 35°C a 39°C, preferiblemente alrededor de 37°C.

E1. El uso de la vacuna SARS-CoV-2 óptimamente inactivada de cualquiera de los aspectos A1-A15 para el tratamiento y prevención de una infección por SARS-CoV-2.

E2. El uso del aspecto E1, en el que la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra en una primera dosis de una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto que la necesita.

E3. El uso del aspecto E2, en el que la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra en una segunda dosis de una cantidad terapéuticamente efectiva al sujeto.

E4. El uso del aspecto E3, en el que la segunda dosis de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 7 días después de la primera dosis de la vacuna SARS-CoV-2.

E5. El uso del aspecto E3, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 14 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

E6. El uso del aspecto E3, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 21 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

E7. El uso del aspecto E3, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 28 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

E8. El uso de cualquiera de los aspectos E1-E6, en el que la administración da como resultado la producción de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.

F1. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento y la prevención de una infección por SARS-CoV-2, en la que dicha composición farmacéutica comprende la vacuna de SARS-CoV-2 óptimamente inactivada de cualquiera de los aspectos A1-A15.

F2. La composición farmacéutica del aspecto F1, en la que la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra en una primera dosis de una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto que la necesita.

F3. El uso del aspecto F2, en el que la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra en una segunda dosis de una cantidad terapéuticamente efectiva al sujeto.

F4. El uso del aspecto F3, en el que la segunda dosis de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 7 días después de la primera dosis de la vacuna SARS-CoV-2.

F5. El uso del aspecto F3, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 14 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

F6. El uso del aspecto F3, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 21 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

F7. El uso del aspecto F3, en el que la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 28 días después de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

F8. El uso de cualquiera de los aspectos F1-F6, en el que la administración da como resultado la producción de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.

G1. Una vacuna contra el SARS-CoV-2 que comprende una cantidad efectiva de antígeno, en la que dicha cantidad efectiva es capaz de seroconvertir a un sujeto al que se le administra la vacuna contra el SARS-CoV-2 con al menos un 70% de probabilidad.

G2. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de acuerdo con el aspecto G1, en la que dicha cantidad efectiva es capaz de seroconvertir a un sujeto al que se le administra la vacuna contra el SARS-CoV-2 con al menos un 80%, 85%, 90% o 95% de probabilidad.

G3. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de acuerdo con el aspecto G1 o G2, en la que dicha cantidad efectiva está entre aproximadamente 1 y 100 AU/dosis, preferiblemente entre aproximadamente 2 y 75 AU/dosis, preferiblemente entre aproximadamente 3 y 60 AU/dosis, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 55 AU/dosis, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 53 AU/dosis.

G4. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de acuerdo con el aspecto G3, donde dicha cantidad efectiva se determina mediante ELISA en el que las unidades de antígeno (AU) corresponden a la capacidad de unión a ACE-2 de la proteína espiga utilizada como estándar.

H1. Una composición inmunogénica para estimular una respuesta inmunitaria contra un coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que comprende un antígeno del SARS-CoV-2 y un agonista del receptor tipo toll 9 (TLR9), en la que el SARS-CoV-2 es un SARS-CoV-2 completo inactivado, el agonista de TLR9 es un oligonucleótido de 10 a 35 nucleótidos de longitud que comprende un motivo de citidina-fosfo-guanosina (CpG) no metilado, y el antígeno del SARS-CoV-2 y el oligonucleótido están presentes en la composición inmunogénica en cantidades efectivas para estimular una respuesta inmune contra el antígeno SARS-CoV-2 en un sujeto mamífero.

H2. La composición del aspecto H1, en la que el oligonucleótido comprende la secuencia 5'-AACGTTTCGAG-3' (SEQ ID NO: 30).

H3. La composición del aspecto H1, en la que el oligonucleótido comprende la secuencia de 5'-TGACTGTGAA CGTTTCGAGAT GA-3' (SEQ ID NO: 4).

H4. La composición de cualquiera de los aspectos H1-3, en donde el oligonucleótido comprende un nucleósido modificado, opcionalmente en donde el nucleósido modificado se selecciona del grupo que consiste en 2'-desoxi-7-desazaguanosina, 2'-desoxi-6-tioguanosina, arabinoguanosina, arabinoguanosina 2'-desoxi-2'sustituida y arabinoguanosina 2'-O-sustituida.

H5. La composición del aspecto H4, donde el oligonucleótido comprende la secuencia 5'-TCG1AACG1TTTCG1-3' (SEQ ID NO: 31) en la que G1 es 2'-desoxi-7-desazaguanosina, opcionalmente donde el oligonucleótido comprende la secuencia 5'-TCG1AACG1TTTCG1 -X-G1CTTG1CAAG1CT-5' (SEQ ID NO: 32), y en el que G1 es 2'-desoxi-7-desazaguanosina y X es glicerol (5'-SEQ ID NO: 31-3'-X-3'- SEQ ID NO: 31-5').

H6. La composición de uno cualquiera de los aspectos H1-5, en la que el oligonucleótido comprende al menos un enlace fosforotioato, o en la que todos los enlaces de nucleótidos son enlaces fosforotioato.

H7. La composición de cualquiera de los aspectos H1-6, en la que el oligonucleótido es un oligodesoxinucleótido monocatenario.

H8. La composición de cualquiera de los aspectos H1-7, en la que una

dosis de 0,5 ml de la composición inmunogénica comprende de aproximadamente 750 a aproximadamente 3000 µg del oligonucleótido, o en la que la composición inmunogénica comprende aproximadamente 750 µg, aproximadamente 1000 µg, aproximadamente 1500 µg, o alrededor de 3000 µg del oligonucleótido.

H9. La composición de cualquiera de los aspectos H1-8, en la que el antígeno SARS-CoV-2 se propaga in vitro en células de mamífero.

H10. La composición de cualquiera de los aspectos H1-9, en la que el SARS-CoV-2 se inactiva mediante el tratamiento con uno o ambos de formalina y luz ultravioleta.

H11. La composición de cualquiera de los aspectos H1-9, en la que el SARS-CoV-2 se inactiva mediante tratamiento con beta-propiolactona.

H12. La composición de cualquiera de los aspectos H1-11, en la que el SARS-CoV-2 comprende una combinación de al menos dos cepas virales diferentes, o de dos clados o linajes virales diferentes.

H13. La composición de cualquiera de los aspectos H1-12, en la que una dosis de 0,5 ml de la composición inmunogénica comprende de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 25 µg de la proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2, o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 25 µg de la proteína S.

H14. La composición de cualquiera de los aspectos H1-13, que comprende además un adyuvante de sal de aluminio.

H15. La composición del aspecto H14, en la que el adyuvante de sal de aluminio comprende uno o más del grupo que consiste en sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y sulfato de aluminio y potasio.

H16. La composición del aspecto H14, en la que el adyuvante de sal de aluminio comprende hidróxido de aluminio.

H17. La composición de cualquiera de los aspectos H14-16, en la que una dosis de 0,5 ml de la composición inmunogénica comprende de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,50 mg de Al^{3+} , o de aproximadamente 0,075 a aproximadamente 0,175 mg de Al^{3+} , o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50 mg de Al^{3+} , o alrededor de 0,375 mg de Al^{3+} .

H18. La composición de cualquiera de los aspectos H1-17, en la que el sujeto mamífero es un sujeto humano.

H19. Un kit que comprende:

i) la composición inmunogénica de cualquiera de los aspectos H1-18, y

ii) instrucciones para la administración de la composición para estimular una respuesta inmune contra el antígeno SARS-CoV-2 en el sujeto mamífero.

H20. El kit del aspecto H19, que comprende además iii) una jeringa y una aguja para la inyección intramuscular de la composición inmunogénica.

H21. Un método para estimular una respuesta inmune contra un síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en un sujeto mamífero, que comprende administrar la composición inmunogénica de cualquiera de los aspectos H1-18 a un sujeto mamífero para estimular un sistema inmunológico. respuesta contra el antígeno SARS-CoV-2 en el sujeto mamífero.

H22. El método del aspecto H21, en el que el sujeto mamífero es un sujeto humano y/o la composición inmunogénica se administra mediante inyección intramuscular.

H23. Uso de la composición inmunogénica de cualquiera de los aspectos H1-18 para estimular una respuesta inmunitaria contra un coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en un sujeto mamífero, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición inmunogénica.

H24. Uso de la composición inmunogénica de cualquiera de los aspectos H1-18 para proteger a un sujeto mamífero de la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición inmunogénica.

H25. Uso de la composición inmunogénica de cualquiera de los aspectos H1-18 para evitar que un sujeto mamífero contraiga la enfermedad de COVID-19, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición inmunogénica.

H26. El uso de cualquiera de los aspectos H23-25, en el que el sujeto mamífero es un sujeto humano y/o la composición inmunogénica se administra mediante inyección intramuscular.

En algunas modalidades específicas, se proporciona un aspecto de la invención como se describe aquí (por ejemplo, como en uno o más de los aspectos A a H anteriores, o como en las reivindicaciones adjuntas), en el que uno o más de los siguientes aspectos (etiquetados como X) se excluye:

X1. Una composición inmunogénica para estimular una respuesta inmune contra un coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que comprende un antígeno del SARS-CoV-2 y un agonista del receptor tipo toll 9 (TLR9), en donde el agonista de TLR9 es un oligonucleótido de 10 a 35 nucleótidos de longitud

que comprende un motivo citidina-fosfo-guanosina (CpG) no metilado, y el antígeno SARS-CoV-2 y el oligonucleótido están presentes en la composición inmunogénica en cantidades eficaces para estimular una respuesta inmunitaria contra el antígeno de SARS-CoV-2 en un sujeto mamífero.

X2. La composición del aspecto X1, en la que el oligonucleótido comprende la secuencia 5'-AACGTTTCGAG-3' (SEQ ID NO: 30).

X3. La composición del aspecto X1, en la que el oligonucleótido comprende la secuencia de 5'-TGA CTGTGAACGTTTCGAGATGA-3' (SEQ ID NO: 4).

X4. La composición del aspecto X1, en la que el oligonucleótido comprende un nucleósido modificado, opcionalmente en la que el nucleósido modificado se selecciona del grupo que consiste en 2'-desoxi-7-desazaguanosina, 2'-desoxi-6-tioguanosina, arabinoguanosina, 2'-desoxi-arabinoguanosina 2'sustituida y arabinoguanosina 2'-O-sustituida.

X5. La composición del aspecto X4, en la que el oligonucleótido comprende la secuencia 5'-TCG1AACG1TTCG1-3' (SEQ ID NO: 31) en la que G1 es 2'-desoxi-7-desazaguanosina, opcionalmente en la que el oligonucleótido comprende la secuencia 5'-TCG1AACG1TTCG1 -X-G1CTTG1CAAG1CT-5' (SEQ ID NO: 32), y en el que G1 es 2'-desoxi-7-desazaguanosina y X es glicerol (5'-SEQ ID NO: 31-3'-X-3'-SEQ ID NO: 31-5').

X6. La composición de uno cualquiera de los aspectos X1-5, en la que el oligonucleótido comprende al menos un enlace fosforotioato, opcionalmente en la que todos los enlaces de nucleótidos son enlaces fosforotioato.

X7. La composición de uno cualquiera de los aspectos X1-6, en la que el oligonucleótido es un oligodesoxinucleótido monocatenario.

X8. La composición de cualquiera de los aspectos X1-7, en la que una dosis de 0,5 ml de la composición inmunogénica comprende de aproximadamente 750 a aproximadamente 3000 µg del oligonucleótido, opcionalmente en la que la composición inmunogénica comprende aproximadamente 750 µg, aproximadamente 1500 µg o aproximadamente 3000 µg del oligonucleótido.

X9. La composición de cualquiera de los aspectos X1-8, en la que el antígeno del SARS-CoV-2 es un SARS-CoV-2 completo inactivado.

X10. La composición del aspecto X9, en la que el SARS-CoV-2 se inactiva mediante el tratamiento con uno o ambos de formalina y luz ultravioleta.

X11. La composición de cualquiera de los aspectos X1-8, en la que el antígeno del SARS-CoV-2 comprende el dominio de unión al receptor (RBD) de la

proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2.

X12. La composición del aspecto X11, en la que el antígeno SARS-CoV-2 comprende una proteína S recombinante truncada desprovista de péptido señal, dominios transmembrana y citoplásmicos de una proteína S de longitud completa.

X13. La composición del aspecto X11 o X12, en la que el antígeno del SARS-CoV-2 comprende además una o más de la proteína de la membrana (M) del SARS-CoV-2, la proteína de la nucleocápside (N) y la proteína de envoltura (E).

X14. La composición de cualquiera de los aspectos X1-13, que comprende además un adyuvante de sal de aluminio.

X15. La composición del aspecto X14, en la que el adyuvante de sal de aluminio comprende uno o más del grupo que consiste en sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y sulfato de aluminio y potasio.

X16. La composición del aspecto X14, en la que el adyuvante de sal de aluminio comprende hidróxido de aluminio.

X17. La composición de uno cualquiera de los aspectos X14-16, en la que una dosis de 0,5 ml de la composición inmunogénica comprende de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50 mg de Al^{3+} .

X18. La composición de cualquiera de los aspectos X1-17, en la que el sujeto mamífero es un sujeto humano.

X19. Un kit que comprende:

i) la composición inmunogénica de cualquiera de los aspectos X1-18, y
ii) instrucciones para la administración de la composición para estimular una respuesta inmune contra el antígeno SARS-CoV-2 en el sujeto mamífero.

X20. El kit del aspecto X19, que comprende además iii) una jeringa y una aguja para la inyección intramuscular de la composición inmunogénica.

X21. Un método para estimular una respuesta inmune contra un síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en un sujeto mamífero, que comprende administrar la composición inmunogénica de cualquiera de los aspectos X1-18 a un sujeto mamífero para estimular un sistema inmunológico. respuesta contra el antígeno SARS-CoV-2 en el sujeto mamífero.

X22. El método del aspecto X21, en el que la composición inmunogénica se administra mediante inyección intramuscular.

La presente solicitud reclama prioridad de US 62/983,737 (1 de marzo de 2020), EP20168324.0 (06 de abril de 2020), EP20202124.2 (15 de octubre de 2020),

EP 20211936.8 (04 de diciembre de 2020) EP21154645.2 (01 de febrero de 2021), PCT/US21/20313 (1 de marzo de 2021) y EP21160933.4 (05 de marzo de 2021), cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva anterior se incorporan aquí como referencia. Varias modificaciones y variaciones de las modalidades descritas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance y el espíritu de la presente invención. Aunque la presente invención se ha descrito en relación con modalidades preferidas específicas, debe entenderse que la invención tal como se reivindica no debe limitarse indebidamente a tales modalidades específicas. De hecho, varias modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son evidentes para los expertos en la técnica están destinadas a estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 1

Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) aislado Wuhan-Hu-1, genoma completo (GenBank: MN908947; Wu, F., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China (2020) *Nature* 579:265-269)

```
attaaaggtttatacctcccaggttaacaaaccaacacttgcgactctttagatctgttcttaaacgaactttaaactct
gtgtggctgtcactcggctgcatgcttagtgactcacgcagtataattaataactaattactgtcgttgacaggacacgagt
aactcgtctatcttctgcaggctgcttacggtttcgtccgtgttgagccgatcatcagcacatctaggttccgtccgggtgtga
ccgaaaggttaagatggagagccttgccctgggttcaacgagaaaacacacgtccaactcagttgcctgtttacagggttc
gcgacgtgctcgtacgtggcttggagactccgtggaggaggcttatcagaggcacgtcaacatctaaagatggcactt
gtggcttagtagaagtgaaaaaggcgttttgccctaactgaacagccctatgtgtcatcaaacgttcggatgctcgaact
gcacctcatggtcatgttatggtgagctggttagcagaactcgaaggcattcagtagcgtgtagtggtgagacacttggtg
tcctgtccctcatgtggcgaaataaccagtggcttaccgcaagggttcttctcgtgaagaacggttaataaaggagctggtgg
ccatagttacggcgccgatctaaagtcatttgacttaggcgacgagcttggcactgatccttatgaagatttcaagaaaac
tggaactactaaacatagcagtggtgttaccgtgaactcatgctgagcttaacggaggggcatacactcgtatgtcga
taacaacttctgtggccctgatggctaccctctgagtgcatgaagaccttctagcacgtgctggttaaagcttcatgcactt
gtccgaacaactggactttattgacactaagaggggtgtatactgctgccgtgaacatgagcatgaaattgcttggtacac
ggaacgttctgaaaagagctatgaattgcagacacctttgaaattaaattggcaaagaaatttgacaccttcaatgggga
atgtccaaatttgtattcccttaaattccataatcaagactattcaaccaagggttgaaaagaaaaagcttgatggcttat
gggtagaattcgtatgtctatccagttgcgtcaccaaatgaatgcaacaaatgtgccttcaactctcatgaagtgtgatc
attgtggtgaaactcatggcagacgggcgatttgttaaagccacttgccaatttgtggcactgagaatttgactaaagaa
ggtgccactacttggttacttaccctaaatgctgtgtttaaatttattgtccagcatgtcacaattcagaagtaggacct
gagcatagcttgccgaataccataatgaatctggcttgaaccattcttcgtaaggggtggtgcactattgcctttggagg
ctgtgtgttcttattgttggtgccataacaagtgtgcctattgggtccacgtgctagcgtaacataggttgaaccataca
ggtgtgttgagaagggtccgaaggcttaatgacaaccttctgaaatactccaaaagagaaagtcaacatcaatatt
gttggtgactttaaactaatgaagagatcgccatttttggcatcttttctgctccacaagtgtttgtggaaactgtgaaa
gggttggtattataaagcattcaacaaattgtgaatcctgtggtaattttaaagttacaaaaggaaaagctaaaaaagggtg
cctggaatattggtgaacagaaatcaatactgagtcctcttattgcatttgcacagaggctgctcgtgtgttacgatcaattt
ctcccgactcttgaaactgctcaaaattctgtgcgtgtttacagaaggccgctataacaatactagatggaatttcacagt
attcactgagactcattgatgtatgatgttcacatctgatttggtactaacaatctagttgtaatggcctacattacagggtgtg
gtgttcagttgacttcgcagtggttaactaacatcttggcactgtttatgaaaaactcaaaccgctccttgattggcttgaag
agaagttaaggaagggttagagttcttagagacgggtgggaaattgttaaattatctcaacctgtgcttgtaaattgtcg
gtggacaaattgtcacctgtgcaaaggaaattaaggagagtggtcagacattcttaagcttgtaaataaattttggcttgtg
tgctgactctatcattattggtggagctaaacttaaagccttgaatttaggtgaaacatttgcacgcactcaaagggttga
```

cagaaagtgtgtaaaccagagaagaaactggcctactcatgcctctaaaagccccaaaagaaattatcttcttagagg
gagaaacacttcccacagaagtgttaacagaggaagttgtcttgaaaactgggtgatttacaaccattagaacaacactact
agtgaagctgttgaagctccattgggttggtacaccagttgttattaacgggcttatgttgctcgaaatcaaagacacagaaa
agtactgtgcccttgacctaataatgatggttaacaaacaataccttcacactcaaaggcggtgcaccaacaaagggttactt
ttggtgatgacactgtgatagaagtgaagggttacaagagtgtgaatatcacttttgaacttgatgaaaggattgataaagt
acttaatgagaagtgtctgcctatacagttgaactcgggtacagaagtaaatgagttcgctgtgtgtggcagatgctgtca
taaaaactttgcaaccagtatctgaattacttacaccactgggcattgatttagatgagtgaggatggctacatactacttatt
tgatgagctcgggtgagtttaattggcttcacatatgtattgttctttctaccctccagatgaggatgaagaagaagggtgattgt
gaagaagaagagtttgagccatcaactcaatatgagtaggtactgaagatgattaccaaggtaaaccctttggaatttggt
gccacttctgctgcttcaacctgaagaagagcaagaagaagattggtagatgatgatagtcacaacaaactgttggtcaa
caagacggcagtgaggacaatcagacaactactattcaacaattgttgagggtcaacctcaattagagatggaacttac
accagttgttcagactattgaagtgaatagtttagtggtatttaaaacttactgacaatgtatacattaaaaatgcagacatt
gtggaagaagctaaaaaggtaaaaccaacagtggtgttaatgcagccaatgtttacctaatacatggaggaggtgttgc
aggagccttaataaggctactaacaatgccatgcaagtgaatctgatgattacatagctactaatggaccacttaaggt
gggtggtagttgtgtttaagcggacacaatcttgctaaacactgtcttcatgttgcggcccaaatgttaacaaagggtgaag
acattcaacttctaagagtgcttatgaaaattttaatcagcacgaagtctacttgcaccattattatcagctggtatttttggtg
ctgaccctatacattcttaagagtttgtagatactgttcgcacaaatgtctacttagctgtcttgataaaaaatctctatgaca
aactgtttcaagcttttggaatgaagagtgaaggaagcaagtgaacaaaagatcgctgagattcctaaagaggaagtt
aagccatttataactgaaagtaaaccttcagttgaacagagaaaaacaagatgataagaaaaatcaaagctgtgttgaag
aagttacaacaactctggaagaaactaagttcctcacagaaaactgttactttatattgacattaatggcaatcttcatcca
gattctgccactctgttagtgacattgacatcactttctaaagaaagatgctccatataatagtggtgtgtgttcaagagg
gtgttttaactgtgtgtgttatacctactaaaaagggtgtgtggcactactgaaatgctagcgaaagctttgagaaaagtgcc
aacagacaattatataaccacttaccgggtcaggggttaaatggttacactgtagaggaggcaaagacagtgcttaaa
aagtgtaaaagtgcctttacattctaccatctattatcttaatgagaagcaagaaatcttggaaactgtttcttggaaattgcg
agaaatgcttgacatgcagaagaaacacgcaaattaatgcctgtctgtgtggaactaaagccatagttcaactatac
agcgtaaatataagggtattaaaaatacaagagggtgtgttgattatggtgctagattttacttttacaccagtaaaacaact
gtagcgtcacttatcaacacacttaacgatctaaatgaaactctgttacaatgccacttggctatgtaacacatggcttaaa
tttggagaagctgtcgggtatgatgatctctcaaagtgccagctacagtttctgtttctcactgtatgctgttacagcgtat
aatggttatcttacttcttcttaaaacacctgaagaacattttattgaaaccatctcacttgcgtgttcctataaagattggtcc
tattctggacaatctacacaactaggtatagaatttcttaagagaggtgataaaagtgtatattacactagtaatcctaccac
attccacctagatggtgaagttatcacctttgacaatcttaagacacttcttctttgagagaagtgaggactattaagggtgtt
acaacagtagacaacattaacctccacacgcaagttgtggacatgtcaatgacatatggacaacagtttggtccaactta
tttgatggagctgatgttactaaaataaaacctcataattcacatgaaggtaaaacattttatgttttacctaattgatgacact
ctacgtgttgaggcttttgagtactaccacacaactgatcctagtttctgggtaggtacatgtcagcattaaatcacactaaa
aagtggaaatacccacaagttaatggtttaacttctattaaatgggcagataacaactgttatcttggcactgcattgttaaca

ctccaacaaatagagttgaagtttaatccacctgctctacaagatgcttattacagagcaagggctgggaagctgctaac
ttttgtgcacttatcttagcctactgtaataagacagtaggtgagttaggtgatgtagagaaacaatgagttactgtttcaac
atgccaaattagattcttgcaaaagagcttgaacgtgggtgtgtaaaacttgtggacaacagcagacaacccttaaggggtg
tagaagctgttatgtacatgggcacactttctatgaacaatttaagaaaggtgttcagatacctgtacgtgtggtaaacaa
gctacaaaatatctagtacaacaggagtcaccttttgtatgatgtcagcaccacctgctcagtatgaacttaagcatggta
catttactgtgctagttagtactggttaattaccagtggtgactataaacatataacttctaagaaactttgtattgcat
agacgggtgcttacttacaaagtcctcagaatacaaaggtcctattacggatgtttctacaaagaaaacagttacacaac
aaccataaaaccagttacttataaattggatgggtgtgtttgtacagaaattgaccctaagttggacaattattataagaaag
acaattcttatttcacagagcaaccaattgatctgtaccaaaaccaaccatatccaaacgcaagcttcgataattttaagttg
tatgtgataatatcaaatttgctgatgatttaaaccagtttaactgggtataagaaacctgctcaagagagcttaaagttacatt
ttccctgacttaaattgggtgatgtgggtgctattgattataaacactacacaccctctttaagaaaggagctaaattgttacat
aaacctattgtttggcatgttaacaatgcaactaataaagccacgtataaaccataacctgggtgtatagctgtctttggag
cacaaaaccagttgaaacatcaaattcgttgatgtactgaagtcagaggacgcgcaggggaatggataatcttgctgcg
aagatctaaaaccagtcctgaagaagtagtggaatacctaccatacagaaagacgttcttgagtgaatgtgaaaact
accgaagttgtaggagacattataacttaaacagcaaataatagttaaaaattacagaagaggttgccacacagatct
aatggctgcttatgtagacaattctagtcttactattaagaaacctaatgaattatctagagtattaggtttgaaaaccttgct
actcatgggttagctgctgtaatagtgtccctgggatactatagctaattatgctaagccttttcttaacaaagttgttagtaca
actactaacatagttacacggtgtttaaacggtttgtactaattatgccttatttcttactttattgtcacaattgtgtacttta
ctagaagtacaaattctagaattaaagcatctatgccgactactatagcaaagaatactgttaagagtgtcggtaaattttgt
ctagaggcttcatttaattattgaagtcacctaattttctaaactgataaatattataatttggttttactattaagttgtcctag
gttcttaattactcaaccgctgctttaggtgtttaatgtctaatttaggcattgccttcttactgtactggttacagagaaggcta
tttgaactctactaatgtcactattgcaacctactgtactggttctataacctgtagtgtttgtcttagtggttagattctttagacac
ctatccttcttagaaactatacaaaattaccattcatctttaaatgggatttaactgcttttggttagttgcagagtgggttttggc
atatattctttcactaggttttctatgtacttggattggctgcaatcatgcaattgttttcagctattttgcagtacattttattagta
attcttggttatgtggttaataaataatctgtacaaatggccccgatttcagctatggttagaatgtacatcttcttgcatcattt
attatgtatggaaaagttatgtgcatgtttagacgggtgaattcatcaactgtatgatgtgtacaaacgtaatagagcaa
caagagtcgaatgtacaactattgttaattgtgatacattctgtgctgtagtacatttattagtatgaagttgcgagagactgtcactac
agtttaaaagaccaataaatcctactgaccagtccttctacatcggtgatagtgttacagtgaagaatgggtccatccatcttta
ctttgataaagctggcaaaagacttatgaaagacattctctctcattttgtaacttagacaacctgagagctaaataacac
taaaggttcattgcctattaatgttatagttttgatggttaaatacaaatgtgaagaatcatctgcaaaatcagcgctgtttact
acagtcagcttatgtgtcaacctatactgttactagatcaggcattagtgtctgatgttggtgatagtgcggaagttgcagtta
aaatgtttgatgcttacgttaatacgttttcatcaacttttaacgtaccaatggaaaaactcaaaacactagttgcaactgcag
aagctgaacttgcaagaatgtgtccttagacaatgtcttatctactttatttcagcagctcggaaggggtttgtgattcagat
gtagaaactaaagatgttgtgaatgtcttaattgtcacatcaatctgacatagaagttactggcgatagttgtaataactat

atgctcacctataacaaagttgaaaacatgacaccccgtagccttggtgcttgattgactgtagtgcgcgcatattaatgc
gcaggtagcaaaaagtcacaacattgcttgatggaacgtaaagatttcatgtcattgtctgaacaactacgaaaaca
aatacgtagtgctgctaaaaagaataacttaccttttaagttgacatgtgcaactactagacaagttgtaattgtgtaacaa
caaagatagcacttaaggggtgtaaaattgtaataattggtgaagcagtaattaaagttacactgtgttcctttgttgct
gctattttctatttaataacacctgttcatgtcatgtctaaacatactgactttcaagtgaatcataggatacaaggctattgat
gggtggtgctactcgtgacatagcatctacagatactgttttgtaacaaacatgctgattttgacacatggtttagccagcgt
gggtggtagttatactaatgacaaagctgcccattgattgctgcagtcataacaagagaagtggtttgtcgtgctggttg
cctggcacgatattacgcacaactaatggtgacttttgacatttctacctagagtttttagtcagttggaacatctgttacac
accatcaaaaacttatagagtacactgactttgcaacatcagctgtgtttggctgctgaatgtacaattttaaagatgcttctg
gtaagccagttaccatattgtatgataccaatgtactagaagggtctgttgcttatgaaagtttacgccctgacacacggtatgt
gctcatggatggctctatttcaatttcctaacacctacctgaagggtctgttagagtggtaacaacttttgattctgagtagt
taggcacggcactgtgaaagatcagaagctgggtgtttgtgtactactagtggttagatgggtacttaacaatgattattaca
gatctttaccaggagtttctgtggtgtagatgctgtaaattacttactaatatgtttacaccactaattcaacctattggtgcttg
gacatatcagcatctatagtagctgggtggtattgtagctatcgtagtaacatgccttgccctactttttatgaggtttagaagag
cttttggtgaatacagtcagtagttgcctttaatactttactattccttatgtcattcactgtactctgtttaacaccagtttactcatt
cttacctggtgtttattctgttatttactgtacttgacattttacttactaatgatgtttcttttttagcacatattcagtggtatg
ttcacacctttagttaccttctggataacaattgcttatatcattgtatttcacaaagcatttctattggttcttttagtaattacct
aagagacgtgtagtcttaattggtgttcccttagtactttgaagaagctgcgctgtgcaccttttgtaataaagaaatgtat
ctaaagttgcgtagtgatgtgctattacctctacgcaatataatagatacttagctctttataataagtacaagtatttttagtg
agcaatggatacaactagctacagagaagctgctgtgtcatctcgcaaaggctcctcaatgacttcagtaactcaggttct
gatgttctttaccaaccaccacaaacctctatcacctcagctgtttgcagagtgggttttagaaaaatggcattcccatctggt
aaagttgaggggtgtatggtacaagtaactgtggtacaactacacttaacgggtctttggcttgatgacgtagtttactgtcca
agacatgtagctgcacctctgaagacatgcttaaccctaattatgaagatttactcattcgaagtctaataatttctggt
acaggctggaatgttcaactcaggggtattggacattctatgcaaaattgtgtacttaagcttaagggtgatacagccaatcc
taagacacctaagtataagttgttcgattcaaccaggacagacttttcagtgtagctgttacaatggttcaccatctggt
gtttaccaatgtgctatgaggcccaatttactattaagggttattccttaatggtcatgtggttagtggttttaacatagatt
atgactgtgtctctttttgtacatgcacatattggaattaccaactggaggtcatgtggtcacagacttagaaggtaactttat
ggacctttttgtgacaggcaaacagcacaagcagctggtacggacacaactattacagttaatgttttagcttggtgtacg
ctgctgttataaatggagacaggtggttctcaatcgattaccacaactcttaatgactttaacctgtggctatgaagtacaa
ttatgaaccttaacacaagacatgttgacatactaggaccttcttctgctcaaactggaattgccgttttagatatgtgtgct
tcattaaaagaattactgcaaaatggtatgaatggacgtaccatattgggtagtgctttattagaagatgaatttacacctttg
atgtgttagacaatgctcaggtgttactttcaaagtgcagtgaaaagaacaatcaaggggtacacaccactggtgttact
cacaattttgacttcacttttagtttagtccagagtactcaatgggtctttgtttttgtatgaaaatgcccttttacctttgtatg
gggtattattgctatgtctgcttttgcaatgatgtttgtcaaacataagcatgcatttctgtttgtttgttaccttctctgccaactgt
agcttattttaatatggtctatatgcctgctagttgggtgatgcgtattatgacatgggtggatatggttgatactagttgtctggtt

ttaagctaaaagactgtgttatgtatgcatcagctgtagtggtactaatccttatgacagcaagaactgtgtatgatgatggtg
ctaggagagtggtggacacttatgaatgtcttgacactcgtttataaagttattatggtaatgctttagatcaagccatttccatg
tggtgctcttataatctctgttacttctaactactcaggtgtagttacaactgtcatgttttggccagaggattgttttatgtgtgtt
gagtattgccctattttctcataactggtaatacacttcagtgataatgctagttattgttcttaggctattttgtactgttacttt
ggcctctttgttactcaaccgctacttttagactgactcttggtgtttatgattacttagtttctacacaggagtttagatatatgaa
ttcacagggactactcccaccaagaatagcatagatgccttcaactcaacattaaattgttgggtgttggtggcaaacct
tgtatcaaagtagccactgtacagtctaaaatgtagatgtaaagtcacatcagtagtcttactctcagtttgcacaact
cagagtagaatcatcatctaaattgtgggtcaatgtgtccagttacacaatgacattctcttagctaaagatactactgaag
cctttgaaaaaatggttactactttctgttttgccttccatgcaggggtgctgtagacataaacaagctttgtgaagaaatgctg
gacaacaggggaaccttacaagctatagcctcagagtttagttcccttccatcatatgcagctttgtactgtctcaagaag
cttatgagcaggctgttgctaattggtgattctgaagttgttcttaaaaagttgaagaagctttgaatgtggctaaatctgaattt
gaccgtgatgcagccatgcaacgtaagttgaaaagatggctgatcaagctatgacccaaatgtataaacaggctagat
ctgaggacaagagggcaaaagtactagtgctatgcagacaatgctttcactatgcttagaaagttggataatgatgcac
tcaacaacattatcaacaatgaagagatgggtgtgttccctgaacataataccttacaacagcagccaaactaatgg
ttgtcataccagactataacacataaaaaatacgtgtgatggtacaacatttacttatgcatcagcattgtgggaaatccaa
caggtttagatgcagatagtaaaattgttcaacttagtgaaattagtagtgacaattcacctaatttagcatggcctcttattg
taacagctttaaggggccaattctgctgtcaaattacagaataatgagcttagtctgttgactacgacagatgtctgtgctg
ccggtactacacaaactgcttgactgatgacaatgcgttagcttactacaacacaacaaagggaggtaggtttgtacttg
cactgttatccgatttacaggattgaaatgggctagattccctaagagtgatggaactggtactatctatacagaactgga
accacctgtaggtttgttacagacacacctaaggctcctaagtgaaagtatttatactttattaaaggattaaacaaccta
atagaggatggttacttggttagtttagctgccacagtacgtctacaagctggtaatgcaacagaagtgctgccaattcaa
ctgtattatcttctgtgctttgtgcttagatgctgctaaagcttacaagattatctagctagtgggggacaaccaatcactaat
tgtgttaagatgttgttacacacactgggtactggtcagggaataacagttacaccggaagccaatatggatcaagaatcc
tttggtggtgcatcgtgtgtgtactgccgttgccacatagatcatcaaactcctaaggtttgtgacttaaaaggtgaagt
atgtacaaatacctacaactgtgtctaatgaccctgtgggtttacttaaaaaacacagctgtaccgtctgcggtatgtgg
aaaggttatggctgtagttgtgatcaactccggaacccatgcttcagtcagctgatgcacaatcgttttaaacgggtttgc
gggtgaagtgcagcccgttctacaccgtgcggcacaggcactagtagtgctgtatagggcctttgacatctacaatg
ataaagtagctggttttgctaaattcctaaaaactaattgtgtcgttccaagaaaaggacgaagatgacaatttaattgatt
cttacttttagttaagagacacactttcttaactaccaatgaagaaacaatttataatttacttaaggattgtccagctgtt
gctaaacatgacttcttaagtttagaatagacgggtgacatggtaccacatatatcacgtcaacgtcttactaaatacacaat
ggcagacctgctctatgcttaaggcattttgatgaaggtaattgtgacacattaaaagaaatactgtcacatacaattgttg
tgatgatgattttcaataaaaaggactggtatgatttttagaaaaccagatatattacgcgtatagccaacttaggtg
aacgtgtacgccaagctttgttaaaaacagtacaattctgtgatgccatgcgaaatgctggtattgttggtgactgacatta
gataatcaagatctcaatggttaactggtatgatttcggtgatttcatacaaaccacgccaggtagtgaggttcctgtttaga
ttcttatttctattgttaatgcctatattaaccttgaccagggccttaactgcagagtcacatgttgacactgacttaacaaagc

cttacattaagtgggatttgtaaataatgacttcacggaagagagggttaaaactcttgaccgtattttaaatattgggatca
gacataccacccaaattgtgtaactgtttggatgacagatgcattctgcattgtgcaaactttaatgtttattctctacagtgt
cccacctacaagttttgaccactagtgagaaaaatatttgtgatgggtgtccattttagtttcaactggataccacttcaga
gagctagggtgttacataatcaggatgtaaactacatagctctagacttagtttaaggaattacttgtgtatgctgctgacc
ctgctatgcacgctgcttctggaatctattactagataaacgcactacgtgctttcagtagctgcacttactaacaatgttgct
tttcaaactgtcaaaccggtaattttaacaaagacttctatgactttgctgtgtctaagggttcttaaggaaggaagtctgt
tgaattaaaacacttcttcttctcaggatggtaatgctgctatcagcgattatgactactatcggtataatctaccaacaatgt
gtgatatcagacaactactattttagtgaagtgttgataagtactttgattgttacgatgggtggctgtattaatgctaaccaa
gtcatcgtcaacaacctagacaaatcagctgggtttccatttaataaatgggtaaggctagactttattatgattcaatgagt
tatgaggatcaagatgcacttttcgcatatacaaaacgtaatgtcatccctactataactcaaataatcttaagtatgccatt
agtgcagaagaatagagctcgcaccgtagctgggtgtctctatctgtagtactatgaccaatagacagtttcatcaaaaattatt
gaaatcaatagccgccactagaggagctactgtagtaattggaacaagcaaattctatgggtgggtggcacaacatgttaa
aaactgtttatagtgtatgtagaaaacctcaccttatgggtgggattatcctaaatgtgatagagccatgcctaacatgctta
gaattatggcctcactgttcttctcgcacaacatacaacgtgtttagctgtcacaccgtttctatagattagctaagtgtgt
gctcaagtattgagtgaatggatgtgtggcggttactatatgttaaaccagggtggaacctcatcaggagatgccaca
actgcttatgctaatagtgttttaacatttgcagctgtcacggccaatgttaatgcacttttactactgatggtaacaaaatt
gccgataagtatgtccgcaattacaacacagactttatgagtgtctctatagaaatagagatgttgacacagactttgtga
atgagtttacgcataatttgcgtaaacatttctaatgatgatactctctgacgatgctgtgtgtgttcaatagcacttatgcac
tcaaggcttagtggttagcataaagaactttaagtcagttcttattatcaaaacaatgttttatgtctgaagcaaatgttgg
actgagactgaccttactaaaggacctcatgaatttgcctcaacatacaatgctagttaaacaggggtgatgattatgtga
ccttcttaccagatccatcaagaatcctaggggcccggctgtttttagatgatatcgtaaaaacagatggtacacttatg
attgaacgggtcgtgtctttagctatagatgcttaccacttactaaacatcctaatacaggagatgctgtatgtctttcattgtac
ttacaatacataagaaagctacatgatgagtaaacaggacacatgtagacatgtattctgttatgcttactaatgataacac
ttcaaggtattgggaacctgagtttatgaggctatgtacacaccgcatacagcttaccaggctgttggggctgtgttcttgc
aattcacagacttcattaagatgtggtgcttgcatagcattcttatgttgtaaagtctgttacgacctatgcatacaa
catcacataaattagtctgttgaatccgtatgttgcaatgtccaggttgatgtcacagatgtgactcaactttacttag
gaggtatgagctattattgtaaatcacataaaccaccattagtttccattgtgtgctaattggacaagttttggttatataaa
aatacatgtgttgtagcgataatgttactgactttaatgcaattgcaacatgtgactggacaaatgctgggtgattacatttag
ctaacacctgtactgaaagactcaagcttttgcagcagaaaacgctcaaagctactgaggagacatttaaactgtcttatg
gtattgctactgtacgtgaagtgtgtgtgacagagaattacatcttcatgggaagttggtaaacctagaccaccacttaac
cgaaattatgtcttactgggtatcgtgtaactaaaaacagtaaaagtacaaataggagagtagacctttgaaaaagggtgact
atgggtgatgctgtgttaccgaggtacaacaactacaaattaaatgttgggtgatttttgtgctgacatcacatacagtaat
gccattaagtgcactacactagtccacaagagcactatgttagaattactggcttatacccaacactcaatatctcagat
gagtttctagcaatgttgcaattatcaaaagggttggtatgcaaaagtattctacactccaggggaccacctgggtactggtaa
gagtcattttgctattggcctagctctctactacccttctgctcgcatagtgtatacagcttgcctctcatgccgctgttgatgcact

atgtgagaaggcattaaaaatattgcctatagataaatgtagtagaattataacctgcacgtgctcgtgtagagtgtttgataa
attcaaagtgaattcaacattagaacagtatgtctttgtactgtaaatgcattgcctgagacgacagcagatatagttgtcttt
gatgaaatttcaatggccacaaattatgatttgagtggttcaatgccagattacgtgctaagcactatgtgtacattggcga
ccctgctcaattacctgcaccacgcacattgctaactaagggcacactagaaccagaatatttcaattcagtggttagactt
atgaaaactataggtccagacatgttcctcggaactgtcggcgtgtcctgctgaaattgttgacactgtgagtgctttggtt
atgataataagcttaaagcacataaagacaaatcagctcaatgctttaaagtgtttataaggggttatcacgcatgatgtt
catctgcaattaacaggccacaaataggcgtggaagagaattccttacacgtaaccctgcttgagaaaagctgtcttta
ttcaccttataattcacagaatgctgtagcctcaaagattttgggactaccaactcaaactgttgattcatcacagggctcag
aatatgactatgtcatattcactcaaaccactgaaacagctcactcttgaatgtaaacagatttaattgtgctattaccagag
caaaagtaggcatactttgcataatgtctgatagagacctttatgacaagttgcaatttacaagcttgaaattccacgtagg
aatgtggcaactttacaagctgaaaatgtaacaggactctttaaagattgtagtaaggtaatcactgggttacatcctacac
aggcacctacacacctcagtggtgacactaaattcaaaactgaagggttatgtgtgacatactggcatacctaaggaca
tgacctatagaagactcatctctatgatgggttttaaagtgaattatcaagttaatggttaccctaacatgtttatcacccgca
agaagctataagacatgtacgtgcatggattggctcgatgtcgaggggtgcatgctactagagaagctgttggtacca
ttacctttacagctaggttttctacaggtgtaacctagtgtgtacctacagggtatgttgatacacctaataacagatttt
ccagaggttagtgtaaaccaccgctggagatcaatttaaaccacctcataaccactatgtacaaaggacttccttggaaatgt
agtgcgataaagattgtacaaatgttaagtgacacacttaaaaaatctcttgacagagtcgtattgtcttatgggcacatg
gctttgagttgacatctatgaagtattttgtgaaaataggacctgagcgcacctgtgtctatgtgatagacgtgccacatgctt
ttccactgcttcagacacttatgcctgttggcatcattctattggattgattacgtctataatccgtttatgattgatgttcaacaat
gggggtttacaggtaacctacaaagcaaccatgatctgtattgtcaagtcctggaatgcacatgtagctagttgtgatgca
atcatgactaggtgtctagctgtccacgagtgcttggtaagcgtgttgactggactattgaatacctataattgggtgatgaac
tgaagattaatgcggctttagaaaaggttcaacacatggttggtaagctgcattattagcagacaaattcccagttctcac
gacattggtaaccctaaagctattaagtggtgtacctcaagctgatgtagaatggaagttctatgatgcacagcctttagtg
acaaagcttataaaatagaagaattattctattcttatgccacacattctgacaaattcacagatgggtgatgcctattttgga
attgcaatgtcgatagatatcctgctaattccattgtttgtagattgacactagagtgctatctaaccttaactgcctgggtgtg
atgggtggcagttgtatgtaaataaacatgcattccacacaccagcttttgataaaagtgtttgttaatttaaaacaattacc
atcttctattactctgacagtcctatgtgagtcctatggaaaacaagtagtgcagatatagattatgtaccactaaagtctgct
acgtgtataacacgttgcaatttaggtggtgctgtctgtagacatcatgctaagtagtacagattgtatctcgatgcttataac
atgatgatctcagctggcttagctgtgggtttacaacaatttgatacttataacctctggaacacttttacaagacttcaga
gttagaaaatgtggcttttaattgttgtaaataaggacactttgatggacaacaggggtgaagtaccagtttctatcattaata
acactgtttacacaaaagttgatgggttgatgtagaattgttgaaaataaaacaacattacctgttaattagcatttgagct
ttgggctaagcgcaacattaaaccagtaccagaggtgaaaatactcaataattgggtgtggacattgctgctaatactgt
gatctgggactacaaaagagatgctccagcacatatctactattgggtgtttgtctatgactgacatagccaagaaccca
actgaaacgattgtgcaccactcactgtctttttgatggtagagttgatggtaagtagacttattagaaatgcccgtaatg
gtgttctattacagaaggtagtgttaaagggtttacaaccatctgtaggtcccaacaagctagtcttaattggagtcacatta

attggagaagccgtaaaaacacagttcaattattataagaaagttgatgggtgtgtccaacaattacctgaaacttactttac
tcagagtagaaatttacaagaatttaaaccaggagtcgaatggaaattgatttcttagaattagctatggatgaattcattg
aacggtataaattagaaggctatgccttcgaacatatcgtttatggagatttttagtcatagtcagttagggtgtttacatctact
gattggactagctaaacgtttaaggaatcacctttgaattagaagattttattcctatggacagtcagttaaaaactatttc
ataacagatgcgcaaacagggtcatctaagtgtgtgtgtctgttattgatttattacttgatgattttgttgaaataataaaatcc
caagatttatctgtagtttctaagggtgtcaaagtgactattgactatacagaaatttcatttatgctttggtgtaaagatggccat
gtagaacattttacccaaaattacaatctagtcgaagcgtggcaaccgggtgtgtctatgcctaattttacaaaaatgcaaa
gaatgctattagaaaagtgtgacctcaaaattatggtgatagtgaacattacctaaggcataatgatgaatgtcgcaa
aataactcaactgtgtcaatatttaaacacattaacattagctgtaccctataatatgagagttatacattttggtgtctggttct
gataaaggagttgcaccaggtagctgttttaagacagtggttgctacgggtacgctgcttgcgattcagatcttaatga
ctttgtctctgatgcagattcaactttgattggtgattgtgcaactgtacatacagctaataatgggatctcattattagtatat
gtacgaccctaagactaaaaatgttcaaaaagaaaatgactctaaagagggtttttcacttacatttgggtttatacaac
aaaagctagctcttgagggtccgtggctataaagataacagaacattctggaatgctgatctttataagctcatgggaca
cttcgatggtggacagcctttgttactaatgtgaatgctcatcatctgaagcatttttaattggatgtaattatcttggaac
cacggaacaaatagatgggtatgtcatgcatgcaaattacatatatttgagggaatacaaatccaattcagttgtcttctatt
ctttatttgacatgagtaaattccccttaaattaaggggtactgctgttatgtctttaaagaagggtcaaatcaatgatattgatt
tatctctcttagtaaaggtagacttataattagagaaaacaacagagttgttatttctagtgtatttctgttaacaactaaacg
aacaatgtttgttttctgtttattgccactagtctctagtcagtggttaatttacaaccagaactcaattacccctgcatac
actaattcttcacacgtggtgtttattaccctgacaaaagtttcagatcctcagttttacattcaactcaggactgttcttacctt
ctttccaatgttacttggtccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagagggttgataaccctgtcctaccatttaa
tgatgggtgtttattttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatttttggtactacttttagattcgaagaccagt
ccctacttattgttaataacgctactaatgttatttaaagtctgtgaattcaattttgtaatgatccattttgggtgtttattacca
caaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagttattctagtgcgaataattgcactttgaatatgtctctcagc
ctttctatggacctgaaggaaaacagggtaatccaataatcttagggaattgtgttaagaatattgatggttattttaaa
atatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggttttcggcttagaaccattggtagatttgccaat
aggatttaacatcactaggttcaaactttactgtttacatagaagttattgactcctggtgattcttctcaggttgacagct
ggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctataaaatataatgaaaatggaaccattacagatgctg
tagactgtgcacttgaccctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttc
taacttttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcttaattacaaaactgtgccccttttggtgaagttttaacgcca
ccagatttgcactgtttatgcttgaacaggaagagaatcagcaactgtgttctgattattctgtcctatataattccgcac
attttccactttaagtgtttaggagtgctcctactaaattaaatgatctctgttactaatgtctatgcagattcatttgaattag
aggatgaagtcagacaaatcgctccagggtgaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgattttac
aggctgcgttatagcttgaattctaacaatcttgattctaaggttggtgtaattataattacctgtatagattgttaggaagtc
taatctcaaaccctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgaatggtgttgaagggttttaa
ttgttacttctttacaatcatatggtttccaaccactaatggtgttggttaccacaccatacagagtagtagtacttcttttgaa

cttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagctactaatttgggtaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaat
gggttaacaggcacagggtgttctactgagctaacaaaaagttctgcctttccaacaatttggcagagacattgtctgacac
tactgatgtgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttcttttgggtgtcagtggtataacacca
ggaacaaatacttctaaccaggtgtgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtcctgttgctattcatgcagatcaa
cttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaattgttttcaaacacgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaa
caactcatatgagtggtgacataccattgggtgcaggatatgcgctagtattcagactcagactaattctcctcggcgggca
cgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttgggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgc
catacccaaaatttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgt
acatttgggtgatttcaactgaatgcagcaatcttttgttgaatatggcagttttgtacacaattaaaccgtgtttaactgga
atagctgttgaacaagacaaaaacaccaagaagttttgcacaagtcaaaacaaattacaaaacaccaccaattaaa
gatttgggtggttaattttcacaatataccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcattattgaagatctactttcaa
caaagtgcacttgcagatgtgtgcttcatcaacaatatggtgattgccttgggtgatattgtctgtagagacctcatttgtgc
acaaaagttaacggccttactgttttgcacctttgtcacagatgaaatgattgtcaatacacttctgcactgttagcgggt
acaatcacttctggttggaccttgggtgcagggtgtgcattacaaataccatttgcctatgcaaattggcttatagggttaatggtat
tggagttacacagaatgttctctatgagaacaaaaattgattgccaaccaatttaatagtgtattggcaaaattcaagac
tcactttctccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtgttgaacaaaatgcacaagctttaaacacgcttgtta
aacaacttagtccaatttgggtgcaatttcaaggttttaaatgatacctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgc
aattgataggtgatcacaggcagacttcaaagttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcag
agcttctgctaatttctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgattttgtggaaagggcta
tcatcttatgtcctccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcattgtgacttatgtcctgcacaagaaaagaacttc
acaactgtcctgccatttgcattgatggaagacacacttctcgtgaagggtgttcttgcattcaaatggcacacactggtttg
taacacaaaggaattttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggttaactgtgatgttgaatagga
attgtcaacaacacagtttatgatccttgcacactgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttaagaatcat
acatcaccagatgttgattaggtgacatctctggcattaatgttcagttgtaaacttcaaaaagaaattgaccgcctcaa
tgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgcattccaagaacttggaagatgagcagtatataaaatggccatg
gtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaattggtgacaattatgcttgcctgtatgaccagttgctgtatgt
ctcaagggctgttcttctgtggatcctgtctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattac
attacacataaacgaacttatggatttgttatgagaatcttcacaattggaactgtaacttgaagcaagggtgaaatcaagg
atgtactccttcagattttgtcgcgtactgcaacgataccgatacaagcctcactcccttcggatggcttattgttggcgtt
gcacttctgtgttttcagagcgcttcaaaatcataaccctcaaaaagagatggcaactagcacttccaaggggtgttc
acttgttgcacttgcgtgttgttgttaacagttactcacacctttgtcgtgtgtgtgacctgaagccctttctctatctt
tatgcttagtctacttctgcagagtataaacttgaagaataataatgaggcttggcttgcgtggaatgccgttccaaaa
accattactttatgatgccaactatttcttgcgtgcatactaattgttacgactattgtataccttacaatagttaacttctca
attgtcattacttcagggtgatggcacaacaagtcctatttctgaacatgactaccagattgggtgttatactgaaaaatggga
atctggagtaaaagactgtgtgtattacacagttacttcacttcagactattaccagctgtactcaactcaattgagtacaga

cactggtgtgaacatgttaccttctcatctacaataaaattgttgatgagcctgaagaacatgtccaaattcacacaatcg
acgggtcatccggagttgtaatccagtaatggaaccaattatgatgaaccgacgacgactactagcgtgcctttgtaagc
acaagctgatgagtacgaacttatgtactcattcgtttcggagagacaggtacgttaatagttaatagcgtacttcttttctt
gcttcgtggtattcttgctagttacactagccatccttactgcgcttcgattgtgtgcgtactgctgcaatattgttaacgtgagtc
ttgtaaaaccttcttttacgtttactctcgtgttaaaaatctgaattcttctagagttcctgatcttctggtctaaacgaactaaata
ttatattagttttctgtttggaacttaatttttagccatggcagattccaacggtactattaccggtgaagagcttaaaaagctcct
tgaacaatggaacctagtaataggttcttcttctacatggattgtcttctacaattgcctatgccaacaggaataggtttt
gtatataattaagtaatttctcctggtgttatggccagtaactttagctgtttgtgctgtgctgtttacagaataaattggat
caccggtggaattgctatcgcaatggctgtctgttaggctgtatgtggtcagctacttcattgcttcttcagactgtttgcgcg
tacgcgttccatgtggtcattcaatccagaaactaacattcttctcaacgtgccactccatggcactattctgaccagaccgc
ttctagaaagtgaactcgaatcggagctgtgatccttcgtggacatcttcgtattgctggacaccatctaggacgctgtgac
atcaaggacctgcctaaagaaatcactgttgctacatcacgaacgcttcttattacaaattgggagcttcgcagcgtgtag
caggtgactcaggtttgctgcatacagtcgctacaggattggcaactataaattaaacacagaccattccagtagcagtg
acaatattgcttgcgtgtacagtaagtgaacagatgttcatctcgttgacttccaggttactatagcagagatattactaat
tattatgaggacttttaaagttccatttgaatcttgattacatcataaacctcataattaaaaattatctaagtcactaactga
gaataaatattctcaattagatgaagagcaaccaatggagattgattaaacgaacatgaaaattattcttttctggcactga
taacactcgtactgtgagctttatcactaccaagagtggttagaggtaacaacagtacttttaaagaaccttgcttctctg
gaacatacagagggaattcaccatttcacctctagctgataacaaattgcactgactgtcttagcactcaattgctttgtct
tgtcctgacggcgtaaaacacgtctatcagttacgtgccagatcagtttcacctaactgttcatcagacaagaggaagttc
aagaactttactctccaattttctattgttgcggaatagtggttataacactttgcttcacactcaaaagaaagacagaatg
attgaacttcattaattgacttctattgtgcttttagccttctgctattcctgttttaattatgcttattatcttttggttctactgaa
ctgcaagatcataatgaaactgtcacgcctaaacgaacatgaaatttctgttttcttaggaatcatcacaactgtagctgc
attcaccaagaatgtagttacagtcagtactcaacatcaaccatattagttgatgaccggtgcctattcacttctattcta
aatggtatattagtagtaggagctagaaaatcagcaccttaattgaattgtgcgtggatgaggctggttctaaatcaccatt
cagtacatcgatatcggttaattatacagtttctgtttacctttacaattaattgccaggaacctaaattgggtagcttctgtagtg
cgttgctcgttctatgaagacttttagagtatcatgacgttcgtgttttagatttcatctaaacgaacaaactaaaatgtctg
ataatggaccccaaaatcagcgaaatgcaccccgcatcgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaa
tggaagacgcagtggggcgcatcaaaacaacgtcgccccaagggttacccaataactgcgttctggttcaccgct
ctcactcaacatggcaaggaagaccttaaatccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtcagatg
accaaattggctactaccgaagagctaccagacgaattcgtggtggtgacggtaaaatgaaagatctcagtcgaagatg
gtatttctactacctaggaactgggcccagaagctggacttccctatggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaac
tgaggagccttgaatacaccaaaaagatcacattggcaccgcgaatcctgctaacaatgctgcaatcgtgctacaacttc
ctcaaggaacaacattgccaaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcgaagccttctcgttctcctc
acgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtaggggaacttctcctgctagaatggctggcaatggc
ggtgatgctgcttctgtctgtgctgtgacagattgaaccagcttgagagcaaaatgtctggtaaaggccaacaaca

caaggccaaactgtcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcaaaaacgtactgccactaaagcat
acaatgtaacacaagctttcggcagacgtggtccagaacaaacccaaggaaatgtggggaccaggaactaatcaga
caaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcacaatttgccccagcgcttcagcgcttctcggaatgtcgcgcat
ggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggtgacctacacaggtgccatcaaattggatgacaaagatccaaattca
aagatcaagtcattttgctgaataagcatattgacgcatacaaaacattcccaccaacagagcctaaaaaggacaaaa
agaagaaggctgatgaaactcaagccttaccgagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttctctgctgcag
atgttgatgatttccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaaactcatgcagaccaca
caaggcagatgggctatataaacgtttccgtttccgtttacgatatagtctactctgtgcagaatgaattctcgtaactac
atagcacaagtagatgtagttaactttaatctcacatagcaatctttaatcagtggtgaacattagggaggacttgaaagag
ccaccacattttcaccgaggccacgcggagtagcatcagtgtagtgtaacaatgctagggagagctgcctatatgga
agagccctaattgtgtaaaattaatttagtagtgctatccccatgtgatttaatagcttcttaggagaatgacaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

SEQ ID NO: 2

Poliproteína orf1ab del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo del aislado
Wuhan-Hu-1 (GenBank: QHD43415)

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEV LSEARQHLKDGCGLVEVE
KGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLPVPHVGEIP
VAYRKVLLRKNNGK GAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQENWNTKHSSGVTR
ELMRELNGGAYTRYVDN NFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVY
CCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFP LNSIIKTIQPRVE
KKKLDGFMGRIRSVYPV ASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCG
TENLTKEGATTCGYLPQ NAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRT
IAFGGCVFSYVGCHNK CAYWVPRASANIGCNHTGVVGESEGLNDNLLEILQKEKVNI
NIVGDFKLNEEIAILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESC GNFKVTKGKAKKGAW
NIGEQKSILSPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSLRLID
AMMFTSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWL TNIFGTVYEKLPVLDWLEEKFKEGVE
FLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTF FKL VNKFLALCADSIIIGGAKLK
ALNLGETFVTHSKGLYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEIFLEGETLPTEVLTEEVVLKTG
DLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLM LLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGA
PTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADA
VIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDC
EEEEFEPSTQY EYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTGQQ
DGSEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNADIVEEAKK
VKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSG

HNLA KHCLHVVGPNV NK GEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCV
DTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQR
KQDDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIV
GDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTPGQGLNGYTVEEAKTV
LKKCKSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQRK
YKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAAR
YMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQ
LGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQ
VVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTD
PSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLT SIKWADN NCYLATALLTLQQIELKFNPPALQD
AYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKT
CGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSEYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYL VQQESPFVMMSAP
PAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDV FYK
ENSYTTTIKPV TYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPYNASFDNF
KFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFPPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLH
KPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACEDL
KPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNS
SLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIAN YAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNR
VCTNYMPYFFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVK SVGKFCLEASFNYLKSPN
FSKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLM SNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCT
GSIPCSVCLSGLDSDTYP SLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLA
AIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVWKS YVHVVDG
CNSSTCMMC YKRN RATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFKLHNWNCVNCDTF
CAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHS
LSHFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLMCQPILLDQAL
VSDVGDSA EVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLVATAEAE LAKNVSLDNVLSTFI
SAARQGFVDS DVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGA
CIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKNNLPFKLTCATTRQ
VVNVVTTKIALKGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFVA AIFYLITPVHVMSKHTDFSSEIIGYK
AIDGGVTRDIASDTCFANKHADFDTWFSQRGGSY TNDKACPLIAAVITREVG FVVPG
LPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTD FATSACVLAAECTIFKDASGK
PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYV LMDGSIIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRH
GTCERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQIPIGALDIS
ASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHV VAFNTLLFLMSFTVLCLTPVYSFLPGV
YSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIAIICISTKH FYWFFSNY LKRRV

VFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDT
TSYREAACCHLAKALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGCM
VQVTCGTTTTLNLWLDDVVYCPRHVICTSEDMNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQ
LRVIGHSMQNCVLKLKVDATANPKTPKYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMR
PNFTIKGSFLNGSCGSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDR
QTAQAAGTDTTITVNLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDH
VDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGV
FQSAVKRTIKGTHHWLLLTLTSLLVLVQSTQWSLFFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAM
MFVKHKHAFCLCLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCV
MYASAVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALIISVTS
NYSGVTTVMFLARGIVFMCVEYCPITFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLN
RYFRLTLGVYDYLVSQTQEFYRMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQS
KMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMSVLLSVL
LSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVV
LKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQT
MLFTMLRKLNDALNNIINNARDGCVPLNIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFTY
ASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSVAVKLQNNELSPVALR
QMSCAAGTTQTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYT
ELEPPCRFVTDTPKGPVKYLYFIKGLNNLNRMVLSLAATVRLQAGNATEVPANST
VLSFCAFAVDAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFG
GASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKG
YGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKVA
GFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDF
FKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNK
KDWDYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGIVGVLTLDNQDLNGN
WYDFGDFIQTPGSGVPVVDSSYLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYD
FTEERLKLFDYFYKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLFSVFPPTSFGPLVRK
IFVDGVPFVSTGYHFRELGVVHNQDVNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLD
KRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGN
AAISDYDYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFP
FNKWGKARLYYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPITITQMNLKYAISAKNRARTVAGVSIC
STMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVWIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDY
PKCDRAMPNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANCAQVLSEMMVCGGSLYV
KPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYR
NRDVDTDVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQNN

VFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPDP SRILGAGCFVDDIV
KTDGTLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFLYLQYIRKLHDEL TGHMLDMYSVML
TNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCNSQTS LRCGACIRRPFLCCKCCY
DHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPPISFPLCANGQ
VFGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKL
SYGIATVREVLSRELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGD
YGDVAVYRGTTTTYKLVNGDYFVLTSHTVMPLSAPTLPQEHYVRITGLYPTLNISDEFS
SNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLALYYPSARIVYTACSHA AVDALCEK
ALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVFDEISMAT
NYDLSVVNARLRAKHVYIGDPAQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFL
GTCRRCPAEIVDTV SALVYDNKLKAHKDKSAQCCKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVV
REFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYVIFTQTTETAH
SCNVNRFNVAITRAKV GILCIMS DRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENV TGLFKDCS
KVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGIPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYP
NMFITREEAIRHVRAWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTP
NNTDFSRSVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRIVQMLSDTLKNLSDRVVFVLW
AHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLCDRRATCFSTASDTYACWHHSIGFDYVYNPFMIDV
QQWGFTGNLQSNHDLYCQVHGNAHVASCDAIMTRCLAVHECFVKRVDWTIEYPIIGD
ELKINAA CRKVQH MVVKAALLADKFPVLHDIGNPKAIKCV PQADVEWKFYDAQPCSDK
AYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLNLPGCDG
GSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSPCESHGKQVVS DIDYVPLKSATCI
TRCNLGGAVCRHHANEYRLYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLE
NVAFNVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVYTKVDGVDVELFENKTTLPVNVAFELWAK
RNIKPVPEVKILNNLGV DIAANTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDI AKKPTETICAPLTV
FFDGRVDGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQASLNGVTLIGEAVKTQFN Y
YKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMDEFIER YKLEGYAFEHIV
YGDFSHSQLGGLHLLIGLAKRFKESPFELED FIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVCSVI
DLLLDDFVEIISQDLSVVSKVVKTIDYTEISFMLWCKDGHVETFPKLQSSQAWQPG
VAMPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNM
RVIHFGAGSDKG VAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSDLNDFVSDADSTLIGDCATVHTANK
WDLIISDMYDPKTKNVT KENDSKEGFFTYICGFIQQKLALGGSVAIKITEHSWNADLYK
LMGHFAWWTAFVTNVNASSSEAF LIGCN YLGKPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQL
SSYSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKEGQINDMILSLLSKGRLLIRENNRVVISDVLVNN

SEQ ID NO: 3

Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 glicoproteína de superficie (GenBank: QHD43416)

mfvflvllplvssqcvnltrtqlppaytnsftrgvypdkvrssvlhstqdlflpffsnvtwfhaihvsngtngtkrfdnpvlpfnd
gvfasteksnirgwifgtldsktqslivnnatnvvikvcefcndpflgvvyhknnkswmesefrvyssannctfeyvs
qpflmdlegkqgnfknrefvfknidgyfkiyskhttpinlvrdlpqgfsaleplvdlpiginitrftllalhrsyltpgdsssgwta
gaaayyvgyqlprtflkynengtitdavidcaldpsetkctksftvekgiyqtsnfrvqptesivrfpnitnlcpfgevfnatrfa
svyawnrkrisncvadysvlynsasfstfkygvsptklndlcftnvadsvirgdevrqiapggtgkiadynyklpddftg
cviawnsnnldskvggnynylyrlfrksnlkpferdisteiyqagstpcngvegfnicyfplqsygfqptngvgypyrvvls
fellhapatvcgpkkstnlvknkcvnfnfngltgtgvltenskkflpfqgfrdiadttavrdpqtileiditpcsfggvsvitpgt
ntsnqvavlyqdvncetevpvaihadqltptwrvystgsnvfqtragcligaehvnnsyecdipigagicasyqtqtnsprra
rsvasqsiiaytmslgaensvaysnnsiaiptnftisvtteilpvsmtktsvdctmyicgdstecsnllqygsfctqlnraltgia
veqdkntqevfaqvqkiyktppikdfggfnfsqilpdpkskpskrsfiedllfnkvtladagfikqygdclgdiardlicaqkfn
gltlvpllltdemiaqysallagtitsgwtfgagaalqipfamqmayrfngigvtqnvlyenqklianqfnsaigkiqdsst
asalgklqdvvnqnaqalntlvkqlssnfgaissvlnldilsrldkveaevqidrlitgrlqslqtyvtqqliraaeirasanaatk
msecvlgqskrvdfcgkgyhlmsfpqsaphgvvflhvtvypaqeknfttapaichdgkahfpregvfvsnghwfvtrn
fyepqiittdnfsvsgncdvigivnntvydplqpeldsfkeeldkyfknhtspdvdlgdisginasvvniqueidrlnevaknl
neslidlqelgkyeqyikwpwyiwlgiagliaivmvtimlccmtscscclkgccscgscckfdeedsepvlkgvklhyt

SEQ ID NO: 4

CpG 1018

TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA

SEQ ID NO: 5

Péptido KLK

KLKLLLLLLKLK

SEQ ID NO: 6

Oligo-d(IC)₁₃ (ODN1a)

ICICICICICICICICICICIC

SEQ ID NO: 7

CpG 1826

TCCATGACGTTCTGACGTT

SEQ ID NO: 8

CpG 7909

TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT

SEQ ID NO: 9

>hCoV-19/Italy/INMI1-is/2020|EPI_ISL_410545|2020-01-29 (Accesso No: MT066156)

ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGA
TCTGTTCTCTAAACGAACTTTAAAATCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTA
GTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTCGTTGACAGGACACGAGTA
ACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCAT
CAGCACATCTAGGTTTCGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGT
CCCTGGTTTCAACGAGAAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTT
GCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGG
CACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTT
TTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTCCGATGCTCGAACTGC
ACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTTCAGTAC
GGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAG
TGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCA
TAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGAT
CCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCG
TGAACCTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTGCATAACAAC
TTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTG
CTGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGG
GGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTT
CTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAATTT
GACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCCATAATCAAG
ACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTTCG
ATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTTCAACTC
TCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAA
GCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTG
TGGTTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTC
AGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAA
CCATTCTTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTCTTAT
GTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAG
GTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACAACCTT

CTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAAACTT
AATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTG
GAAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGG
TAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAAC
AGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTA
CGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAAACTGCTCAAAATTCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTG
ATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACA
TTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACT
GTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGG
TGTAAGATTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTT
GTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCTAAGGAAATTAAGGAGAGTGT
TCAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCAT
TATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACT
CAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCAT
GCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAG
AAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAACTGGTGATTTACAACCATTAGAACAA
CCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGG
GCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATA
TGATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACT
TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTT
TGAAGTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAG
TTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCAT
AAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACCCACTGGGCATTGATTTAGATG
AGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCT
TCACATATGTATTGTTCTTTCTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTG
TGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATT
ACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAA
GAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAG
ACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACACTACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCT
CAATTAGAGATGGAAGTTACACCAGTTGTTGAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAG
TGGTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGA
AGCTAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAAC
ATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGT
TGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTG

TTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTCTGGCCCAAATGTT
AACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTTAATCAGCAC
GAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACAT
TCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
AAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGA
AAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTG
TTGAAGAAGTTACAACAACTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTA
CTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTTAGTGAC
ATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAA
GAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC
CCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAA
TTCTTGGAAGTGTTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACA
CGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCACTATACAGCG
TAAATATAAGGGTATTAAAATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTT
ACTTTTACACCAGTAAAACAAGTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAA
ATGAAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAA
GAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTC
ACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGA
AGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTGGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTC
TGGACAATCTACACAAGTATAGAAATTTCTTAAGAGAGGTGATAAAAGTGTAT
ATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGAC
AATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACA
GTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACA
ACAGTTTGGTCCAAGTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAA
TTCACATGAAGGTAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGA
GGCTTTTGAGTACTACCACACAAGTATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAG
CATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTA
AATGGGCAGATAACAAGTGTATCTTGCCACTGCATTGTTAACAAGTCCAACAAATA
GAGTTGAAGTTTAAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTG
GTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGT
GAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGA
TTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAACTTGTGGACAACAGCAGACAA

CCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTT
AAGAAAGGTGTTTACAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGT
ACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACTTA
AGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCAC
TATAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACA
AAGTCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTA
CACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTGTGTTGTACAGAAAT
TGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAGAGCAACC
AATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTT
TGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAA
ACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGG
TGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTAC
ATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAA
ATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTTCG
TTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAG
ATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTT
CTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGC
AAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTT
ATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAG
GTTTGAAAACCCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGAT
ACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAGTTGTTAGTACAACCTACTAAC
ATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTT
TATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAAGCATCTA
TGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTAAAGAGTGTCGGTAAATTTTGTCTAGAG
GCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAACTGATAAATATTATAATTT
GGTTTTTACTATTAAGTGTTTGCCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAG
GTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGC
TATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGT
AGTGTTTGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATA
CAAATTACCATTTTATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAG
TGTTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCA
ATCATGCAATTGTTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCTTGGCTTA
TGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGT
ACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACG
GTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTC

GAATGTACAAC TATTGTTAATGGTGT TAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGA
GGTAAAGGCTTTTGCAAAC TACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGT
GCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAA
AAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACAGTGA
AGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGA
CATTCTCTCTCTCATTTTGT TAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGT
TCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCT
GCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACT
AGATCAGGCATTAGTGCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTT CATCAACTTTTAACGTACCAATGGAAAACTCA
AAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAAT
GTCTTATCTACTTTTATTT CAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTTGATTCAGATGTAGA
AACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTAC
TGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACAC
CCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCATATTAATGCGCAGGT
AGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTC
TGAACAACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCAC
TTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTG
TGTTCCTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTT CATGTCATGTCTAA
ACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCA
CTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACA
CATGGTTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCCATTGATT
GCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCACGA
TATTACGCACAAC TAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTAGTGCAG
TTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACAT
CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCA
GTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTA
CGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACAC
CTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAAC TTTTGATTCTGAGTACTGTAGGC
ACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGT TTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATG
GGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATG
CTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGG
ACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTT
GCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGC

CTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCACTGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTAC
TCATTCTTACCTGGTGTTTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTA
ATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTAC
CTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTTCCACAAAGCATTTCTATTGGTT
CTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTTCCTTTAGTACTTT
TGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGC
GTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATA
AGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAAGTACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGT
TGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTA
CCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAA
TGGCATTCCCCTCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGAT
CTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTCGTAAGT
CTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGTTATTGGACAT
TCTATGCAAAATTGTGTACTTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACC
TAAGTATAAGTTTGTTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAGTGTTAGCTTGTTA
CAATGGTTCACCCTCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTCACTATTA
AGGGTTCATTCCCTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGGTTTTAACATAGATTATGACT
GTGTCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGC
ACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTTGACAGGCAAACAGCACAAGC
AGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTG
TTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTTAATGACTTTA
ACCTTGTTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCATGTTGACATA
CTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATT
AAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTAT
TAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC
AAAGTGCAAGTAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATT
TTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTNT
ATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAA
TGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTTG
CCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATT
ATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTG
TGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGT
ATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTAT
AAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATC

TCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTTTGGCCAGAGG
TATTGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTT
CAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGTACTTGTTACTTTGGC
CTCTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTATGATTACTTA
GTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGGACTACTCCCACCCAAGAA
TAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAAATTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTT
GTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTA
GTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGC
TCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTT
TGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACA
TAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGC
CTCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTT
ATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAG
TCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTT
GGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAG
GACAAGAGGGGCAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAG
AAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTG
TTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAAACTAATGGTTGTCATACCA
GACTATAACACATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCA
TTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGA
AATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAG
GGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGAC
AGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTA
GCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTT
ACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATA
CAGAACTGGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCCTAAAGT
GAAGTATTTATACTTTATTAAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGG
TAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCC
AATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAA
GATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTAC
ACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAA
GAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCC
AAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTG
TGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTA
TGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTC

AGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTA
CACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTA
CAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCA
AGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACA
CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAG
CTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACAT
ATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAG
GCATTTTGATGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTCACATACAATTG
TTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGA
TATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTAAAAA
CAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTA
GATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTCATACAAACCAC
GCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATATT
AACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGC
CTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTAAAACTC
TTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTTAACTGT
TTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAATGTTTTATTCTCTACAGTG
TTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTTC
ATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGG
ATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTG
ACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGC
TTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACGTCAAACCCGGTAAT
TTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAG
TTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCG
ATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACTACTAT
TTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATG
CTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAAT
GGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTT
TTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTAT
GCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTA
CTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGA
GGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTT
AAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTA
AATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTTCTTGCT
CGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGA

GTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAAC
CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAAC
ATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAA
AATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATA
GAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAA
CATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTAT
GCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACCTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAA
AACAAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGG
ACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGT
GTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCGGCTGTTTTGTAGAT
GATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTAT
AGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCAATT
GTACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACA
TGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTT
ATGAGGCTATGTACACACCGCATAACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCT
TTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTTAT
GTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTG
TTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTT
TACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCA
TTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGAT
AATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTA
CATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCA
AAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTG
CTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACT
TAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACATAAAAACAGTAAAGTACAAAT
AGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGT
ACAACAACCTACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTA
ATGCCATTAAGTGACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGG
CTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCA
AAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAG
AGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATAC
AGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAAATATTTGC
CTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGAGAGTGTGTTGAT
AAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTG
CCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTA

TGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCG
ACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGGCACACTAGAACC
AGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGGTCCAGACATGTTCT
CGGAACCTTGTCGGCGTTGTCCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTT
ATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTT
ATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGC
GTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTT
ACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAA
CTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACCACT
GAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAA
AGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTA
CAAGTCTTGAAATTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACA
GGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACC
TACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAACCTGAAGGTTTATGTGTTGACATAC
CTGGCATAACCTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAA
ATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTAT
AAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGA
GAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCT
AGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGT
TAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACA
AAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACA
CTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTT
GACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTG
ATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCAT
TCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGT
TTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGC
ACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGC
TTTGTTAAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAA
GATTAATGCGGCTTGTAAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAG
CAGACAAATTCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTA
CCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAG
CTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAG
ATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTG
TTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGT
GGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGC

TTTTGTTAATTTAAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCT
CATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTG
TATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACA
GATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTT
TACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTA
GAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTAAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGA
AGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGT
AGAATTGTTTGAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTTGAGCTTTGGGC
TAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGG
ACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATA
TCTACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGAT
TTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTAT
TTAGAAATGCCCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAA
CCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGC
CGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTCCAACAATTACC
TGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAAT
GGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGA
AGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTG
GTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAG
AAGATTTTATTCCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTCATAACAGATGCGCAAA
CAGGTTTATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGTG
AAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGA CTATTG
ACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAACATTTT
ACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTT
TACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAG
TGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTC
AATATTTAAACACATTAAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTG
GTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTT
GCCTACGGGTACGCTGCTTGTCGATTCAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAG
ATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTC
ATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCT
AAAGAGGGTTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGG
AGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTATAAGC
TCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCA
TCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGAT

GGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTG
TCTTCCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGTTACTGCT
GTTATGTCCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAA
GGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTT
AACAACTAAACGAACAATGTTTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCA
GTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCCTGCATACACTAATTCTTTTAC
ACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCA
GGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGTCTC
TGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTG
TTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTA
CTTTAGATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTA
TTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATT
GCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGT
AATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAATAT
ATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTTCGGCT
TTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTA
CTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGC
TGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAAAATA
TAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAG
AAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTA
ACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGT
GCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAC
AGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATC
ATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTT
TACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCG
CTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTA
CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAACTTGATTCTAAGGTTGGTGGAAT
TATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGAT
ATTTCAAACCTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTTT
TAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTA
CCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTG
TTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACT
TCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCT
TTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACA

GACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGTCAGTGTTATAA
CACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGATGTTAACTGC
ACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTA
TTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAAC
ATGTCAACAACTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGT
TATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCA
TCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACT
CTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGT
CTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAA
TGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAAACCGTGCTTTA
ACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAA
ACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTTGGTGGTTTTAATTTTTACAAATA
TTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAC
AAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGA
TATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGC
CACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGT
ACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGC
TATGCAAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGA
GAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAATTCAAGACT
CACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAATTCAAGATGTGGTCAACCAAAAT
GCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCA
AGTGTTTTAAATGATATCCTTTACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAT
TGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAAT
TAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCA
GAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCT
TATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCACTGTGACTTATG
TCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAA
GCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAAC
ACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGG
TAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC
TGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACC
AGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAA
AGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATC
TCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTA
GGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTAT

GACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAT
TTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAA
ACGAACTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGTAACTTTGAAGC
AAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATA
CCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGC
TGTTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCAC
TCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTCGAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAAACAGTTTACT
CACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCT
TTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT
TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGC
TGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAAGTCTTCAATT
GTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT
TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACA
GTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACT
GGTGTGGAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA
ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGTTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGG
AACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCT
GATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGT
TAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCAT
CCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTG
TAAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCC
TGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAA
TTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTC
CTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTA
CAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTC
TGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAAT
AAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGT
GGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGG
TCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT
GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAAGTTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGA
CATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTA
AAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCG
CAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCA
ACTATAAATTAACACAGACCATTCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGAC
AGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGAT

ATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATA
AACCTCATAATTA AAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAG
ATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATTCTTTTCTTG
GCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGG
TACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTAC
CATTTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTG
CTTTTGCTTGTCTGACGGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTT
TCACCTAAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCCAATTTTT
CTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAAGAAAGACA
GAATGATTGAACTTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATT
CCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAAGATCATAAT
GAACTTGTCACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTTAGGAATCATCACA
ACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACC
ATATGTAGTTGATGACCCGTGTCCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGT
AGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCT
AAATCACCCATTTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCTGTTTACCTTTT
ACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGGGTAGTCTTG TAGTGCGTTGTTGTTCTA
TGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTGCGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAACGAA
CAAATAAATGTCTGATAATGGACCCCAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTAC
GTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGG
GGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTG
TTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAG
AGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGA
TGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTA
ACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAAGA
TCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACTTCCTC
AAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTC
AAGCCTCTTCTCGTTCCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCA
GGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCT
GCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTG
GTAAAGGCCAACAACAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGC
TTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAG
CTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACT
AATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCA

GCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGG
AACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCA
AAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCACCA
ACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAGGCTGATGAAACTCAAGCCTTACCGC
AGAGACAGAAGAAACAGCAAACGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGAT
TTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAAAC
TCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTA
CGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAGTA
GATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGA
GGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGT
GTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAA
AATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTGATTTTAATAGCTTCTTAGGAGAAT

SEQ ID NO: 10

>Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 orf1ab poliproteína del aislado
hCoV-19/Italia/INMI1-isl/2020 (Genbank Acc. No: QIA98553)

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCLVEVE
KGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLPVPHVGEIP
VAYRKVLLRKNNGKAGGHSYGADLKSFDLDELGTDPYEDFQENWNTKHSSGVTR
ELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVY
CCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFLNSIIKTIQPRVE
KKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCG
TENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRT
IAFGGCVFSYVGCHNKCA YWVPRASANIGCNHTGVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNI
NIVGDFKLNEEIAILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESC GNFKVTKGKAKKGAW
NIGEQKSILSPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSLRLID
AMMFTSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLPVLDWLEEKFKEGVE
FLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFKLVNKFALCADSIIIGGAKLK
ALNLGETFVTHSKGLYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEIFLEGETLPTEVLTEEVVLKTG
DLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGA
PTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADA
VIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDC
EEEEFEPSTQY EYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTGQQ
DGSEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLT DNVIKNADIVEEAKK
VKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSG

HNLA KHCLHVVGPNV NK GEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCV
DTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQR
KQDDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIV
GDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTPGQGLNGYTVEEAKTV
LKKCKSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQRK
YKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAAR
YMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQ
LGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQ
VVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTD
PSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLT SIKWADN NCYLATALLTLQQIELKFNPPALQD
AYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKT
CGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSEYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYL VQQESPFVMMSAP
PAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDV FYK
ENSYTTTIKPV TYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPYNASFDNF
KFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFPPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLH
KPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACEDL
KPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNS
SLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNR
VCTNYMPYFFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVK SVGKFCLEASFNYLKSPN
FSKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLM SNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCT
GSIPCSVCLSGLDSDTYP SLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLA
AIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVWKS YVHVVDG
CNSSTCMMC YKRN RATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFKLHNWNCVNCDTF
CAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHS
LSHFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLMCQPILLDQAL
VSDVGDSA EVAVKMF DAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLVATAEAE LAKNVSLDNVLSTFI
SAARQGFVDS DVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGA
CIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKNNLPFKLTCATTRQ
VVNVVTTKIALKGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFVA AIFYLITPVHVM SKHTDFSSEIIGYK
AIDGGVTRDIASDTCFANKHADFDTWFSQRGGSY TNDKACPLIAAVITREVG FVVPG
LPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTD FATSACVLAAECTIFKDASGK
PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYV LMDGSIIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRH
GTCERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQIGALDIS
ASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVA FNTLLFLMSFTVLCLTPVYSFLPGV
YSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIAIICISTKH FYWFFSNY LKRRV

VFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDT
TSYREAACCHLAKALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGCM
VQVTCGTTTTLNGWLDDVVYCPRHVICTSEDMNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQ
LRVIGHSMQNCVLKLVDTANPKTPKYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMR
PNFTIKGSFLNGSCGSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDR
QTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDH
VDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGV
FQSAVKRTIKGTHHWLLLTLTSLVLVQSTQWSLFFFXYENAFLPFAMGIIAMSAFAM
MFVKHKHAFCLCLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCV
MYASAVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALIISVTS
NYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPFIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLN
RYFRLTLGVYDYLVSQTQEFMYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQS
KMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMSVLLSVL
LSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVV
LKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQT
MLFTMLRKLNDALNNIINNARDGCVPLNIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFTY
ASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSVAVKLQNNELSPVALR
QMSCAAGTTQTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYT
ELEPPCRFVTDTPKGPVKYLYFIKGLNNLNRMVLSLAATVRLQAGNATEVPANST
VLSFCAFAVDAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFG
GASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKG
YGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKVA
GFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDF
FKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNK
KDWDYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGIVGVLTLDNQDLNGN
WYDFGDFIQTPGSGVPVVDSSYLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYD
FTEERLKLFDYFYKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLFSVFPPTSFGPLVRK
IFVDGVPFVSTGYHFRELGVVHNQDVNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLD
KRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGN
AAISDYDYRYNLPTMCDIRQLLFVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFP
FNKWGKARLYYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPITITQMNLKYAISAKNRARTVAGVSIC
STMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVWIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDY
PKCDRAMPNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANCAQVLSEMMCGGSLYV
KPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYR
NRDVDTDVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQNN

VFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIV
KTDGTLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFLYLQYIRKLHDELTHGMLDMYSVML
TNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCNSQTSLRGACIRRPFLCCKCCY
DHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPPISFPLCANGQ
VFGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKL
SYGIATVREVLSRELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGD
YGDAVVYRGTTTTYKLVNGDYFVLTSHTVMPLSAPTLPQEHYVRITGLYPTLNISDEFS
SNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAMDALCEK
ALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVFDEISMAT
NYDLSVVNARLRAKHVYIGDPAQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFL
GTCRRCPAEIVDTVSAALVYDNKLKAHKDKSAQCCKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVV
REFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSQSGSEYDYVIFTQTTETAH
SCNVNRFNVAITRAKVILCIMSDDRDLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTLGLFKDCS
KVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYP
NMFITREEAIRHVRAWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTP
NNTDFSRSVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRIVQMLSDTLKNLSDRVFVLW
AHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLCDRRATCFSTASDTYACWHHSIGFDYVYNPFMIDV
QQWGFTGNLQSNHDLYCQVHGNAHVASCDAIMTRCLAVHECFVKRVDWTIEYPIIGD
ELKINAAACRKVQHMMVKAALLADKFPVLHDIGNPKAIKCVQADVEWKFYDAQPCSDK
AYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLNLPGCDG
GSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSPCESHGKQVVSIDIDYVPLKSATCI
TRCNLGGAVCRHHANEYRLYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLE
NVAFNVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVYTKVDGVDVELFENKTTLPVNVAFELWAK
RNIKPVPEVKILNNLGVDAANTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIKKPTETICAPLTV
FFDGRVDGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQASLNGVTLIGEAVKTQFNY
YKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIV
YGDFSHSQLGGLHLLIGLAKRFKESPFELEDIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVCSVI
DLLLDDFVEIISQDLSVSVSKVVKTIDYTEISFMLWCKDGHVETFPKLQSSQAWQPG
VAMPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGIMMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNM
RVIHFGAGSDKGAVPGTAVLRQWLPTGTLVDSDLNDFVSDADSTLIGDCATVHTANK
WDLIISDMYDPKTKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQKLALGGSVAIKITEHSWNADLYK
LMGHFAWWTAFVTNVNASSSEAFILGCNYLGKPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQL
SSYSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKE

SEQ ID NO: 11

>Proteína\S_2019-nCoV/Italy-INMI1 (Sprotein_hCoV19ItalyINMI1isl2020)(Genbank
Acc. No: QIA98554)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSL
LIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP
FLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGIN
ITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCA
LDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY
AWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR
QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKPFR
DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATV
CGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT
LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAELVNNSECDIPGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYTMSL
GAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSF
CTQLNRLTGLAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI
EDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPPLTDEMIAQYTSALL
AGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD
SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDR
LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFP
QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFVSNGTHWFTVQRNFY
EPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVT
IMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO: 12

>hCoV-19/Francia/IDF0372-isl/2020|EPI_ISL_410720|2020-01-23

ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTA
TCTGTTCTCTAAACGAACCTTTAAAATCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTA
GTGCACTCACGCAGTATAATTAATACTAATTACTGTCTGACAGGACACGAGTA
ACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCAT
CAGCACATCTAGGTTTCGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGT
CCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTT
GCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGG

CACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTT
TTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTTCGGATGCTCGAACTGC
ACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTTCAGTAC
GGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAG
TGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCA
TAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGAT
CCTTATGAAGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCG
TGAACATCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTGATAACAAC
TTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTG
CTGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAAGTGGACTTTATTGACACTAAGAGG
GGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTT
CTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAATTAAATTGGCAAAGAAATTT
GACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCCATAATCAAG
ACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTTCG
ATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTTCAACTC
TCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAA
GCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTG
TGGTTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTC
AGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAA
CCATTCTTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTCTTAT
GTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAG
GTTGTAACCATAACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACAACCTT
CTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAACTT
AATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTG
GAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGG
TAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAAC
AGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTA
CGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGCTCAAAATTCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTG
ATGCTATGATGTTTCACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACA
TTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACT
GTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGG
TGTAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTT
GTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGT
TCAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCAT

TATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACT
CAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCAT
GCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAG
AAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAAGTGGTGATTTACAACCATTAGAACAA
CCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGG
GCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATA
TGATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACT
TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTT
TGAAGTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAG
TTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCAT
AAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATG
AGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCT
TCACATATGTATTGTTCTTTCTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTG
TGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATT
ACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAA
GAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAG
ACGGCAGTGAGGACAATCAGACAATACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCT
CAATTAGAGATGGAAGTTACACCAGTTGTTTCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAG
TGTTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGACATTGTGGAAGA
AGCTAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAAC
ATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAAATGCCATGCAAGT
TGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTG
TTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGCCCAAATGTT
AACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCAC
GAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACAT
TCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
AAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTGGAATGAAGAGTGAAAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGA
AAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTG
TTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTA
CTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTTAGTGAC
ATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAA
GAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC
CCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA

AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAA
TTCTTGGAAGTGTCTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACA
CGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCG
TAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTT
ACTTTTACACCAGTAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAA
ATGAAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAA
GAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTC
ACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGA
AGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTC
TGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAGAGAGGTGATAAAGTGTAT
ATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGAC
AATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACA
GTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACA
ACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAA
TTCACATGAAGGTAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGA
GGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAG
CATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTA
AATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACAACCTCCAACAAATA
GAGTTGAAGTTTAAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTG
GTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGT
GAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTTCAACATGCCAATTTAGA
TTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAACTTGTGGACAACAGCAGACAA
CCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTT
AAGAAAGGTGTTTACAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGT
ACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACTTA
AGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCAC
TATAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACA
AAGTCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTA
CACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAAT
TGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAGAGCAACC
AATTGATCTTGTACCAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTT
TGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAA
ACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGTATGTGG
TGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTAC
ATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAA

ATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCG
TTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAG
ATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTT
CTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGC
AAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTT
ATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAG
GTTTGA AACCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGAT
ACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAGTTGTTAGTACA ACTACTAAC
ATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTT
TATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAAGCATCTA
TGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCGGTAAATTTTGTCTAGAG
GCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTCTAACTGATAAATATTATAATTT
GGTTTTTACTATTAAGTGGTTGCCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAG
GTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGC
TATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGT
AGTGTTTGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATA
CAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAG
TGTTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCA
ATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCTTGGCTTA
TGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGT
ACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACG
GTTGTAATTCATCAACTTGATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTC
GAATGTACA ACTATTGTTAATGGTGTTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGA
GGTAAAGGCTTTTGCAA ACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGT
GCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAA
AAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACAGTGA
AGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGA
CATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGT
TCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCT
GCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACT
AGATCAGGCATTAGTGCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTTAACTACCAATGGAAAACTCA
AAACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAAT
GTCTTATCTACTTTTATTTACAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTTGATTCAGATGTAGA
AACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTAC

TGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACAC
CCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCATATTAATGCGCAGGT
AGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTC
TGAACAACACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCAC
TTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTG
TGTTCCTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTCATGTCATGTCTAA
ACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCA
CTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACA
CATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCCATTGATT
GCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCACGA
TATTACGCACAACATAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTAGTGAG
TTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACAT
CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCA
GTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTA
CGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACAC
CTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGC
ACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATG
GGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATG
CTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGG
ACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTT
GCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGC
CTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCCTGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTAC
TCATTCTTACCTGGTGTTTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTA
ATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTAC
CTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTTCTATTGGTT
CTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTTCCTTTAGTACTTT
TGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGC
GTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATA
AGTACAAGTATTTTAGTGAGCAATGGATACAACCTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGT
TGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTA
CCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAA
TGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGAT
CTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTCGTAAGT

CTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACAT
TCTATGCAAAATTGTGTACTTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACC
TAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAGTGTTAGCTTGTTA
CAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATTA
AGGGTTCATTCCCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGGTTTTAACATAGATTATGACT
GTGTCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGC
ACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGC
AGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTG
TTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTTAATGACTTTA
ACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCATGTTGACATA
CTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATT
AAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTAT
TAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC
AAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATT
TTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGT
ATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAA
TGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTTTTGTTACCTTCTCTTG
CCACTGTAGCTTATTTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATT
ATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTG
TGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGT
ATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTAT
AAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATC
TCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTTGGCCAGAGG
TATTGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTT
CAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGTA CTTGTTACTTTGGC
CTCTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTATGATTACTTA
GTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCCAAGAA
TAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAAATTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTT
GTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTA
GTCTTACTCTCAGTTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGC
TCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTT
TGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACA
TAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGC
CTCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTT
ATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAG

TCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTT
GGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAG
GACAAGAGGGGCAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAG
AAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTG
TTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAAACTAATGGTTGTCATACCA
GACTATAACACATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCA
TTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGA
AATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAG
GGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGAC
AGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTA
GCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTT
ACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCTAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATA
CAGAACTGGAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCCTAAAGT
GAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGG
TAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCC
AATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGCTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAA
GATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTAC
ACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAA
GAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCC
AAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTG
TGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTA
TGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTC
AGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTA
CACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTA
CAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCA
AGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACA
CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAG
CTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACAT
ATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAG
GCATTTTGTATGAAGGTAATTGTGACACATTAAAAGAAATACTTGTCACATACAATTG
TTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGA
TATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTAAAAA
CAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTA
GATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTCATACAAACCAC
GCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCAATTGTTAATGCCTATATT

AACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGC
CTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAACTC
TTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTAACTGT
TTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACTTTAATGTTTTATTCTCTACAGTG
TTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTTC
ATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGG
ATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTG
ACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGC
TTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAAGTGTCAAACCCGGTAAT
TTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAG
TTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCG
ATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTAT
TTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATG
CTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAAT
GGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTT
TTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTAT
GCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTA
CTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGA
GGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTT
AAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTA
AATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTTCTTGCT
CGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGA
GTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAAC
CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTAAC
ATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAA
AATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATA
GAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAA
CATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTAT
GCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAA
AACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGG
ACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGT
GTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGAT
GATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTAT
AGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTT
GTACTIONACAATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACA

TGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTT
ATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCT
TTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTTAT
GTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTG
TTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTT
TACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCA
TTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGAT
AATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTA
CATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCA
AAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTG
CTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACT
TAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAATAAAAACAGTAAAGTACAAAT
AGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGT
ACAACAACCTACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTA
ATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGG
CTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCA
AAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAG
AGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATAC
AGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAATATTTGC
CTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGCTAGAGTGTGTTTAT
AAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTG
CCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTA
TGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCG
ACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACC
AGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGGTCCAGACATGTTCTT
CGGAACCTTGTCGGCGTTGTCCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTT
ATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTT
ATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGC
GTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTT
ACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAA
CTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACCACT
GAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAA
AGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTA
CAAGTCTTGAAATTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACA
GGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACC

TACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAACTGAAGGTTTATGTGTTGACATAC
CTGGCATACCTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAA
ATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTAT
AAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTGCGAGGGGTGTCATGCTACTAGA
GAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCT
AGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGT
TAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACA
AAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACA
CTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTT
GACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTG
ATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCAT
TCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGT
TTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGC
ACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGC
TTTGTTAAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAA
GATTAATGCGGCTTGTAAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAG
CAGACAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTA
CCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAG
CTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAG
ATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTG
TTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGT
GGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGC
TTTTGTTAATTTAAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCT
CATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTG
TATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACA
GATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTT
TACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTA
GAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGA
AGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTTGATGT
AGAATTGTTTGAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTTGAGCTTTGGGC
TAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGG
ACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATA
TCTACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGAT
TTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTGTGTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTAT
TTAGAAATGCCCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAA

CCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGC
CGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTGCCAACAAATTACC
TGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAAT
GGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGA
AGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTG
GTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAG
AAGATTTTATTCCTATGGACAGTACAGTTAAAACTATTTCATAACAGATGCGCAAA
CAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGTG
AAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGAATTTG
ACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAACATTTT
ACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTT
TACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAG
TGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTC
AATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTG
GTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTT
GCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTGAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAG
ATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTC
ATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCT
AAAGAGGGTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGG
AGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTATAAGC
TCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCA
TCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGAT
GGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTG
TCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCT
GTTATGTCTTTAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAA
GGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGT
AACAACTAAACGAACAATGTTTGTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCA
GTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCCTGCATACACTAATCTTTTAC
ACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCAAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCA
GGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGTCTC
TGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTG
TTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTA
CTTTAGATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTA
TTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAAATGATCCATTTTGGGTGTTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATT

GCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGT
AATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATAT
ATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCT
TTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTTA
CTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGC
TGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAAAATA
TAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAG
AAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTA
ACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAAACCTTGT
GCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAC
AGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTTTCCTATATAATTCCGCATC
ATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTT
TACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCG
CTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTA
CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAAT
TATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGAT
ATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTGGAAGGTTT
TAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGTTA
CCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTG
TTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACT
TCAATGGTTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCT
TTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACA
GACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGAGTGTTATAA
CACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGATGTAACTGC
ACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTA
TTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAAC
ATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGT
TATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCA
TCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACT
CTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGT
CTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAA
TGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTA
ACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAA
ACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTCACAAATA
TTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAC

AAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGA
TATTGCTGCTAGAGACCTCATTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGC
CACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACTTCTGCACTGTTAGCGGGT
ACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTC
TATGCAAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGA
GAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAAATTCAAGACT
CACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACCTTCAAGATGTGGTCAACCAAAAT
GCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCA
AGTGTTTTAAATGATATCCTTTACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAT
TGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAAT
TAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCA
GAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCT
TATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATG
TCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAA
GCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAC
ACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGG
TAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC
TGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACC
AGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAA
AGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATC
TCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTA
GGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTAT
GACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAT
TTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAA
ACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACCTGTAACCTTTGAAGC
AAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATA
CCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCCGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGC
TGTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCAC
TCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAACAGTTTACT
CACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCT
TTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT
TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGC
TGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTTCTTCAATT
GTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT
TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACA

GTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACT
GGTGTGGAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA
ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGTTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGG
AACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCT
GATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGCTTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGT
TAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCAT
CCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTG
TAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCC
TGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAA
TTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTC
CTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTA
CAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTC
TGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAAT
AAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGCTTGCTAGGCTTGATGT
GGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGG
TCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT
GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGA
CATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTA
AAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCG
CAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCA
ACTATAAATTAAACACAGACCATTCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGCTAC
AGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGAT
ATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATA
AACCTCATAATTAAAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAG
ATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATTCTTTTCTTG
GCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGG
TACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCAC
CATTTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTG
CTTTTGCTTGCTCCTGACGGCGTAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTT
TCACCTAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCCAATTTT
CTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAGAAAGACA
GAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATT
CCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAAGATCATAAT
GAACTTGTCACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTTAGGAATCATCACA
ACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACC

ATATGTAGTTGATGACCCGTGTCCTATTCACCTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGT
AGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGATGAGGCTGGTTCT
AAATCACCCATTTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCTGTTTACCTTTT
ACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGGGTAGTCTTGTAGTGCGTTGTTTCGTTCTA
TGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTTCGTGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAACGAA
CAAATAAAATGTCTGATAATGGACCCCAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTAC
GTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGG
GGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGG
TTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAG
AGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGA
TGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTA
ACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAAGA
TCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTTCCTC
AAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTC
AAGCCTCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCA
GGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGAAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCT
GCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTG
GTAAAGGCCAACAACAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGC
TTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATAACAATGTAACACAAG
CTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACT
AATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCA
GCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGG
AACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCA
AAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCACCA
ACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGC
AGAGACAGAAGAAACAGCAAACCTGTGACTCTTCTCCTGCTGCAGATTTGGATGAT
TTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAAAC
TCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTA
CGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAGTA
GATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGA
GGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGT
GTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAA
AATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTGATTTTAATAGCTTCTTAGGAGAATGAC
AAAA

SEQ ID NO: 13

>Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 poliproteína orf1ab del aislado hCoV-19/Francia/IDF0372-isl/2020

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTGCLVEVE
KGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLVPHVGEIP
VAYRKVLLRKNNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQENWNTKHSSGVTR
ELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVY
CCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFLNSIIKTIQPRVE
KKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCG
TENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRT
IAFGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHTGVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNI
NIVGDFKLNEEIAILASFSASTSFAFVETVKGLDYKAFKQIVESCGNFVKTKGKAKKGAW
NIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITLDGISQYSLRLID
AMMFTSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVE
FLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFKLVNKFLALCADSIIIGGAKLK
ALNLGETFVTHSKGLYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVLKTG
DLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGGA
PTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADA
VIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEEGDC
EEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQ
DGSEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTNDNVYIKNADIVEEAKK
VKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGGS CVLSG
HNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLLSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCV
DTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQR
KQDDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIV
GDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTV
LKKCKSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQRK
YKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAAR
YMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQ
LGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQ
VVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPND DTLRVEAFEYHTTD
PSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLT SIKWADNNCYLATA LLTLQQIELKFNPPALQD
AYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVCKT
CGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSEYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYL VQQESP FVMMSAP
PAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDV FYK

ENSYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPYNASFDNF
KFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFPPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLH
KPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFVCLKSEDAQGMNDLACEDL
KPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNS
SLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNR
VCTNYMPYFFTLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKSVGKFCLEASFNYLKSPN
FSKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLMNSNLGMPSTYCTGYREGYLNSTNVTIATYCT
GSIPCSVCLSGLDSDTYPSELETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLA
AIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYVWKSYPVHVVDG
CNSSTCMMCYKRNRRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCCKLHNWNCVNCDTF
CAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHS
LSHFVNLDNLRANNTKGSPLINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLMCQPILLDQAL
VSDVGDSAEEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLTTLVATAEAEAKNVSLDNVLSTFI
SAARQGFVDSVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGA
CIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQ
VVNVVTTKIALKGGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMMSKHTDFSSEIIGYK
AIDGGVTRDIASDTDCFANKHADFDTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVITREVGFFVPG
LPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTDFAVSACVLAAECTIFKDASGK
PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDGSIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRH
GTCERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDIS
ASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVAFNTLLFLMSFTVLCLTPVYSFLPGV
YSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIAIICISTKHFYWFFSNYKRRV
VFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDT
TSYREAACCHLAKALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGCM
VQVTCGTTTTNLGLWLDDVYCPRHVICTSEDMNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQ
LRVIGHSMQNCVLKLVDTANPKTPKYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMR
PNFTIKGSFLNGSCGSGVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDR
QTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDH
VDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVT
FQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLVLVQSTQWSLFFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAM
MFVKHKHAFCLCLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCV
MYASAVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALIISVTS
NYSGVVTTVMFLARGIVMCVEYCPFITGNTLQCMILVYCFLGYFCTCYFGLFCLLN
RYFRLTLGVYDYLVSSTQEFMYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQS
KMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCQVLHNDILLAKDTTEAFEKMSVLLSVL

LSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVV
LKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAHQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQT
MLFTMLRKLDNDALNNIINNARDGCVPLNIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFTY
ASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSVAVKLQNNELSPVALR
QMSCAAGTTQTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYT
ELEPPCRFVTDTPKGPVKYLYFIKGLNNLNRMVLSLAATVRLQAGNATEVPANST
VLSFCAFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFG
GASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNVCTVCGMWKG
YGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNGFAV

SEQ ID NO: 14

>Proteína\S_Human\2019-nCoV (Sprotein_hCoV19FranceIDF0372isl2020)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSL
LIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP
FLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGIN
ITRFQTLALHRSYLTGDSSTGWTAGAAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTTITDAVDCA
LDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY
AWNRRKRISNCVADYSFLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRR
IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERD
ISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVC
GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTL
EILDITPCSFGGVSIVTPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSN
VFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLG
AENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFC
TQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIE
DLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLA
GTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSL
SSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLIT
GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQS
APHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEP
QIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGI
NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIM
LCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

>hCoV-19/Austria/CeMM0360/2020|EPI_ISL_438123|2020-04-05

147

AGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTA
CGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGCTCAAAATTCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTG
ATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACA
TTACAGGTGGTGTGTTTCAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACT
GTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGG
TG TAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTT
GTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGT
TCAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCAT
TATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACT
CAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCAT
GCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAG
AAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAAGTGGTGATTTACAACCATTAGAACAA
CCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGG
GCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATA
TGATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACT
TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTT
TGAAGTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAG
TTGAAGTCCGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCAT
AAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATG
AGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCT
TCACATATGTATTGTTCTTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTG
TGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATT
ACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAA
GAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAG
ACGGCAGTGAGGACAATCAGACAATACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCT
CAATTAGAGATGGAAGTTACACCACTGTTGTTGAGTATTGAAGTGAATAGTTTTAG
TGTTTATTTAAAGTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGACATTGTGGAAGA
AGCTAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAAC
ATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGT
TGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTG
TTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGCCCAAATGTT
AACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCAC
GAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACAT
TCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT

AAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGA
AAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTG
TTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTA
CTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTTAGTGAC
ATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAA
GAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC
CCGGGTCAGGGTTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAA
TTCTTGGAAGTGTCTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACA
CGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAAGCTAAAGCCATAGTTTCACTATACAGCG
TAAATATAAGGGTATTAAAATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTT
ACTTTTACACCAGTAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAA
ATGAAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAA
GAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTC
ACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGA
AGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTGGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTC
TGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAGAGAGGTGATAAAAGTGTAT
ATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGAC
AATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACA
GTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACA
ACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAA
TTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGA
GGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAG
CATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTA
AATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACACTCCAACAAATA
GAGTTGAAGTTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTG
GTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGT
GAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTTCAACATGCCAATTTAGA
TTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAAACCTGTGGACAACAGCAGACAA
CCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTT
AAGAAAGGTGTTTACAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGT
ACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACTTA
AGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCAC

TATAAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACA
AAGTCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTA
CACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAAT
TGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAGAGCAACC
AATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTT
TGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAA
ACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGG
TGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTAC
ATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAA
ATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCG
TTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAG
ATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTT
CTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGC
AAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTT
ATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAG
GTTTGA AACCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGAT
ACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAGTTGTTAGTACAACCTACTAAC
ATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTT
TATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAAGCATCTA
TGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCCGTAAATTTTGTCTAGAG
GCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTT
GGTTTTTACTATTAAGTGTTTGCCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAG
GTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGC
TATTTGAACTCTACTAATGTCACCTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGT
AGTGTTTGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATA
CAAATTACCATTTTCTCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAG
TGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCA
ATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCTTGGCTTA
TGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTTCACTATGGTTAGAATGT
ACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACG
GTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTC
GAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGA
GGTAAAGGCTTTTGCAAACCTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGT
GCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACCTACAGTTTAA
AAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACAGTGA

AGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGA
CATTCTCTCTCATTTTTGTTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGT
TCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCT
GCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACT
AGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGCAGGAGTTGCAGTTAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTTAACGTACCAATGGAAAACTCA
AAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAAT
GTCTTATCTACTTTTATTTTACGACAGCTCGGCAAGGGTTTGTTGATTCAGATGTAGA
AACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTAC
TGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACAC
CCCGTGACCTTGGTGCTTGATTGACTGTAGTGCGCGTCATATTAATGCGCAGGT
AGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTC
TGAACAACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCAC
TTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAAGTTACACTTG
TGTTCCTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTCATGTCATGTCTAA
ACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCA
CTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACA
CATGGTTTtagccagcgtggtagttataactaatgacaaagcttgcccattgatt
gctgcagtcataacaagagaagtgggTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCACGA
TATTACGCACAATAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTAGTGAG
TTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACAT
CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCA
GTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTA
CGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACAC
CTACCTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGC
ACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATG
GGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATG
CTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGG
ACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTT
GCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGC
CTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCACTGTACTCTGTTTAACACCAGTTTAC
TCATTCTTACCTGGTGTTTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTA
ATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTAC
CTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTTCTATTGGTT

CTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTT
TGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGC
GTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATA
AGTACAAGTATTTTAGTGAGCAATGGATACAAGTACAGAGAAAGCTGCTTGT
TGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTA
CCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAA
TGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGAT
CTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTCGTAAGT
CTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACAT
TCTATGCAAAATTGTGTACTTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACC
TAAGTATAAGTTTGTTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAGTGTTAGCTTGTTA
CAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTCACTATTA
AGGGTTCATTCCCTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGGTTTTAACATAGATTATGACT
GTGTCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGC
ACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTTGACAGGCAAACAGCACAAGC
AGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTG
TTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTTAATGACTTTA
ACCTTGTTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCATGTTGACATA
CTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATT
AAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTAT
TAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC
AAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATT
TTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGT
ATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAA
TGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTTG
CCTAGTAGCTTATTTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATT
ATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTG
TGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGT
ATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTAT
AAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATC
TCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTTGGCCAGAGG
TATTGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTT
CAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTGTACTTGTTACTTTGGC
CTCTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTATGATTACTTA

GTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCCAAGAA
TAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAAATTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTT
GTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTA
GTCTTACTCTCAGTTTTTGCAACAACTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGC
TCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTT
TGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACA
TAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGC
CTCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTT
ATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAG
TCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTT
GGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAG
GACAAGAGGGGCAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAG
AAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTG
TTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGTCATACCA
GACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCA
TTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGA
AATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAG
GGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGAC
AGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTA
GCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTT
ACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATA
CAGAACTGGAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCCTAAAGT
GAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGG
TAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCC
AATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAA
GATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTAC
ACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAA
GAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCC
AAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTG
TGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTA
TGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAAGCCATGCTTCAGTC
AGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTA
CACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTA
CAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCA
AGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACA

CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAG
CTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACAT
ATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAG
GCATTTTGTATGAAGGTAATTGTGACACATTAAAAGAAATACTTGTACATACAATTG
TTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGA
TATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTAAAAA
CAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTA
GATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTCATACAAACCAC
GCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATATT
AACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGC
CTTACATTAAGTGGGATTTGTAAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACTC
TTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTAACTGT
TTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAATGTTTTATTCTCTACAGTG
TTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTTC
ATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGG
ATGTAAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTG
ACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGC
TTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACGTCAAACCCGGTAAT
TTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAG
TTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCG
ATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTAT
TTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATG
CTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAAT
GGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTT
TTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTAT
GCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTA
CTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGA
GGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTT
AAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTA
AATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTTCTTGCT
CGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGA
GTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAAC
CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAAC
ATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAA
AATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATA

GAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAA
CATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTAT
GCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAA
AACAAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGG
ACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGT
GTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGGCCGGCTGTTTTGTAGAT
GATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTAT
AGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTT
GTACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACA
TGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTT
ATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCT
TTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTTAT
GTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTG
TTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTT
TACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCA
TTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGAT
AATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTA
CATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCA
AAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTG
CTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACT
TAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAATAAAAACAGTAAAGTACAAAT
AGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGT
ACAACAACCTTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTA
ATGCCATTAAGTGACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGG
CTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCA
AAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAG
AGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATAC
AGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAAATATTTGC
CTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTTTTGAT
AAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTG
CCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTA
TGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCG
ACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGGCACACTAGAACC
AGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGGTCCAGACATGTTCCCT
CGGAACCTTGTCGGCGTTGTCCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTT

ATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTT
ATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGC
GTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTT
ACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAA
CTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCACTCAAACCACT
GAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAA
AGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTA
CAAGTCTTGAAATTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACA
GGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACC
TACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAAACTGAAGGTTTATGTGTTGACATAC
CTGGCATAACCTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAA
ATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTAT
AAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTGCGAGGGGTGTCATGCTACTAGA
GAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCT
AGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGT
TAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACA
AAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACA
CTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTT
GACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTG
ATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCAT
TCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGT
TTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGC
ACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGC
TTTGTTAAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAA
GATTAATGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAG
CAGACAAATCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTA
CCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAG
CTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAG
ATGGTGTATGCCTATTTTGGGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTG
TTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGT
GGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGC
TTTTGTTAATTTAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCT
CATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTG
TATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACA
GATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTT

TACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTA
GAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTAAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGA
AGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGT
AGAATTGTTTGAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGC
TAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGG
ACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATA
TCTACTATTGGTGTGTTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGAT
TTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTGTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTAT
TTAGAAATGCCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGTTTACAA
CCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGC
CGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTGTCCAACAATTACC
TGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAAT
GGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGA
AGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTG
GTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAG
AAGATTTTATTCCCTATGGACAGTACAGTTAAAACTATTTTATAACAGATGCGCAAA
CAGGTTTATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGTG
AAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGAATTTG
ACTATACAGAAATTTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAACATTTT
ACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTT
TACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAG
TGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTC
AATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTG
GTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTT
GCCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTGATCAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAG
ATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTC
ATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCT
AAAGAGGGTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGG
AGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTATAAGC
TCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCA
TCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGAT
GGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTG
TCTTCCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCT
GTTATGTCTTTAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAA
GGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGT

AACAATAAACGAACAATGTTTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCA
GTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCCTGCATACACTAATTCCTTCAC
ACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCA
GGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGTTCCATGCTATACATGTCTC
TGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTG
TTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTA
CTTTAGATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTA
TTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATT
GCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGT
AATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATAT
ATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCT
TTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTA
CTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGC
TGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAA
TAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAG
AAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTA
ACTTTAGAGKCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTTCTAATATTACAACTTGT
GCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAC
AGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATC
ATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTT
TACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCG
CTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTA
CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAACTTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAAT
TATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGAT
ATTTCAAACCTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTTT
TAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTA
CCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTG
TTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACT
TCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCT
TTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACA
GACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTCAGTGTTATAA
CACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTTAACTGC
ACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTA
TTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAAC

ATGTCAACAACATCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGT
TATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCA
TCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTRATAACT
CTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGT
CTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAA
TGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAAACCGTGCTTTA
ACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAA
ACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTCACAAATA
TTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAC
AAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGA
TATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGC
CACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGT
ACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGC
TATGCAAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGA
GAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAAATTCAAGACT
CACTTTCTTCCACAGCAAGTGCCTTGGAAAACCTTCAAGATGTGGTCAACCAAAAT
GCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCA
AGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAT
TGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAAT
TAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGTTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCA
GAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCT
TATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCTGTGACTTATG
TCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAA
GCACACTTTTCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAAC
ACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGG
TAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC
TGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACC
AGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAA
AGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATC
TCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTA
GGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTAT
GACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAT
TTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAA
ACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACCTGTAACCTTTGAAGC
AAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATA

CCGATACAAGCCTCACTCCCTTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGC
TGTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCAC
TCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAACAGTTTACT
CACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCT
TTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT
TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGC
TGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTTCTTCAATT
GTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT
TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACA
GTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACT
GGTGTGTAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA
ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGG
AACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCT
GATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGCTTTTCGGAAGAGMCAGGTACGTTAATAGT
TAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCAT
CCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTG
TAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCC
TGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAA
TTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTC
CTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTA
CAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTC
TGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAAT
AAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGCTTGTTAGGCTTGATGT
GGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGG
TCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT
GACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGA
CATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTA
AAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAATGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCG
CAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCA
ACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGAC
AGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGAT
ATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATA
AACCTCATAATTAATAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAG
ATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATTCTTTTCTTG
GCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGG

TACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCAC
CATTTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTG
CTTTTGCTTGTCCTGACGGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTT
TCACCTAAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAAGTTTACTCTCCAATTTTT
CTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAAGAAAGACA
GAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATT
CCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAAGATCATAAT
GAACTTGTCACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTTAGGAATCATCACA
ACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACC
ATATGTAGTTGATGACCCGTGTCCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGT
AGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCT
AAATCACCCATTTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCTGTTTACCTTTT
ACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGGGTAGTCTTGAGTGCGTTGTTTCGTTCTA
TGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTTCGTGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAACGAA
CAAATAAAATGTCTGATAATGGACCCCAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTAC
GTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGG
GGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGG
TTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAG
AGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGA
TGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTA
ACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAGA
TCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTTCCTC
AAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTC
AAGCCTCTTCTCGTTCCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCA
GGCAGCAGTAAACGAACCTTCTCCTGCTAGAAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCT
GCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTG
GTAAAGGCCAACAACAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGC
TTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAG
CTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAAGT
AATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCA
GCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGG
AACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCA
AAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCACCA
ACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGC

AGAGACAGAAGAAACAGCAAACCTGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGAT
TTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAAAC
TCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTA
CGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAGTA
GATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGA
GGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGT
GTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAA
AATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTGATTTTAATAGCTTCTTAGGAGNATGAC
ANNNNNNNNNNNNNNN

SEQ ID NO: 16

>Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 poliproteína orf1ab del aislado
hCoV-19/Austria/CeMM0360/2020

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVE
KGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLVPHVGEIP
VAYRKVLLRKNNGKAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQENWNTKHSSGVTR
ELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVY
CCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFP LNSIIKTIQPRVE
KKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCG
TENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRT
IAFGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHTGVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVN
NIVGDFKLNEEIAILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESC GNFKVTKGKAKKGAW
NIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITLDGISQYSLRLID
AMMFTSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVE
FLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTF FKL VNKFLALCADSIIIGAKLK
ALNLGETFVTHSKGLYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEIFLEGETLPTEVLTEEVVLKTG
DLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGA
PTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADA
VIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDC
EEEEFEPSTQY EYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQ
DGSEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNADIVEEAKK
VKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGGS CVLSG
HNLAKHCLHVVGPNV NKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCV
DVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQR
KQDDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLL YIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIV

GDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTV
LKKCKSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQRK
YKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAAR
YMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQ
LGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQ
VVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTD
PSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSLKWADNNCYLATALLTLQQIELKFNPPALQD
AYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKT
CGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSEYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYLQVQESPFVMMMSAP
PAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFYK
ENSYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPYNASFDNF
KFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPASRELKVTFPPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLH
KPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACEDL
KPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNS
SLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNR
VCTNYMPYFFTLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKSVMGKFCLEASFNYLKSPN
FSKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLMNSNLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCT
GSIPCSVCLSGLDSDLTYPSELETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFTRFFYVLGLA
AIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYVWKSYPVHVVDG
CNSSTCMMCYKRNRRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCCLHNWNCVNCDTF
CAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHS
LSHFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQLMCQPILLDQAL
VSDVGDSAIEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLVATAEAEELAKNVSLDNVLSTFI
SAARQGFVDSVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGA
CIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQ
VVNVVTTKIALKGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMMSKHDTFSSEIIGYK
AIDGGVTRDIASDTCTCFANKHADFDTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVITREVGFFVPG
LPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTDFAVSACVLAAECTIFKDASGK
PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDGSIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRH
GTCERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDIS
ASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNLLFLMSFTVLCLTPVYSFLPGV
YSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIAYIICISTKHFWFFSNYLRKRRV
VFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDT
TSYREAACCHLAKALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITS AVLQSGFRKMAFPSGKVEGCM
VQVTCGTTTTLNLWLDDVYVCPRHVICTSEDMLNPYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQ

LRVIGHSMQNCVLKLKVDLTANPKTPKYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMR
PNFTIKGSFLNGSCGSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDR
QTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDH
VDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVT
FQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLVLVQSTQWSLFFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAM
MFVKHKHAFCLCLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCV
MYASAVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALIISVTS
NYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPFIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLN
RYFRLTLGVYDYLVSSTQEFMYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQS
KMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESSESKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMSVLLSVL
LSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVV
LKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQT
MLFTMLRKLDNDALNNIINNARDGCVPLNIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFTY
ASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSVAVKLQNNELSPVALR
QMSCAAGTTQTACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYT
ELEPPCRFVTDTPKGPVKYLYFIKGLNNLNRMVGLSLAATVRLQAGNATEVPANST
VLSFCAFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFG
GASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGYVQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKG
YGCSCDQLREPMLQSADAQSFLNGFAV

SEQ ID NO: 17

>SARS-CoV-2_S_MedUniWien (Sprotein_hCoV19AustriaCeMM03602020)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSL
LIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP
FLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGIN
ITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGITITDAVDCA
LDPLSETKCTKSFTVEKGIYQTSNFRXQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY
AWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLCFTNVYADSFVIRGDEV
QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYYLYRLFRKSNLKPFR
DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATV
CGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT
LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL
GAENSVAYSXNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSF

CTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI
EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALL
AGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNNSAIGKIQD
SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDR
LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRVSANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFP
QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFY
EPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVT
IMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO: 18

>Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 aislado SARS-CoV-2/humano/Inglaterra/ex-SA/2021, EVAg Ref-SKU:004V-04071 (SA_P2) genoma completo. Linaje sudafricano B.1.351

ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGA
TCTGTTCTCTAAACGAACTTTAAAATCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTA
GTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTCGTTGACAGGACACGAGTA
ACTCTTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCATC
AGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTC
CCTGGTTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCG
CGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGC
ACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTT
TGCCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTCCGATGCTCGAACTGCA
CCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTACGTACG
GTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCACT
GGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCAT
AGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATC
CTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGT
GAACTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTCGATAACAACT
TCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTGC
TGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGG
GTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTTC
TGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAATTAAATTGGCAAAGAAATTTG
ACATCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCCATAATCAAGA
CTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTCGA

TCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTTCAACTCT
CATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTTAAA
GCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTG
TGGTTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTC
AGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAA
CCATTCTTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTCTTAT
GTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAG
GTTGTAACCATAACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACAACCTT
CTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAACTT
AATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTG
GAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGG
TAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAAC
AGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTA
CGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGCTCAAAATTCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTG
ATGCTATGATGTTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACA
TTACAGGTGGTGTGTTTCAAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACT
GTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGG
TGTAAGATTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTT
GTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGT
TCAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCAT
TATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACT
CAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCAT
GCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAG
AAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAAGTGGTGATTTACAACCATTAGAACAA
CCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGG
GCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATA
TGATGGTAACTAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACT
TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTT
TGAAGTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAG
TTGAAGTCCGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCAT
AAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATG
AGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCT
TCACATATGTATTGTTCTTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTG
TGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATT

ACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAA
GAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAG
ACGGCAGTGAGGACAATCAGACAATACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCT
CAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTTCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAG
TGGTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGA
AGCTAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAAC
ATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAAATGCCATGCAAGT
TGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTG
TTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGGCCCAAATGTT
AACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCAC
GAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACAT
TCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
AAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTGGAATGAAGAGTGAAAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGA
AAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTG
TTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTA
CTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTTAGTGAC
ATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAA
GAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGTTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC
CCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAA
TTCTTGGAAGTGTCTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACA
CGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGAACTAAAGCCATAGTTTCACTATACAGCG
TAAATATAAGGGTATTAAATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTT
ACTTTTACACCAGTAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAA
ATGAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAA
GAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTC
ACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGA
AGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTGGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTC
TGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAGAGAGGTGATAAAGTGTAT
ATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGAC
AATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACA
GTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACA
ACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAACCTCATAA

TTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGA
GGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAG
CATTAAATCACACTAAAAATTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTA
AATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACACTCCAACAAATA
GAGTTGAAGTTTAAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTG
GTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGT
GAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTTCAACATGCCAATTTAGA
TTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAACTTGTGGACAACAGCAGACAA
CCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTT
AAGAAAGGTGTTTCAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGT
ACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACTTA
AGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCAC
TATAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACA
AAGTCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTA
CACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAAT
TGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAGAGCAACC
AATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTT
TGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTACAAGAA
ACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGG
TGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTAC
ATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAA
ATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCG
TTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAG
ATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAATCCTACCATACAGAAAGACGTT
CTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGC
AAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTT
ATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAG
GTTTGAAAACCCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGAT
ACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAGTTGTTAGTACAACACTAAC
ATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTT
TATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAAGCATCTA
TGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTAAAGAGTGTCGGTAAATTTTGTCTAGAG
GCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTT
GGTTTTTACTATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTTAATMTACTCAACCGCTGCTTTAG
GTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGC

TATTTGAACTCTACTAATGTCACCTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGT
AGTGTTTGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATA
CAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAG
TGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCA
ATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCTTGGCTTA
TGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGT
ACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACG
GTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTC
GAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTGTTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGA
GGTAAAGGCTTTTGCAAACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGT
GCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAA
AAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACAGTGA
AGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGA
CATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGT
TCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCT
GCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACT
AGATCAGGCATTAGTGCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTTAACTGACCAATGGAAAACTCA
AAACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAAT
GTCTTATCTACTTTTATTTTCAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTCAGATGTAGA
AACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTAC
TGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACAC
CCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCATATTAATGCGCAGGT
AGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTC
TGAACAACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCAC
TTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTG
TGTTCCTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTCATGTCATGTCTAA
ACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCA
CTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACA
CATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCCATTGATT
GCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCACGA
TATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTAGTGAG
TTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACAT
CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCA

GTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTA
CGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACAC
CTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGC
ACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATG
GGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATG
CTGTAAATTTATTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGG
ACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTT
GCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGC
CTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCCTGTACTCTGTTTAACACCAGTTTAC
TCATTCTTACCTGGTGTGTTTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTA
ATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTAC
CTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTTCTATTGGTT
CTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTT
TGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGC
GTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATA
AGTACAAGTATTTTAGTGAGCAATGGATACAAGTACAGAGAAAGCTGCTTGT
TGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTA
CCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAA
TGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGAT
CTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTCGTAAGT
CTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACAT
TCTATGCAAAATTGTGTACTTAAGCTTAGGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACC
TAAGTATAAGTTTGTTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAGTGTTAGCTTGTTA
CAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATTA
AGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGGTTTTAACATAGATTATGACT
GTGTCTCTTTTTKTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGC
ACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGC
AGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTG
TTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTTAATGACTTTA
ACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACYTCTAACACAAGACCATGTTGACATA
CTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATT
AAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTAT
TAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC
AAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATT

TTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTTGT
ATGAAAATGCCTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAA
TGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTTG
CCACTGTAGCTTATTTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATT
ATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGNNNNNNAAGCTAAAAGACTGTGT
TATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGTATG
ATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTATAAA
GTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCT
GTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACGTGCATGTTTTTGGCCAGAGGTAT
TGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTTCA
GTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTGTACTTGTTACTTTGGCCT
CTTTTGTGTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTATGATTACTTAGT
TTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTAYTCCCACCCAAGAATA
GCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATGTTGGGTGTTGGTGCCAAACCTTGT
ATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGACATCAGTAGT
CTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGCTC
AATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTT
GAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACAT
AAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCC
TCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTTAT
GAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTC
TTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGG
AAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGA
CAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAA
AGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTT
CCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGTCATACCAGA
CTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATT
GTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGAAA
TTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGG
GCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGACA
GATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTA
GCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTT
ACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCTAAGAGTGATGGAACCTGGTACTATCTATA
CAGAACTGGAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCCTAAAGT
GAAGTATTTATACTTTATTAAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGG

TAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCC
AATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAA
GATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTAC
ACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAA
GAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCC
AAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTG
TGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTA
TGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTC
AGCTGATGCACAATCGTTTTTAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTA
CACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTA
CAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCA
AGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACA
CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAG
CTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACAT
ATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAG
GCATTTTGATGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTG
TTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGA
TATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAA
CAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTA
GATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTCATACAAACCAC
GCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCAATTGTTAATGCCTATATT
AACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGC
CTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTC
TTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTAACTGT
TTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTTAATGTTTTATTCTCTACAGTG
TTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTTC
ATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGG
ATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTG
ACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGC
TTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACGTCAAACCCGGTAAT
TTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAG
TTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCG
ATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTAT
TTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATG
CTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAAT

GGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTT
TTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTAT
GCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTA
CTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGA
GGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTT
AAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTA
AATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTTCTTGCT
CGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGA
GTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAAC
CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAAC
ATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAA
AATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTTATGAGTGTCTCTATA
GAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAA
CATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTAT
GCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAA
ACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGG
ACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGT
GTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGAT
GATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTAT
AGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTT
GTACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACA
TGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTT
ATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCT
TTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTTAT
GTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTG
TTAATCCGTATGTTTGCAATGCTTCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTT
TACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCA
TTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGAT
AATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTA
CATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCA
AAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTG
CTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACT
TAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACCTAAAAACAGTAAAGTACAAAT
AGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGT
ACAACAACCTACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTA

ATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGG
CTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCA
AAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAG
AGTCATTTTGTCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATAC
AGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAAATATTTGC
CTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTGTTTATGAT
AAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTG
CCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTA
TGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCG
ACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACC
AGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGGTCCAGACATGTTCTT
CGGAACCTTGTCGGCGTTGTCTGCTGAAATTTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTT
ATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTT
ATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGC
GTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTT
ACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAA
CTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCACTCAAACCACT
GAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAA
AGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTA
CAAGTCTTGAAATTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACA
GGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACC
TACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAACTGAAGGTTTATGTGTTGACATAC
CTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTTAA
ATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTAT
AAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGA
GAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCT
AGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGT
TAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACA
AAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACA
CTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTT
GACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTG
ATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCAT
TCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGT
TTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGC
ACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGC

TTTGTTAAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAA
GATTAATGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAG
CAGACAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTA
CCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAG
CTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAG
ATGGTGTATGCCTATTTTGGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTG
TTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGT
GGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGC
TTTTGTTAATTTAAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCT
CATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTG
TATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACA
GATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTT
TACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTA
GAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGA
AGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTTGATGT
AGAATTGTTTGAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGC
TAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGG
ACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATA
TCTACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGAT
TTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTGTATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTAT
TTAGAAATGCCCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAA
CCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGC
CGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTTGTCCAACAATTACC
TGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAAT
GGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGA
AGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTG
GTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAG
AAGATTTTATTCCCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTCATAACAGATGCGCAAA
CAGGTTTCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGTG
AAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTIONG
ACTATACAGAAATTTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAACATTTT
ACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTT
TACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAG
TGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTC
AATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTG

GTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTT
GCCTACGGGTACGCTGCTTGTCGATTGAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAG
ATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTC
ATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCT
AAAGAGGGTTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGG
AGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTATAAGC
TCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCA
TCTGAAGCATTTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGAT
GGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTG
TCTTCCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCT
GTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAA
GGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGGT
AACAACTAAACGAACAATGTTTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCA
GTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCCTGCATACACTAATTCTTTAC
ACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCA
GGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGTTCCATGCTATACATGTCTC
TGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGCTAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTG
TTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTA
CTTTAGATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTA
TTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATT
GCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGT
AATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAATAT
ATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGGTCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCT
TTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAANNNN
NNCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTG
GTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAAAATATA
ATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAA
ACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTAA
CTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTG
CCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAACA
GGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCA
TTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTT
ACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGC
TCCAGGGCAAACCTGGAAATATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTAC

AGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATT
ATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATA
TTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTAAAGGTTTT
AATTGTTACTTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTTATGGTGTGGTTAC
CAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAAGTTCTACATGCACCAGCAACTGT
TTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTT
CAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTT
TCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACA
GACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGAGTGTATAA
CACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTAACTGC
ACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTA
TTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAAC
ATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGT
TATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCA
TCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGTAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACT
CTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGT
CTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAA
TGCAGCAATCTTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTA
ACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAA
ACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTACAAATA
TTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAC
AAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGA
TATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGC
CACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGT
ACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGC
TATGCAAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGA
GAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAAATTCAAGACT
CACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACCTTGGAACCTTCAAGATGTGGTCAACCAAAAT
GCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCA
AGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAT
TGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAAT
TAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCA
GAGTGTGTAATTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCT
TATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATG
TCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAA

GCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAC
ACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGG
TAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC
TGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACC
AGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAA
AGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATC
TCCAAGAACTTGGAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTA
GGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTAT
GACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAT
TTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAA
ACGAACTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGAACTTTGAAGC
AAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATA
CCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCCGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGC
TGTTTTTCATAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCAC
TCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTGTAAACAGTTTACT
CACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCT
TTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT
TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGC
TGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTTCTTCAATT
GTCATTACTTTAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT
TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACA
GTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTA CTCAACTCAATTGAGTACAGACACT
GGTGTGTAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA
ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGAGTTGTTAATCCAGTAATGG
AACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCT
GATGAGTACGAACTTATGTACTCATTCGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGT
TAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCAT
CCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTG
TAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCT
TGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAA
TTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTC
CTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTA
CAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTC
TGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAAT
AAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGT

GGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCATGTGG
TCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT
GACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGA
CATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTA
AAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCG
CAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCA
ACTATAAATTAAACACAGACCATTCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTAC
AGTAAGCGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGAT
ATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATA
AACCTCATAATTAATAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAG
ATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATTCTTTTCTTG
GCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGG
TACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCAC
CATTTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTG
CTTTTGCTTGTCTGACGGCGTAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTT
TCACCTAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAAGTTTACTCTCCAATTTTT
CTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAAGAAAGACA
GAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATT
CCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTGCAAGATCATAAT
GAACTTGTCACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTTAGGAATCATCACA
ACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACC
ATATGTAGTTGATGACCCGTGTCCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGT
AGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCT
AAATCACCCATTTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCTGTTTACCTTTT
ACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGGGTAGTCTTGAGTGCGTTGTTTCGTTCTA
TGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTTCGTGTTGTTTTAGATTTTATCTAAACGAA
CAAATAAAATGTCTGATAATGGACCCCAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTAC
GTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGG
GGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGG
TTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAG
AGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGA
TGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTA
ACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGA
TCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTCCTC

AAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTC
AAGCCTCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCA
GGCAGCAGTAGGGGAATTTCTCCTGCTAGAAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCT
GCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTG
GTAAAGGCCAACAACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGC
TTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATAACAATGTAACACAAG
CTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACT
AATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCA
GCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGG
AACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCA
AAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCACCA
ACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGC
AGAGACAGAAGAAACAGCAAACTGTGACTCTTCTCCTGCTGCAGATTTGGATGAT
TTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAAAC
TCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTA
CGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAGTA
GATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAAACATTAGGGA
GGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGT
GTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAA
AATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO: 19

>SA_P2_gp02 glicoproteína de superficie, del acceso al genoma SA_P2_t0.9_q20
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFANPVLFPNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSL
LIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP
FLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGIN
ITRFQXXXLHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGITITDAVDCAL
DPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA
WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQI
APGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI
STEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVC
GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTL
EILDITPCSFGGVSIVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS

NVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL
GVENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSF
CTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI
EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALL
AGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD
SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDR
LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP
QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFY
EPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVT
IMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO: 20

>MW520923.1 Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 aislado SARS-CoV-2/humano/USA/MN-MDH-2399/2021, genoma completo, ejemplo del linaje brasileño P1.

CAACTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACTTTAAAATCTGTGTGGCT
GTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTG
TCGTTGACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTTCG
TCCGTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTGTGACCGAAA
GGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCA
GTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGT
GGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTA
GTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAA
ACGTTTCGGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCA
GAACTCGAAGGCATTCAGTACGGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCCCTTGTCC
CTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGG
TAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTA
GGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGACTTTCAAGAAAACCTGGAACACTA
AACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATA
CACTCGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAGTGC
ATTAAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACCT
GGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAA
ATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGA
AATTAAATTGGCAAAGAAATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATT

TCCCTTAAATTCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTG
ATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGC
AACCAAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATG
GCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTG
ACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCCAAATGCTGTTGTAAAAT
TTATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAAT
ACCATAATGAATCTGGCTTGAAAACCATTCTTCGTAAGGGTGGTTCGCACTATTGCC
TTTGGAGGCTGTGTGTTCTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGT
TCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGT
TCCGAAGGTCTTAATGACAACCTTCTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACAT
CAATATTGTTGGTGACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTT
TTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTGGAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCAT
TCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGGTAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAA
AAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTT
GCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTACGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGC
TCAAATTCTGTGCGTGTTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTT
CACAGTATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTTACATCTGATTTGGCTACT
AACAACTAGTTGTAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCA
GTGGCTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATT
GGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGGAAAT
TGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCT
GTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTTACAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTT
TGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAAT
TTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATC
CAGAGAAGAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCT
TAGAGGGAGAAACACTTCCCACAGAAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAAC
TGGTGATTTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGG
TTGGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAA
AAGTACTGTGCCCTTGACCTAATATGATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAA
AGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGATACTGTGATAGAAGTGCAA
GGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAAGTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACT
TAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCCG
CCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTT
ACACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGA
TGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCTTCACATATGTATTGTTCTTTTTACCCTCCAGA

TGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAA
TATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCAC
TTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATA
GTCAACAAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACTACTAT
TCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTC
AGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACA
TTAAAAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTT
AATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAA
GGCTACTAACAAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGAC
CACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGT
CTTCATGTTGTCTGGCCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAG
TGCTTATGAAAATTTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGG
TATTTTTGGTGCTGACCCTATACATTCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCAC
AAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTTTAAGCTTT
TTGGAAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGA
GGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAAACAAG
ATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACTCTGGAAGAACT
AAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCA
GATTCTGCCACTCTTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCC
ATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTA
CTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCC
AACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTCAGGGTTTTAAATGGTTACACTGTAG
AGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGTGTAAGTGCCTTTTACATTCTACCATCT
ATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATTCTTGAACTGTTTCTTGGAATTTGCGAGA
AATGCTTGACATGCAGAAGAAACACGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTA
AAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAAAATACAAGAGGGT
GTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAACAACTGTAGCGTC
ACTTATCAACACACTTAACGATCTAAATGAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTA
TGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAG
TGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTCACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTAT
CTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCT
GGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTCTGGACAATCTACACAACTAGGTATAGAATTT
CTTAAGAGAGGTGATAAAAGTGATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCT
AGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGT
GAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTG

TGGACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCT
GATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTA AACATTTTATGTTTTA
CCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGAGTACTACCACACAACTGATCC
TAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATACC
CACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACTGTTATCTTGCCA
CTGCATTGTTAACACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTTAAATCCACCTGCTCTACAA
GATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTT
AGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTT
ACTTGTTC AACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGT
AAA ACTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACAT
GGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTT CAGATACCTTGTACGTGTG
GTAAACAAGCTACACAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGT TATGATGTCA
GCACCACCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTA
CACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTA
TTGCATAGACGGTGCTTTACTTACAAAGTCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGG
ATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAAT
TGGATGGTGTGTTGTTGTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAA
GACAATTCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCA
AACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGAT
TTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTT
TTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTC
TTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGC
AACTAATAAAGCCACGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCA
CAAAACCGGTTGAAACATCAAATTCGTTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCA
GGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAGATCTAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTG
GAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAATGTGAAA ACTACCGAAGT
TG TAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGT
TGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGA
AACCTAATGAATTATCTAGAGTGTTAGGTTTGAAAACCCTTGCTACTCATGGTTTAG
CTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTA
ACAAAGTTGTTAGTACA ACTACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTA
CTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTTTATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAG
TACAAATTCTAGAATTAAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTAA
GAGTGTCGGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTT
TTCTAAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTTTGCCTAGGTTCT

TTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCT
TACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAAC
CTACTGTACTGGTTCTATACCTTGTAGTGTGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGA
CACCTATCCTTCTTTAGAACTATACAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTA
ACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTT
TTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTA
CATTTTATTAGTAATTCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCC
CCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGG
AAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTAC
AAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTTAGAAG
GTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGCAAACCTACACAATTGGA
ATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTG
CGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCT
TACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTTCATCCATCTTTACTTTGATAAA
GCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAAC
CTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTTATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGATGGT
AAATCAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCT
TATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATA
GTGCGGAAGTTGCAGTTAAAATGTTTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTT
TTAACGTACCAATGGAAAACTCAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTT
GCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTCAGCAGCTCGGCA
AGGGTTTGTGATTCAGATGTAGAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTC
ACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATACTATATGCTCACCT
ATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGT
GCGCGTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAA
CGTTAAAGATTTTCATGTCAATTGTCTGAACAACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTG
CTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTA
ATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTG
AAGCAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTTCTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAA
TAACACCTGTTTCATGTCTGTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGAT
ACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGT
GCTAACAAACATGCTGATTTTACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATAC
TAATGACAAAGCTTGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTG
TCGTGCCTGGTTTGCCTGGCACGATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCAT
TTCTTACCTAGAGTTTTTAGTGCAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTT

ATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAAT
TTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGA
AGGTTCTGTTGCTTATGAAAATTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATG
GCTCTATTATTCAATTTCCCTAACACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAA
CTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTT
TGTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTTACCA
GGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTA
ATTCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGT
AGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTG
GTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCACTG
TACTCTGTTTAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTTTATTCTGTTATTTACTT
GTAAGTACATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATG
GTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTT
CCACAAAGCATTTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTA
ATGGTGTTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATA
AAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATA
GATACTTAGCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAATA
GCTACAGAGAAGCTGCTTGTTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAAC
TCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTT
GCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATG
GTACAAGTAACTTGTGGTACAATACTAAGGCTCTTTGGCTTGATGACGTAGT
TTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATG
AAGATTTACTCATTCGTAAGTCTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTT
AACTCAGGGTTATTGGACATTCTATGCAAATTGTGTACTTAAGCTTAAGGTTGATA
CAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTGCGATTCAACCAGGACAGACT
TTTTCAGTGTTAGCTTGTTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATG
AGGCCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGG
TTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACC
AACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACCTTTTGTTG
ACAGGCAAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAATACTATTACAGTTAATGTTTTA
GCTTGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTAC
CACAACCTCTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAAC
ACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGTCGTTT
TAGATATGTGTGCTTCATTAAAAGAATTACTGCAAATGGTATGAATGGACGTACC
ATATTGGGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAA

TGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACC
ACTGGTTGTTACTCACAATTTTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAAT
GGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTAT
TGCTATGTCTGCTTTTGCAATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTT
GTTTTTGTTACCTTCTCTTGCCACTGTAGCTTATTTTAATATGGTCTATATGCCTGC
TAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGAAGC
TAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCA
AGAACTGTGTATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGA
CACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGG
CTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACGTGCATGTTTT
TGGCCAGAGGTATTGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTG
GTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGTACTTG
TTACTTTGGCCTCTTTTGTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTA
TGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCC
CACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAAATTGTTGGGTGTTGGT
GGCAAACCTTGATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTG
CACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACTCAGAGTAGAATCATCATCTAA
ATTGTGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTA
CTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGT
GCTGTAGACATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTAC
AAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCT
CAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAA
GTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGC
AACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCT
AGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCA
CTATGCTTAGAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGA
GATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAAACTAATGGT
TGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTA
TGCAATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTT
AACTTAGTGAAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAA
CAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTT
GCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATG
ACAATGCGTTAGCTTATTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTG
TTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGATGGAACCTGG
TACTATCTATACAGAACTGGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAG

GTCCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTA
TGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGA
AGTGCCTGCCAATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTGTAGATGCTGCTAA
AGCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGA
TGTTGTGTACACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAA
TATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTTGTCTGTACTGCCGTTGCCACA
TAGATCATCCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAGGTAAGTATGTACAAATAC
CTACAACTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACC
GTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCA
TGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCA
GCCCCGTCTTACACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTT
TTGACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTT
GTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTA
AGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGG
ATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATG
GTACCACATATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTA
TGCTTTAAGGCATTTTGATGAAGGTAATTGTGATACATTAAGAAATACTTGTCAC
ATACAATTGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGA
AAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTT
TGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTA
CTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGTGATTTCTA
CAAACACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAAT
GCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACT
TAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAATATGACTTCACGGAAGAGAGG
TTAAACTCTTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGT
GTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTC
TCTACAGTGTTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGAT
GGTGTTCCATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACA
TAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTA
TGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCA
CTACGTGCTTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACGTCAAAC
CCGGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGG
AAGGAAGTTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCT
ATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAA
CTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGT

ATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTT
AATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGA
TGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCT
TAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCT
GTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCC
ACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACA
ACATGTTAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCTCACCTTATGGGTGGGAT
TATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGT
TCTTGCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAG
CTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATAT
GTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTG
TTTTTAACATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATG
GTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGT
CTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTG
CGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAG
CACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTT
ATTATCAAAACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTA
CTAAAGGACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGAT
GATTATGTGTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGGCCGGCTGTTT
TGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTT
TAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTC
TTTCATTTGTACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATG
TTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCT
GAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTT
GTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCA
TTCTTATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTC
TTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGAC
TCAACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAG
TTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGG
TAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTG
GTGATTACATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAA
ACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACG
TGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGAC
CACCCTTAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACCTAAAAACAGTAAAG
TACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTAC

CGAGGTACAACAACCTTACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACAT
ACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAAT
TACTGGCTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAA
TTATCAAAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTG
GTAAGAGTCATTTTGTCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTG
TATACAGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAAATA
TTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGATTGTTT
TGATAAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGC
ATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAA
ATTATGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATT
GGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAG
AACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACTATAGGTCCAGACATG
TTCCTCGGAACCTTGTCTGGCGTTGTCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTT
GGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAT
GTTTTATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAA
TAGGCGTGTTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTT
ATTCACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACT
CAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCACCTCAAAC
CACTGAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAG
CAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAA
TTTACAAGTCTTGAAATTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGT
AACAGGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGG
CACCTACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAACTGAAGGTTTATGTGTTGAC
ATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTT
TAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAG
CTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTAC
TAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTA
ACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTTCCA
GAGTTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATG
TACAAAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGA
CACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTG
AGTTGACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTA
TGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCA
TCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATG
GGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTA

ATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGA
GTGCTTTGTTAAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAAC
TGAAGATTAATGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTAAAGCTGCATTA
TTAGCAGACAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTG
TGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACA
AAGCTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCA
CAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCC
ATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGAT
GGTGGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAG
TGCTTTTGTTAATTTAAAACAATTACCATTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAG
TCTCATGGAAAACAAGTAGTGTGAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTAC
GTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGT
ACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGG
GTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGT
TTAGAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTAAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGG
TGAAGTACCAGTTTCTATCATTATAAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTTGA
TGTAAGAATTGTTTGAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTTGAGCTTTG
GGCTAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGT
GTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCAC
ATATATCTACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAA
CGATTTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTGTATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGAC
TTATTTAGAAATGCCCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTA
CAACCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGA
AGCCGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTTGTCCAACAATT
ACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTC
AAATGGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAAT
TAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTA
GGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGA
ATTAGAAGATTTTATTCCTATGGACAGTACAGTTAAAACTATTTCATAACAGATGC
GCAAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTT
TGTTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGAC
TATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAAC
ATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTA
ATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTG
ATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTG

TGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACAT
TTTGGTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGT
GGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTGAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGAT
GCAGATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGA
TCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGA
CTCTAAAGAGGGTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCT
TGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTATA
AGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTC
ATCATCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACACGCGAACAAAT
AGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCA
GTTGTCTTCCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGTAC
TGCTGTTATGTCTTTAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAG
TAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCT
TGTTAAACAACTAAACGAACAATGTTTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTA
GTCAGTGTGTTAATTTTACAAACAGAACTCAATTACCCTCTGCATACACTAATTCTT
TCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCAGATCCTCAGTTTTTACATTCAA
CTCAGGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATG
TCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGAT
GGTGTTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGG
TACTACTTTAGATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGT
TGTTATTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATTATCCATTTTTGGGTGTTTATTAC
CACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAA
TAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACA
GGGTAATTTCAAAAATCTTAGTGAAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAA
ATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTC
GGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAA
CTTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGA
CAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTA
AAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCT
CTCAGAAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAA
CTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCCTAATATTACAA
ACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTT
GGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCC
GCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTC
TGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAA

ATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAACGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGA
TTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTG
GTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGA
GAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTAAA
GGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTTATGGTGTT
GGTTACCAACCATAACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGC
AACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTT
CAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTC
TGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGAT
CCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTCAGTGT
TATAACACCAGGAACAAATACTTCTAATCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTTAA
CTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTG
TTTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCT
GAATATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGC
TAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAAT
CCATCATTGCCTACACTATGTCACCTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATA
ACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAG
TGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACT
GAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGC
TTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAG
TCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTTAC
AAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTT
TCAACAAAGTGACACTTGACAGATGCTGGCTTCATCAACAATATGGTGATTGCCTT
GGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGT
TTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAG
CGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACC
ATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCT
CTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAATTCA
AGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAACCTTCAAGATGTGGTCAACC
AAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCA
ATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTG
CAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCA
ACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTATTAAAT
GTCAGAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATC
ATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACT

TATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGG
AAAAGCACACTTTCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTG
TAACACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGT
CTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTG
CAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATACA
TCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCATTTGTAAACATT
CAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCAT
CGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTT
GGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGC
TGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTG
CAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACA
CATAAACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACGTAACTTT
GAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTTCGCGCTACTGCAA
CGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTT
CTTGCTGTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACT
AGCACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAACAG
TTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTT
ATGCTTTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTT
GGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTT
CTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTCT
TCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTA
CCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTAT
TACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACA
GCACTGGTGTGTAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCT
GAAGAACATGTCCAATTCACACAATCGACGGTTCACCCGGAGTTGTTAATCCAGT
AATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCA
CAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTCGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTT
AATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACT
AGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGA
GTCTTGTA AACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAG
AGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGA
ACTTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAA
AAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTTCTATTCTTACATGGATTT
GTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGATATAATTAAGTTAA
TTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTT

ACAGAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGG
CTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTT
CCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGC
ACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACTCGTAATCGGAGCTGTGATCCT
TCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGAC
CTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGG
AGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGG
ATTGGCAACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTT
GCTTGACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTTACAGGTTACTATA
GCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGAT
TACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATT
CTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATT
CTTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTG
TGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGG
GCAATTCACCATTTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCA
CTCAATTTGCTTTTGCTTGTCCTGACGGCGTAAACACGTCTATCAGTTACGTGCC
AGATCAGTTTCACCTAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTC
TCCAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAA
AAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTTATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCC
TTTCTGCTATTCCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGTTCTCACTTGAAGTGC
AAGATCATAATGAACTTGTCACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTTAG
GAATCATCACAAGTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACT
CAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGTCCTATTCATTCTATTCTAAATGG
TATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGA
GGCTGGTTCTAAATCACCCATTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCT
GTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGAAACCTAAATTGGGTAGTCTTGTAGTGCGTT
GTTGCTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTGTTGTTTTAGATTTCA
TCTAAACGAACAAACAACTAAAATGTCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAAT
GCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATG
GAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATA
ATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTC
CCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCGAGATGACCAAATTG
GCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGA
TCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTT
CCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGA

ATACACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGT
GCTACAACCTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGC
AGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAA
GAAATTCAACTCCAGGCAGCTCTAAACGAACTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAA
TGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAG
AGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAAT
CTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCCAAAACGTACTGCCACTAAAGCATA
CAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTT
GGGGACCAGGAACTAATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTG
CACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGA
AGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGAC
AAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATAC
AAACATTCCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAGAAGAAGGCTGATGAAA
CTAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACCTGTGACTCTTCTTCCTGC
TGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACT
CAACTCAGGCCTAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAAACGT
TTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAA
CTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAG
TGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGC
GGAGTACGATCGAGTGACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAG
AGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTAACCCCATGTGATTTTAATAGCT
TCTTA

SEQ ID NO: 21

>QQX12069.1 glucoproteína de superficie, del acceso al genoma MW520923

MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRTQLPSAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSL
LIVNNATNVVIKVCEFQFCNYPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP
FLMDLEGKQGNFKNLSEFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINI
TRFQTLALHRSYLPDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNEGTITDAVDCAL
DPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA
WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQI
APGQTGTIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI
STEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVC
GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTL

EILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
 NVFQTRAGCLIGA EYVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL
 GAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSF
 CTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI
 EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVPPLLTDemiaQYTSALL
 AGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFN SAIGKIQD
 SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDR
 LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAIKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP
 QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFY
 EPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
 GINASFVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAVMVT
 IMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT

SEQ ID NO: 22

> Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 aislado SARS-CoV-2/humano/Inglaterra/MIG457/2020, EVAg Ref-SKU:004V-04032, genoma completo. Linaje de Reino Unido B 1.1.7

ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGA
 TCTGTTCTCTAAACGAACCTTTAAAATCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTA
 GTGCACTCACGCAGTATAATTAATACTAATTACTGTCGTTGACAGGACACGAGTA
 ACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCAT
 CAGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGT
 CCCTGGTTTTCAACGAGAAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTT
 GCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGG
 CACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTT
 TTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTTCGGATGCTCGAACTGC
 ACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTTCAGTAC
 GGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAG
 TGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCA
 TAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGAT
 CCTTATGAAGATTTTCAAGAAACTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCG
 TGAACATCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTGATAACAAC
 TTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTG
 CTGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCTGAACAACTGGACTTTATTGACACTAAGAGG
 GGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTT

CTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAATTAAATTGGCAAAGAAATTT
GACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCCATAATCAAG
ACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTCTG
ATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTTCAACTC
TCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTTAAA
GCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTG
TGTTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTC
AGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAA
CCATTCTTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTCTTAT
GTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAG
GTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACAACCTT
CTTGAAATACTCCAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAACTT
AATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTG
GAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGG
TAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAAC
AGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTA
CGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGCTCAAAATTCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTG
ATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACA
TTACAGGTGGTGTGTTGTTCAAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACT
GTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGG
TGTAAGATTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTT
GTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGT
TCAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCAT
TATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACT
CAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCAT
GCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAG
AAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAAGTGGTGATTTACAACCATTAGAACAA
CCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGG
GCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATA
TGATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACT
TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTT
TGAAGTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAG
TTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCAT
AAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATG

AGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCT
TCACATATGTATTGTTCTTTTTACCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTG
TGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATT
ACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAA
GAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAG
ACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACCTATTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCT
CAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTTCACTATTGAAGTGAATAGTTTTAG
TGGTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGA
AGCTAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAAC
ATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGT
TGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTG
TTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGCCCAAATGTT
AACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCAC
GAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACAT
TCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
AAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGA
AAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTG
TTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTA
CTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTTAGTGAC
ATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAA
GAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC
CCGGGTCAGGGTTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAA
TTCTTGGAACCTGTTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGCTTGACATGCAGAAGAAACA
CGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCG
TAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTT
ACTTTTACACCAGTAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAA
ATGAAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAA
GAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTC
ACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGA
AGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTG
TGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAGAGAGGTGATAAAGTGTAT
ATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGAC

AATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACA
GTAGACAACATTAATCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACA
ACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAA
TTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGA
GGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAG
CATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTA
AATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACACTCCAACAAATA
GAGTTGAAGTTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTG
GTGAAGCTGATAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGT
GAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTTCAACATGCCAATTTAGA
TTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAACTTGTGGACAACAGCAGACAA
CCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTT
AAGAAAGGTGTTTACAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGT
ACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACTTA
AGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCAC
TATAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACA
AAGTCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTA
CACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAAT
TGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTTACAGAGCAACC
AATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTT
TGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAA
ACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGG
TGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTAC
ATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAA
ATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCG
TTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAG
ATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAATCCTACCATACAGAAAGACGTT
CTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGC
AAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTT
ATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAG
GTTTGAAAACCCTTGTTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGAT
ACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAGTTGTTAGTACAACACTAAC
ATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTT
TATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAGCATCTA
TGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCGGTAAATTTTGTCTAGAG

GCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAACTGATAAATATTACAATTT
GGTTTTTACTATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAG
GTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGC
TATTTGAAGTCTACTAATGTCACCTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGT
AGTGTTCGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATA
CAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAG
TGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCA
ATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCTTGGCTTA
TGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTCAGCTATGGTTAGAATGT
ACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACG
GTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTC
GAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTGTTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGA
GGTAAAGGCTTTTGCAAACCTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGT
GCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAA
AAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACAGTGA
AGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGA
CATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGT
TCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGATGGTAAATCAAATGTGAAGAATCATCT
GCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACT
AGATCAGGCATTAGTGCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTTAAACGTACCAATGGAAAACTCA
AAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAAT
GTCTTATCTACTTTTATTTACAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTGAGATGTAGA
AACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTAC
TGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACAC
CCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCATATTAATGCGCAGGT
AGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTAAAGATTTTCATGTCATTGTC
TGAACAACCTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAGATAGCAC
TTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAAGTTACACTTG
TGTTCCTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTCATGTCATGTCTAA
ACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCA
CTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACA
CATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCCATTGATT
GCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCACGA

TATTACGCACAACATAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTAGTGACG
TTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACAT
CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCA
GTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTA
CGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACAC
CTACCTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGC
ACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATG
GGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATG
CTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGG
ACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTT
GCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGC
CTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCCTGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTAC
TCATTCTTACCTGGTGTTTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTA
ATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTAC
CTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTTCCACAAAGCATTTCTATTGGTT
CTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTTCCTTTAGTACTTT
TGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGC
GTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATA
AGTACAAGTATTTTAGTGAGCAATGGATACAACCTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGT
TGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTA
CCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAA
TGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGAT
CTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTCGTAAGT
CTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACAT
TCTATGCAAAATTGTGTACTTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACC
TAAGTATAAGTTTGTTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAGTGTTAGCTTGTTA
CAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATTA
AGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGGTTTTAACATAGATTATGACT
GTGTCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGC
ACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGC
AGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTG
TTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTAATGACTTTA
ACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCATGTTGACATA
CTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATT

AAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTAT
TAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC
AAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATT
TTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGT
ATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAA
TGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTTG
CCACTGTAGCTTATTTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATT
ATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTA
TGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGTATGATGATG
GTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTAT
TATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACT
TCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAAGTGCATGTTTTTGCCAGAGGTATTGTTTTT
ATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATA
ATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTGTACTTGTTACTTTGGCCTCTTTTGT
TACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTATGATTACTTAGTTTCTACAC
AGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCCAAGAATAGCATAGAT
GCCTTCAAACCTCAACATTAAATTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGT
AGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGACATCARTAGTCTTACTCT
CAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGCTCAATGTGTC
CAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATG
GTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACATAAACAAGCT
TTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTT
AGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGC
TGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGT
GGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATG
GCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGG
CAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAGTTGGAT
AATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAA
CATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGTCATACCAGACTATAACA
CATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAA
ATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAATTGTTCAACTTAGTGAAATTAGTAT
GGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATT
CTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGACAGATGTCT
TGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTAGCTTACTA
CAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTTACAGGATT

TGAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATACAGAACTG
GAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCCTAAAGTGAAGTATTT
ATACTTTATTAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGC
TGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATTCAACT
GTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAAGATTATCTA
GCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTG
GTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTT
GGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAATCCTAA
AGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAATGA
CCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAA
GGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATG
CACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGTGC
GGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTACAATGATAA
AGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCAAGAAAAGG
ACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTTCTCTA
ACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTA
AACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGT
CAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGA
TGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGA
TGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACG
CGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAAT
TCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAA
GATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTTCGGTGATTTTCATACAAACCACGCCAGGTAG
TGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGAC
CAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGCCTTACATTA
AGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAACTCTTTGACCGT
TATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTTAACTGTTTGGATGAC
AGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTTAATGTTTTATTCTCTACAGTGTTCCCACTT
ACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTTCATTTGTAGTT
TCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTT
ACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTA
TGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCAGTA
GCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCTGGTAATTTTAAACAA
GACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAGTTCTGTTGA
ATTAAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTA

CTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTACTATTTGTAGTTGA
AGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAG
TCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAG
GCTAGACTTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATAT
ACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGT
GCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCA
ATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACT
GTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAACTGT
TTATAGTGATGTAGAAAACCCTCATCTTATGGGTTGGGATTATCCTAAATGTGATA
GAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTTCTTGCTCGCAAACAT
ACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCA
AGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAA
CCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAA
GCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGA
TAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAG
ATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAA
TGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAA
GGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAAAACAATGTT
TTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGA
ATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCC
TTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAA
AACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTATAGATGCTTAC
CCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTTGTACTTACAA
TACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATTCTGT
TATGCTTACTAATGATAACACCTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTA
TGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTTCTTTGCAATTCA
CAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAAATG
CTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTA
TGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAG
GTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTA
ATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTG
ACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTTAGCT
AACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGTCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGA
GGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACA
GAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACTTAACCGAAAT

TATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACATAAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTA
CACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCT
ACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCATTAA
GTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCA
ACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAAGGTTGGT
ATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAGAGTCATTTTGC
TATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTC
ATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAATATTTGCCTATAGATAAA
TG TAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTG TAGAGTGTTTTGATAAATTCAAAGT
GAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGACGA
CAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTG
TTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAA
TTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAA
TTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACCTATAGGTCCAGACATGTTCCCTCGGAACCTTGTC
GGCGTTGTCCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAGG
CTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTTATAAGGGTGTT
ATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAG
AATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATT
CACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAACCTGTTGATTCA
TCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTTACTCAAACCACTGAAACAGCTCA
CTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACT
TTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAAAT
TCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTTAAAG
ATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGT
GTTGACACTAAATTCAAACTGAAGGTTTATGTGTTGACATACCTGGCATAACCTAA
GGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAATGAATTATCAAG
TTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGT
GCATGGATTGGCTTCGATGTGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTA
CCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTA
CAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCAC
CGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACAAAGGACTTCCTTGG
AATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTCT
GACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTA
TTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACAT
GCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATT

ACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTA
CAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTG
TGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTTG
ACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTTGT
AGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATTCCCAGT
TCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAG
GATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAATAGAAGAA
TTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTT
TGGAATTGCAATGTGATAGATATCCTGCTAATTCCATTGTTTGTAGATTTGACACT
AGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAAA
TAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGCTTTTGTTAATTTAAACA
ATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGT
GTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTT
AGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTT
ATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTT
ATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTTAATG
TTGTAAATAAGGGACACTTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATT
AATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTTGATGTAGAATTGTTTGAAAATAAA
ACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAAACC
AGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGATATTGCTGCTAATACTG
TGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTTTGT
TCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTCACTGT
CTTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAATGCCCGTAATG
GTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAA
CAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAA
TTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTTGTCCAACAATTACCTGAAACTTACTTTACTCA
GAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTGATTTCTTAG
AATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAA
CATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATT
GGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCCTATG
GACAGTACAGTTAAAACTATTTTCATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCATCTAAGTG
TGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAA
GATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTATTGACTATACAGAAATTTCA
TTTATGCTTTGTGTAAAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTA
GTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAAT

GCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAG
GCATAATGATGAATGTGCGCAAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAA
CATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAG
GAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCT
TGTCGATTGAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGA
TTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGA
CCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCACTTA
CATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGA
TAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGG
TGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTTAATTGG
ATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAA
ATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCCTATTCTTTATTTGA
CATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAG
GTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAG
AAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTTAACAATAACGAACAATG
TTTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCA
GAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCT
GACAAAGTTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTTCTTACCTTTC
TTTTCCAATGTTACTTGTTCCATGCTATCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTT
TGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTGTTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTC
TAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTTGGTACTACTTTAGATTCTGAAGACCCAGTCCC
TACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTG
TAATGATCCATTTTTTGGGTGTTTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTG
AGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTT
TTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTG
TTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAG
TGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATA
GGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACT
CCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTGA
TCTTCAACCTAGGACTTTTTCTATTAAAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGC
TGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCA
CTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCT
ATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCC
ACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGC
TGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGT

GTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGT
AATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCT
GATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCT
AACAACTCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGG
AAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGG
TAGCACACCTTGTAATGGTGTGGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATA
TGGTTTTCCAACCCACTTATGGTGTGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTT
CTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATT
TGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTT
CTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGA
TGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACAC
CATGTTCTTTTGGTGGTGTGTCAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAG
GTTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGC
AGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAAC
ACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGAC
ATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCATCG
GCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGTCACCTTGGT
GCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCATAAATTTTACT
ATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTG
TACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTTGCAATATGG
CAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACA
AAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTA
AAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCA
AGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGACAGATGCTGGC
TTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTG
TGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGA
TTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTT
GGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAA
TGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCACAAAATTGATTGCCAACC
AATTTAATAGTGCTATTGGCAAAATTCAAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCA
CTTGGAACCTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGT
TAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTGC
ACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGA
CTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAG
AGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTACTTGGACAATCAA

AAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCA
CCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTT
CACAAC TGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTCCTCGTGAAGGT
GTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAACACAAAGGAATTTTTATGAACCA
CAAATCATTACTACACACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGG
AATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGA
GGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACAT
CTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATG
AGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAGTAT
GAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGAT
TGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTC
TCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGA
GCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACTTATGGATTTGTT
TATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGTAACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATG
CTACTCCTTCAGATTTTGTTGCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTC
CCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCAGAGCGCTTC
CAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCACT
TTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTG
CTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGCGA
GTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCC
AAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTAC
GACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGGTGAT
GGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAA
ATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACT
ATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGTAACATGTTACC
TTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACA
ATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACC
GACGACGACTACTAGCGTGCCCTTTGTAAGCACAAAGCTGATGAGTACGAACTTATG
TACTCATTCGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTT
CTTGCTTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATT
GTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAACCTTCTTTTTACGT
TACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAAC
GAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACCTTTAATTTTAGCCATGGCAGATT
CCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTA
GTAATAGGTTTCCTATTCCTTACATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAAC

AGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCCTCTGGCTGTTATGGCCAGTA
ACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTGG
AATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTG
CTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCATGTGGTCATTCAATCCAGAACT
AACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGA
AAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGA
CACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTA
CATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGA
CTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAG
ACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGACAGTAAGTGACAACAGAT
GTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAG
GACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAT
TTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATG
GAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATTCTTTTCTTGGCACTGATAAACTCGCT
ACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAA
AGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTTTCATCCTCTAGCTG
ATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTGCTTTTGCTTGTCTGACG
GCGTAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCTAACTGTTTCATC
AGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCCAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATA
GTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTTCAT
TAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATTCCCTGTTTTAATTATGCT
TATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAAGATCATAATGAACTTGTCACGCCTA
AACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTTAGGAATCATCACAAGTGTAGCTGCATTTCA
CCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACTTAACATCAACCATATGTAGTTGATGACC
CGTGTCTTATTCATTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTATAAAATCAG
CACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCATTCAGTGC
ATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAA
CCTAAATTGGGTAGTCTTGTTAGTGCGTTGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTAT
CATGACGTTTCGTGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAACGAACAACTAAATGTCTCTAAA
TGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCCTCAGAT
TCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGT
CGGCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAAC
ATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAA
TAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGT
GGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAG

GAAGTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATG
GGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAAT
CCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAA
AGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCTC
ATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCAGGCAGCAGTAAACGAACTT
CTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCT
TGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTTTGGTAAAGGCCAACAACAACAA
GGCCAAACTGTCATAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAA
AACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCC
AGAACAACCCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACAAGGAACTGAT
TACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCG
GAATGTGCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACAC
AGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGC
TGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGAC
AAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGC
AACTGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAACAATTGCAA
CAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACAA
GGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCT
TGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATC
TCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACC
ACATTTTACCCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAG
GGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTA
TCCCCATGTGATTTTAATAGCTTCTTAGGAGAATGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNN

SEQ ID NO: 23

> MIG457_gp02 QQH18545.1 glicoproteína de superficie, de genoma UK_MIG457
accesión MW422256

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
FSNVTWFHAISGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLLI
VNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFL
MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINIT
RFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALD
PLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW

NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSP TKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIA
 PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKPFFERDIS
 TEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCG
 PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIDDTDAVRDPQTLEI
 LDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNV
 FQTRAGCLIGA EHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSHRRARSVASQSIIAYTMSLGA
 ENSVAYSNNIAIPINF TISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQYGSFCT
 QLN RALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIED
 LLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLP LLTDEMIAQYTSALLAG
 TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFN SAIGKIQDSLS
 STASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILARLDKVEAEVQIDRLIT
 GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQS
 APHG VVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICH DGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEP
 QIITHTNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPD VDLGDISGI
 NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIM
 LCCMTSCC SCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT

SEQ ID NO: 24

>MW493681.1 Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 aislado SARS-CoV-2/humano/USA/NMDOH-2021013232/2021, genoma completo. [Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)], linaje californiano B.1.427

AAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGATCT
 GTTCTCTAAACGAAC TTTAAATCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTG
 CACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTCGTTGACAGGACACGAGTA ACT
 CGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCATCAG
 CACATCTAGGTTTTGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCC
 TGGTTTCAACGAGAAAAACACACGTCCA ACTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTT CGCG
 ACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCAC
 GTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTG
 CCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTCAACACGTTCCGATGCTCGAACTGCAC
 CTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATT CAGTACGG
 TCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTG
 GCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATA
 GTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCC
 TTATGAAGATTTTCAAGAAA ACTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGT TACCCGTG

AACTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTGCGATAACAACCTT
CTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTGCT
GGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGG
GTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTT
TGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAATTAAATTGGCAAAGAAATTTG
ACATCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCCATAATCAAGA
CTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTCGA
TCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTTCAACTCT
CATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAA
GCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTG
TGGTTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTC
AGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAA
CCATTCTTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTCTTAT
GTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAG
GTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACAACCTT
CTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAACTT
AATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTG
GAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGG
TAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAAC
AGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTA
CGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGCTCAAAATTCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTG
ATGCTATGATGTTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACA
TTACAGGTGGTGTGTTTCACTTGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACT
GTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGG
TGTAAGATTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTT
GTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGT
TCAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCAT
TATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACT
CAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCAT
GCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAG
AAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAAGTGGTGATTACAACCATTAGAACAA
CCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGG
GCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATA
TGATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACT

TTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTT
TGAACCTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAG
TTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCAT
AAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATG
AGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCT
TCACATATGTATTGTTCTTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTG
TGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATT
ACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAA
GAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAG
ACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACACTACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCT
CAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTTCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAG
TGTTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTAAAAATGCAGACATTGTGGAAGA
AGCTAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAAC
ATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAAATGCCATGCAAGT
TGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTG
TTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGGCCCAAATGTT
AACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCAC
GAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACAT
TCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
AAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTGGAATGAAGAGTGAAAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGA
AAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTG
TTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTA
CTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTTAGTGAC
ATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAA
GAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGCCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTAC
CCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAA
TTCTTGGAAGTGTCTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACA
CGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCG
TAAATATAAGGGTATTAAATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTT
ACTTTTACACCAGTAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAA
ATGAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAA
GAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTC

ACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGA
AGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTGGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTC
TGGACAATCTACACAAGTATAGAAATTTCTTAAGAGAGGTGATAAAAGTGTAT
ATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGAC
AATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACA
GTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACA
ACAGTTTGGTCCAACTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAA
TTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGA
GGCTTTTGAGTACTACCACACAAGTATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAG
CATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTA
AATGGGCAGATAACAAGTGTATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATA
GAGTTGAAGTTTAAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTG
GTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGT
GAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTTCAACATGCCAATTTAGA
TTCTTGCAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAACTTGTGGACAACAGCAGACAA
CCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTT
AAGAAAGGTGTTTACAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGT
ACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACTTA
AGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCAC
TATAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACA
AAGTCCTCAGAATACAAAGGTCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTA
CACAACAACCATAAAACCAGTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAAT
TGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAGAGCAACC
AATTGATCTTGTACCAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTT
TGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAA
ACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGG
TGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTAC
ATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAA
ATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCG
TTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGTCTGCGAAG
ATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAATCCTACCATACAGAAAGACGTT
CTTGAGTGTAAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGC
AAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTT
ATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAG
GTTTGAAAACCCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGAT

ACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAGTTGTTAGTACAACACTACTAAC
ATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTT
TATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAAGCATCTA
TGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCGGTAAATTTTGTCTAGAG
GCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTT
GGTTTTTACTATTAAGTGTTTGCCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAG
GTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGC
TATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGT
AGTGTTTGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATA
CAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAG
TGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCA
ATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCTTGGCTTA
TGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGT
ACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACG
GTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTC
GAATGTACAACACTATTGTTAATGGTGTTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGA
GGTAAAGGCTTTTGCAAACACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGT
GCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAA
AAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACAGTGA
AGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGA
CATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGT
TCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCT
GCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACT
AGATCAGGCATTAGTGCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTTAAACGTACCAATGGAAAACTCA
AAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAAT
GTCTTATCTACTTTTATTTTCAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTCAGATGTAGA
AACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTAC
TGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACAC
CCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCATATTAATGCGCAGGT
AGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTC
TGAACAACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCAC
TTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAAGTTACACTTG
TGTTCTTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTCATGTCATGTCTAA

ACATACTGACTTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCA
CTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACA
CATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCCATTGATT
GCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCACGA
TATTACGCACAATAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTAGTGACG
TTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACAT
CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCA
GTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTA
CGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACAC
CTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGC
ACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATG
GGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATG
CTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGG
ACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTT
GCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGC
CTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCCTGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTAC
TCATTCTTACCTGGTGTGTTTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTA
ATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTTACACCTTTAGTAC
CTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTTCTATTGGTT
CTTTACTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTT
TGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGC
GTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATA
AGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAACCTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGT
TGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTA
CCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAA
TGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGAT
CTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTCGTAAGT
CTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACAT
TCTATGCAAAATTGTGTACTTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACC
TAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAGTGTTAGCTTGTTA
CAATGGTTCACCATCTGGTGTGTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATTA
AGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGGTTTTAACATAGATTATGACT
GTGTCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGC
ACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGC

AGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTG
TTATAAATGGAGACAGGTGGTTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTTAATGACTTTA
ACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCATGTTGACATA
CTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATT
AAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTAT
TAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC
AAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATT
TTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTTGT
ATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAA
TGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTTTTGTTACCTTCTCTTG
CCACTGTAGCTTATTTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATT
ATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTG
TGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGT
ATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTAT
AAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATC
TCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACGTGCATGTTTTTGGCCAAAGGT
ATTGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTTC
AGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTGTACTTGTTACTTTGGCCT
CTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTATGATTACTTAGT
TTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCCAAGAATA
GCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTTGT
ATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGACATCAGTAGT
CTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGCTC
AATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTT
GAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACAT
AAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCC
TCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTTAT
GAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTC
TTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGG
AAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGA
CAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAA
AGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTT
CCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAAATTAATGGTTGTCATACCAGA
CTATAACACATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATT
GTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGAAA

TTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGG
GCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGACA
GATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTA
GCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATT
ACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGATGGAACCTGGTACTATCTATA
CAGAACTGGAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCCTAAAGT
GAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGG
TAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCC
AATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAA
GATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTAC
ACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAA
GAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCC
AAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTG
TGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTA
TGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTC
AGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTA
CACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCTGTATACAGGGCTTTTGACATCTA
CAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTGCTTCCA
AGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACA
CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAAGATTGTCCAG
CTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACAT
ATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAG
GCATTTTGTATGAAGGTAATTGTGACACATTAAAAGAAATACTTGTACATACAATTG
TTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGA
TATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTAAAAA
CAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTA
GATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTCATACAAACCAC
GCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTTCATTGTTAATGCCTATATT
AACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGC
CTTACATTAAGTGGGATTTGTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTC
TTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTAACTGT
TTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTTAATGTTTTATTCTCTACAGTG
TTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTTC
ATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGG
ATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTG

ACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGC
TTTTAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAAGTGTCAAACCCGGTAAT
TTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAG
TTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCG
ATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTAT
TTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATG
CTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAAT
GGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTT
TTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTAT
GCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTA
CTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGA
GGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTT
AAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTA
AATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGCT
CGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGA
GTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAAC
CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTAAC
ATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAA
AATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATA
GAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAA
CATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTAT
GCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAA
AACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGG
ACCTCATGAATTTTGTCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGT
GTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGAT
GATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTAT
AGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCAATT
GTAATTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACA
TGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTT
ATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCT
TTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTTAT
GTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTG
TTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCTAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTT
TACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCA
TTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGAT

AATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTA
CATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCA
AAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTG
CTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACT
TAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAATAAAAAACAGTAAAGTACAAAT
AGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGT
ACAACAACCTACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTA
ATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGG
CTTATACCCAACACTCAATATCTCATATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAATTATCA
AAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAG
AGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATAC
AGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAAATATTTGC
CTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTGTTTAT
AAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTG
CCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTA
TGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCG
ACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACC
AGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAACTATAGGTCCAGACATGTTCCCT
CGGAACCTTGTCGGCGTTGTCCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGTTTT
ATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTT
ATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGC
GTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTT
ACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAA
CTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACCACT
GAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAA
AGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTA
CAAGTCTTGAAATTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACA
GGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACC
TACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAACTGAAGGTTTATGTGTTGACATAC
CTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAA
ATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTAT
AAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGA
GAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCT
AGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGT
TAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACA

AAGGACTTCCTTGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACA
CTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTT
GACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTG
ATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCAT
TCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGT
TTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGC
ACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGC
TTTGTTAAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAA
GATTAATGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAG
CAGACAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTA
CCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAG
CTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAG
ATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTG
TTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGT
GGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGC
TTTTGTTAATTTAAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCT
CATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTG
TATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACA
GATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTT
TACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTA
GAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGA
AGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTTGATGT
AGAATTGTTTGAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGC
TAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGG
ACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATA
TCTACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGAT
TTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTGTATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTAT
TTAGAAATGCCCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAA
CCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGC
CGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTTGTCCAACAATTACC
TGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAAT
GGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGA
AGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTG
GTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAG
AAGATTTTATTCCCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTCATAACAGATGCGCAAA

CAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGTG
AAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTATTG
ACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAACATTTT
ACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTT
TACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAG
TGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTC
AATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTG
GTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTT
GCCTACGGGTACGCTGCTTGTCGATTGAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAG
ATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTC
ATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCT
AAAGAGGGTTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGG
AGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTATAAGC
TCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCA
TCTGAAGCATTTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGAT
GGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTG
TCTTCCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCT
GTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAA
GGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTT
AACAACTAAACGAACAATGTTTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTATTCA
GTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCCTGCATACACTAATCTTTTAC
ACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCA
GGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGTTCCATGCTATACATGTCTC
TGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTG
TTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGTACTA
CTTTAGATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTA
TTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGTATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATT
GCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGT
AATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATAT
ATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCT
TTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTA
CTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGC
TGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATA
TAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAG

AAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTA
ACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGT
GCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAC
AGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATC
ATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTT
TACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCG
CTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTA
CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAAT
TATAATTACCGGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGAT
ATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTGGAAGGTTT
TAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGTTA
CCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTG
TTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACT
TCAATGGTTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCT
TTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACA
GACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGTCAGTGTTATAA
CACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTTAACTGC
ACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTA
TTCTACAGGTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAAC
ATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGT
TATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCA
TCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACT
CTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGT
CTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAA
TGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTA
ACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAA
ACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTCACAAATA
TTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAC
AAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGA
TATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGC
CACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGT
ACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGC
TATGCAAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGA
GAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAAATTCAAGACT
CACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACCTCAAGATGTGGTCAACCAAAAT

GCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCA
AGTGTTTTAAATGATATCCTTTACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAT
TGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAAT
TAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCA
GAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCT
TATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATG
TCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTATGATGGAAAA
GCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAAC
ACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGG
TAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC
TGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACC
AGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAA
AGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATC
TCCAAGAACTTGGAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTA
GGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTAT
GACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAT
TTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAA
ACGAACTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGAAGTGAAGC
AAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATA
CCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCCGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGC
TGTTTTTCATAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCAC
TCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTGTAAACAGTTTACT
CACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTCTATCTTTATGCT
TTAGTCTACTTCTTGACAGATATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTT
TGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGC
TGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAAGTCTTCAATT
GTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGAT
TGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACA
GTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACT
GGTGTGTAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGA
ACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGG
AACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCT
GATGAGTACGAACTTATGTACTCATTCGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGT
TAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCAT
CCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTG

TAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCC
TGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAA
TTTTAGCCATGGTAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTC
CTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTA
CAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTTCTCT
GGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATA
AATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGCTTGTAGGCTTGATGT
GGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGTGG
TCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCT
GACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGA
CATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTA
AAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCG
CAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCA
ACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGAC
AGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGAT
ATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATA
AACCTCATAATTAAAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAG
ATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATTCTTTTCTTG
GCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGG
TACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCAC
CATTTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTG
CTTTTGCTTGTCCTGACGGCGTAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTT
TCACCTAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCCAATTTTT
CTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAGAAAGACA
GAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATT
CCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTGAAGATCATAAT
GAACTTGTCACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTTAGGAATCATCACA
ACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACC
ATATGTAGTTGATGACCCGTGTCCTATTCACCTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGT
AGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCT
AAATCACCCATTTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCTGTTTACCTTTT
ACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGGGTAGTCTTGAGTGCGTTGTTTCGTTCTA
TGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAACGAA
CAAATATAATGTCTGATAATGGACCCCAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTAC
GTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGG

GGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTG
TTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAG
AGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGA
TGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTA
ACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGA
TCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTCCTC
AAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTC
AAGCCTCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCA
GGCAGCAGTAGGGGAATTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCT
GCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTG
GTAAAGGCCAACAAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGC
TTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATAACAATGTAACACAAG
CTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACT
AATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCA
GCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGG
AACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCA
AAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAA
CAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACTCAAGCCTTACCGCA
GAGACAGAAGAAACAGCAAACGTGACTCTTCTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATT
TCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAACT
CATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTCGCTTTTCCGTTTAC
GATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAAGTAG
ATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAAACATTAGGGAG
GACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGT
ACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAAAA
TTAATTTTAGTAGTGCTATCC

SEQ ID NO: 25

>QQV21856.1: proteína de superficie S

MFVFLVLLPLVSIQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFF
SNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSL
IVNNATNVVIVKCEFQFCNDPFLGVYYHKNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFL
MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINIT
RFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALD

PLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW
 NRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQA
 PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDI
 STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYPYRVVLSFELLHAPATVC
 GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTL
 EILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
 NVFQTRAGCLIGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL
 GAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSF
 CTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI
 EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPLLTDEMIAQYTSALL
 AGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD
 SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDR
 LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP
 QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFY
 EPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
 GINASVUNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAVMVT
 IMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVCLKGVKLHYT

SEQ ID NO: 26

>MW306426.1 Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 aislado SARS-CoV-2/humano/USA/CA-CZB-12872/2020, genoma completo. [Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)]. Linaje californiano B.1.429

ACTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTTAAAATCTGTGTGGCTGT
 CACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTC
 GTTGACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTC
 CGTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTGTGACCGAAAGG
 TAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGT
 TTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGG
 AGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGT
 AGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTCAACAAAC
 GTTCGGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGA
 ACTCGAAGGCATTACGTACGGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCT
 CATGTGGGCGAAATACCACTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTA
 ATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGG
 CGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAAC

ATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACAC
TCGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCTCTTGAGTGCATTA
AAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGA
CTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTG
CTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAATT
AAATTGGCAAAGAAATTTGACATCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCC
TTAAATTCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGG
CTTTATGGGTAGAATTTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACC
AAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATGGCAG
ACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAA
AGAAGGTGCCACTACTTGTGGTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAATTTATT
GTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCA
TAATGAATCTGGCTTGAAAACCATTTCTTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTG
GAGGCTGTGTGTTCTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCA
CGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATAACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCG
AAGGTCTTAATGACAACCTTCTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACATCAAT
ATTGTTGGTGACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTTCT
GCTTCCACAAGTGCTTTTGTGGAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAA
ACAAATTGTTGAATCCTGTGGTAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAG
GTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCA
TCAGAGGCTGCTCGTGTTGTACGATCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGCTCA
AAATTCTGTGCGTGTTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTCAC
AGTATTCAGTGAAGTCACTGATTGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACA
ATCTAGTTGTAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGG
CTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTT
GAAGAGAAGTTTAAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGTTGGGAAATTGTTA
AATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCA
AAGGAAATTAAGGAGAGTGTTGAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTGGCT
TTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGG
TGAAACATTTGTTACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAG
AAGAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAG
GGAGAAACACTTCCCACAGAAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAACTGGTG
ATTTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCACTGGTTGGT
ACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTA
CTGTGCCCTTGACCTAATATGATGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCG

GTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTA
CAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAAGTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGA
GAAGTGCTCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGT
GTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACC
ACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGT
CTGGTGAGTTTAAATTGGCTTCACATATGTATTGTTCTTTTTACCCTCCAGATGAGG
ATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGA
GTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTG
CTGCTCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAA
CAAAGTGTGGTCAACAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAAGTACTATTCAAA
CAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAAGTTACACCAGTTGTTGAGT
ATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAGTACTGACAATGTATACATTTAA
AATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAAAAAGGTAAACCAACAGTGGTTGTTAATGC
AGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCT
ACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACT
TAAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTC
ATGTTGTCGGCCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCT
TATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATT
TTTGGTGCTGACCCTATACATTCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAAT
GTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTG
GAAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGG
AAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGAT
GATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAAGTCTGGAAGAACTAA
GTTCTCACAGAAAAGTGTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGA
TTCTGCCACTCTTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATA
TATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTGTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTA
AAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAAC
AGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGG
AGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGTGTAAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTA
TCTCTAATGAGAAGCAAGAAATTCTTGGAAGTGTGTTCTTGGAATTTGCGAGAAATG
CTTGACATGCAGAAGAAACACGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAAGTAAAG
CCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAAATACAAGAGGGTGTG
GTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAACAAGTGTAGCGTCACTT
ATCAACACACTTAACGATCTAAATGAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTA
ACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCC

AGCTACAGTTTCTGTTTCTTCACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTAC
TTCTTCTTCTAAAACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTGGTTC
CTATAAAGATTGGTCCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAA
GAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATG
GTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGG
ACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGA
CATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATG
TTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAAACATTTTATGTTTTACCTAA
TGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTT
TTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATACCCACAA
GTTAATGGTTTAACTTCTATTAAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCA
TTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGC
TTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCT
ACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTG
TTTCAACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAAC
TTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGC
ACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTGAGATACCTTGTACGTGTGGTAAA
CAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACC
ACCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTG
GTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCA
TAGACGGTGCTTTACTTACAAAGTCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGGATGTT
TTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATTGGAT
GGTGTGTTGTTTGTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAA
TTCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACG
CAAGCTTCGATAATTTTAAGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAA
CCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCC
CTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTA
AGAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTA
ATAAAGCCACGTATAAACCAAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAA
CCAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGATGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAA
TGATAATCTTGCCTGCGAAGATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAAAT
CCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGG
AGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCC
ACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTA
ATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTGAAAACCCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCT

GTTAATAGTGTCCCTTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAA
GTTGTTAGTACAACACTAACAATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAAT
TATATGCCTTATTTCTTTACTTTATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAA
ATTCTAGAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGT
GTCGGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTTCT
AAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTTTGCCTAGGTTCTTTAA
TCTACTCAACCGCTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACT
GTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTAC
TGACTGGTTCTATACCTTGTAAGTGTGTTGCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACC
TATCCTTCTTTAGAACTATACAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTAAGT
CTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCT
ATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATT
TTATTAGTAATTCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGA
TTTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAA
GTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAAAC
GTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACATTGTTAATGGTGTTAGAAGGTCC
TTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGCAAACCTACACAATTGGAATTGT
GTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAG
AGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACAT
CGTTGATAGTGTTACAGTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTG
GTCAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTTGTTAACTTAGACAACCTGA
GAGCTAATAACACTAAAGGTTTATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTATGGTAAAT
CAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATG
TGCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGC
GGAAGTTGCAGTTAAAATGTTTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTTAA
CGTACCAATGGAAAACTCAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAA
AGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTACAGCAGCTCGGCAAGGG
TTTGTTGATTGAGATGTAGAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACAT
CAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAA
CAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCG
CGTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGT
TAAAGATTTTCATGTCATTGTCTGAACAACCTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTA
AAAAGAATAACTTACCTTTTAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATG
TTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAG
CAGTTAATTAAAGTTACACTTGTGTTCCTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAA

CACCTGTTTCATGTCATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACA
AGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTGTTTGT
AACAAACATGCTGATTTTGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAA
TGACAAAGCTTGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTC
GTGCCTGGTTTGCCTGGCACGATATTACGCACAACATAATGGTGACTTTTTGCAATT
CTTACCTAGAGTTTTTAGTGCAGTTGGTAATATCTGTTACACACCATCAAACTTAT
AGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTT
TTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAA
GGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGG
CTCTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAAC
TTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTTT
GTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAACAATGATTATTACAGATCTTTACCA
GGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTA
ATTCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGT
AGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTG
GTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCCTG
TACTCTGTTTAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTTTATTCTGTTATTTACTT
GTAATTGACATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATG
GTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTT
CCACAAAGCATTTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTA
ATGGTGTTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATA
AAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATA
GATACTTAGCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAAC
GCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAAC
TCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTT
GCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATG
GTACAAGTAACTTGTGGTACAACCTAACGCTCTTTGGCTTGATGACGTAGT
TTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATG
AAGATTTACTCATTCGTAAGTCTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTT
AACTCAGGGTTATTGGACATTCTATGCAAAATTGTGTACTTAAGCTTAAGGTTGATA
CAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGATTCAACCAGGACAGACT
TTTTCAGTGTTAGCTTGTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATG
AGGCCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTTGG
TTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTTGTACATGCACCATATGGAATTACC
AACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACCTTTTGTG

ACAGGCAAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTA
GCTTGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTAC
CACAACCTCTTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAAC
ACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTT
TAGATATGTGTGCTTCATTAAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACC
ATATTGGGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAA
TGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAAGTGAAGAACAATCAAGGGTACACACC
ACTGGTTGTTACTCACAATTTTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAAT
GGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTAT
TGCTATGTCTGCTTTTGCAATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTT
GTTTTTGTTACCTTCTCTTGCCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGC
TAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTG
GTTTTAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTA
TGACAGCAAGAAGTGTGTATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAA
TGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTT
CATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACGT
CATGTTTTTGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTT
CATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTT
TTGTACTTGTTACTTTGGCCTCTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCT
TGGTGTTTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGG
ACTACTCCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAAATTGTTGG
GTGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGAT
GTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATC
ATCATCTAAATTGTGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAA
AGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCAT
GCAGGGTGCTGTAGACATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCA
ACCTTACAAGCTATAGCTTCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCT
ACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCT
TAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAG
CCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAA
CAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGC
TTTTCACTATGCTTAGAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATG
CAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAAACTA
ATGGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTT
ACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAT

TGTTCAACTTAGTGAAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTAT
TGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTC
CTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCAC
TGATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTG
CACTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGATGGA
ACTGGTACTGTCTATACAGAACTGGAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACC
TAAAGGTCCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAAACAACCTAAATAG
AGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCA
ACAGAAGTGCTGCCAATCACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTGTAGATGC
TGCTAAAGCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTG
TTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAA
GCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTT
GCCACATAGATCATCCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTA
CAAATACCTACAACCTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGT
CTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGC
GAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTA
AGTGCAGCCCGTCTTACACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACA
GGGCTTTTGACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTA
ATTGTTGTGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTG
TAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTAC
TTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGT
GACATGGTACCACATATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCT
CGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGATGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACT
TGTCACATACAATTGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATT
TGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGC
CAAGCTTTGTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGT
TGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTG
ATTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCAT
TGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGAC
ACTGACTTAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGA
AGAGAGGTTAAACTCTTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACC
CAAATTGTGTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTTAATG
TTTTATTCTCTACAGTGTTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATAT
TTGTTGATGGTGTTCATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGT
GTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTA

CTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGA
TAAACGCACTACGTGCTTTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAAC
TGTCAAACCCGGTAATTTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTT
CTTTAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTA
ATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATA
TCAGACAACACTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATG
GTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGT
TTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAG
GATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAA
ATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGT
CTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAAT
AGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTCTATGGTGGT
TGGCACAACATGTTAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGG
TTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCT
CACTTGTTCTTGCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTAT
AGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTT
CACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCT
AATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCT
ACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTA
TGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACG
CATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTT
TCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCA
GTTCTTTATTATCAAAACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACT
GACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGTCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACA
GGGTGATGATTATGTGTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCC
GGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTT
CGTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATG
CTGATGTCTTTCATTTGTACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAG
GACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAAACACTTCAAGGTATT
GGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGT
TGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATAC
GTAGACCATTCTTATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATA
AATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACA
GATGTGACTCAACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCA
CCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACA

TGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGAC
AAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTG
CAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCT
ACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAA
ACCTAGACCACCACTTAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACATAAAAA
CAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCT
GTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTG
ACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTA
TGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAATATCTCATATGAGTTTTCTAGCAA
TGTTGCAAATTATCAAAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCAC
CTGGTACTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCT
CGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGG
CATTAAAATATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTG
TAGAGTGTTTTGATAAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTA
CTGTAAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCA
ATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTA
TGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAG
GGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACCTATAGG
TCCAGACATGTTCTCGGAACCTTGTCGGCGTTGTCCTGCTGAAATTGTTGACACT
GTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCA
ATGCTTTTAAATGTTTTATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTA
CAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGA
AAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTG
GACTACCAACTCAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCAT
ATTCACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGC
TATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATG
ACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAAATTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAA
GCTGAAAATGTAAACAGGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACA
TCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAACTGAAGGTT
TATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCT
ATGATGGGTTTTTAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACC
CGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTGAGGGGT
GTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCT
ACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATAC
AGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCA

TACCACTTATGTACAAAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAA
ATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGC
ACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCA
CCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTAT
GCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGAT
GTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCA
AGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAG
CTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATT
GGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTTGTAAGGTTCAACACATGGTTGTTAA
AGCTGCATTATTAGCAGACAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAG
CTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCT
TG TAGTGACAAAGCTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCT
GACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTGCGATAGATATCC
TGCTAATTCCATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCC
TGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTT
TTGATAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAG
TCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAA
AGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCAT
GCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTT
TAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAG
ACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTAAATAAGGGACACTTTGATG
GACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTT
GATGGTGTGATGTAGAATTGTTTGAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCA
TTTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAA
TAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATG
CTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAA
CCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTGTATGGTAGAGTTGATGG
TCAAGTAGACTTATTTAGAAATGCCCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTG
TTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACA
TTAATTGGAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTT
GTCCAACAATTACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAA
CCCAGGAGTCAAATGGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGA
ACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTC
ATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAA
TCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTTC

ATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTA
CTTGATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTT
GTCAAAGTGACTATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGC
CATGTAGAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGT
TGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCA
AAATTATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAT
ATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACTTAGCTGTACCCTATAATATGA
GAGTTATACATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTT
TTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTGAGATCTTAATGACTT
TGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTA
ATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAA
AAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAA
AGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCT
GATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGT
GAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCAC
GCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACA
AATCCAATTCAGTTGTCTTCCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAAT
TAAGGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTAT
CTCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTA
GTGATGTTCTTGTTAACAACATAACGAACAATGTTTGTGTTTTCTTGTTTTATTGCCA
CTAGTCTCTATTGAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATAC
ACTAATTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCAGATCCTCAGTT
TTACATTCAACTCAGGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGTTCCAT
GCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACC
ATTTAATGATGGTGTTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTG
GATTTTTGGTACTACTTTAGATTTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGC
TACTAATGTTGTTATTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGATCCATTTTGGGT
GTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGTATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCT
AGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAA
GGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAAGAATATTGATGG
TTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCA
GGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTA
GGTTTCAAACCTTTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTT
CAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGAC
TTTTCTATTAAAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACT

TGACCCTCTCTCAGAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAA
TCTATCAAACCTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTTA
ATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTG
TTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTA
TATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTA
AATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA
GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATT
ACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAATTCTAACAATCTTGATTCTAA
GGTTGGTGGTAATTATAATTACCGGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAAC
CTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAAT
GGTGTGGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACT
AATGGTGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACAT
GCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATG
TGTCATTTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACA
AAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCT
GTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGG
TGTCAGTGTTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCA
GGGTGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTA
CTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAA
TAGGGGCTGAACATGTCAACAACTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGG
TATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTA
GCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGC
TTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGA
AATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTG
GTGATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAAT
TAAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTT
TTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTT
AATTTTTACAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAA
GATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGACAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGG
TGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACG
GCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCT
GCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCAT
TACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAAATGGTATTGGAGTTACAC
AGAATGTTCTCTATGAGAACCACAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGCGCTATTG
GCAAAATTCAAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACCTTCAAGAT

GTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACTTAGCTCCAA
TTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAGTTGA
GGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACA
TATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGC
TGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTG
GAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTC
TTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCAT
TTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCA
CACACTGGTTTGTAACACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACA
ACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTT
TATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTT
AAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTC
AGTTGTAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAA
ATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAGTATGAGCAGTATATAAAATGG
CCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGAC
AATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTT
GTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGT
CAAATTACATTACACATAAACGAACTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATT
GGAAGTGTAACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGT
TCGCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATT
GTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTTCATAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAA
AAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGT
TGTTGTTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGTTGGCCTTGAAGCC
CCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGACAGAGTATAAACTTTGTAAGAA
TAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTAT
GATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTAC
AATAGTGTAACCTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATT
TCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAA
AGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAAC
TCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGTAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAAT
TGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGA
GTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGT
GCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGTTTCGGAAG
AGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTCGTGGTATTCT
TGCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAAT

ATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAAT
CTGAATTCCTTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAG
TTTTTCTGTTTGGAACCTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCG
TTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTC
CTTACATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTAT
ATAATTAAGTTAATTTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTG
CTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGC
TTGTCTTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTG
CGCGTACGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTG
CCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTCGTAATCG
GAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTG
TGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTT
ATTACAAATTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATA
CAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTG
ACAATATTGCTTTGCTTGACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTT
CAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATT
TGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACT
GAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAA
CATGAAAATTATTCTTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCA
CTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGCTCTTCTG
GAACATACGAGGGCAATTCACCATTTATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTG
ACTTGCTTTAGCACTCAATTTGCTTTTGCTTGCTGACGGCGTAAACACGTCTA
TCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCTAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTC
AAGAACTTTACTCTCCAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTT
GCTTCACACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTT
GTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATTCCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTC
TCACTTGAACGTGCAAGATCATAATGAACTTGTCACGCCTAACTAACATGAAATTT
CTTGTTTTCTTAGGAATCATCACAACGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTA
CAGTCATGTACTCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGTCCTATTCATT
CTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATT
GTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCATTAGTACATCGATATCGGTAAAT
ATACAGTTTCCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGGGTAGTC
TTGTAGTGCGTTGTTGCTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTTCGTGTT
GTTTTAGATTTTCATCTAAACGAACAACTATAATGTCTGATAATGGACCCCAAATC
AGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAA

CCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTT
ACCCAATAATACTGCGTCTTGTTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGAC
CTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGA
CCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAA
ATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAG
CTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGG
AGCCTTGAATACACCAAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCT
GCAATCGTGCTACAACCTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAG
AAGGGAGCAGAGGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAA
CAGTTCAAGAAATTCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAATTTCTCCTGCTAGAATG
GCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACC
AGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAACAAGGCCAAACTGTCAC
TAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACT
AAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAG
GAAATTTTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCC
GCAAATTGCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATT
GGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAAT
TGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTG
ACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAGAAGAAGGC
TGATGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACCTGTGACTCTT
CTTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAG
TGCTGACTCAACTCAGGCCTAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTAT
ATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAAT
TCTCGTAACTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCT
TTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAG
GCCACGCGGAGTACGATCGAGTGACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTA
TATGGAAGAGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTGATTT
TAATAGC

SEQ ID NO: 27

> QPJ72086.1. glicoproteína de superficie de proteína S

MFVFLVLLPLVSIQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFF
SNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSL
IVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFL
MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINIT

RFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALD
 PLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW
 NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQA
 PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNRYRLFRKSNLKPFERDI
 STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVC
 GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTL
 EILDITPCSFGGVSIVTPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
 NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL
 GAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSF
 CTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI
 EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLDEMIQYTSALL
 AGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD
 SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDR
 LITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP
 QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFVSNGTHWFTQRFY
 EPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
 GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAVMVT
 IMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO: 28

> fosfoproteína de la nucleocápside [coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo] (número de acceso: QIA98561)

msdngpqnqrnapritfggpsdstgsnqngersgarskqrrpqglpnntaswftaltqhgedlkfprgqgvpinntssp
 ddqigyrratrrirggdgkmkdlspwyfyylgtgpeaglpbygankdgiwvategalntpkdhigtrpannaaivlqlp
 qgttlpkgyaegsrggsqassrsssrnssrnstpgssrgtsparmagnggdaalallldrlnqlskmsgkgqqqqqg
 qvttkksaaeaskkprqkrtatkaynvtqafgrgpeqtqgnfgdqelirqgtdykhwpqiaqfapsasaffgmsrigme
 vtpsgtwltytgaiklldkdpnfkdqvillnkhidaykftppetpkdkkkkadetqalpqrqkkqqtvtllpaadlddfskql
 qqsmssadstqa

SEQ ID NO: 29

> glicoproteína de membrana [síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2] (No. de acceso: QIA98557)

madsngtitveelkkllqwnlvigflftwicllqfayanrnrfllyiiklflwllwpvtlacfvlaavyrinwitggiaiamacvlglm
 wlsyfiassrlfartsmwsfnpetnillnvplhgtltpleselvigavilrghlriaghhlgrcdikldlpkeitvatsrtlsyyklga
 sqrvagd sgfaaysryrignyklnthssssdniallvq

SEQ ID NO: 30

>TLR9 agonista oligo

AACGTTCGAG

SEQ ID NO: 31

> oligo modificado con 2'-desoxi-7-deazaguanosina

TCG₁AACG₁TTCG₁

en donde G₁ es 2'-desoxi-7-deazaguanosina

SEQ ID NO: 32

>oligo modificado con 2'-desoxi-7-deazaguanosina y glicerol

TCG₁AACG₁TTCG₁XG₁CTTG₁CAAG₁CT

en donde G₁ es 2'-desoxi-7-deazaguanosina y X es glicerol