

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 183**

51 Int. Cl.:

C12N 15/861 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2012 PCT/GB2012/000467**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12172277**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12723726 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2714916**

54 Título: **Adenovirus símico y vectores adenovirales híbridos**

30 Prioridad:

25.05.2011 GB 201108879

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

14.03.2018

73 Titular/es:

**OXFORD UNIVERSITY INNOVATION LIMITED
(100.0%)**

**Buxton Court, 3 West Way, Botley
Oxford OX2 0JB, GB**

72 Inventor/es:

**DICKS, MATTHEW DOUGLAS JAMES;
COTTINGHAM, MATTHEW GUY;
HILL, ADRIAN VIVIAN SINTON y
GILBERT, SARAH**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 659 183 T3

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

Descripción

Adenovirus símico y vectores adenovirales híbridos

Campo de la invención

5 Se describen en este documento nuevos vectores adenovirales derivados de un adenovirus de chimpancé, composiciones inmunogénicas de los mismos y su uso en medicina.

Antecedentes

10 Tradicionalmente, las vacunas se han basado en patógenos inactivados o atenuados completos. Sin embargo, para muchas enfermedades infecciosas tales como la malaria, este enfoque no es práctico y el enfoque de la investigación ha cambiado al desarrollo de 'vacunas de subunidades' que expresan solo aquellos antígenos derivados de patógenos que inducen correlaciones inmunes de protección.

15 Las vacunas de subunidades presentan un antígeno para el sistema inmune sin introducir un organismo infeccioso completo. Uno de tales métodos implica la administración de una proteína aislada específica de un organismo infeccioso. Sin embargo, esta técnica a menudo solo induce una respuesta inmune débil y las proteínas aisladas pueden tener una estructura tridimensional diferente a la proteína en su contexto normal, lo que da como resultado la producción de anticuerpos que pueden no reconocer el organismo infeccioso.

20 Por lo tanto, se ha desarrollado un método alternativo que utiliza vectores virales para la administración de antígenos. Los virus son parásitos intracelulares obligados que se replican transfecando su ADN en una célula huésped e induciendo a la célula hospedadora a expresar el genoma viral. Esta estrategia reproductiva se ha aprovechado para crear vacunas vectorizadas mediante la creación de vectores virales recombinantes no replicantes que llevan uno o más transgenes heterólogos. La transfección o transducción del genoma viral recombinante en la célula huésped da como resultado la expresión del transgén heterólogo en la célula huésped. Cuando el transgén heterólogo codifica un antígeno, por ejemplo, la expresión del antígeno dentro de la célula huésped puede provocar una respuesta inmune protectora o terapéutica por parte del sistema inmune del huésped. Como tal, los vectores virales pueden funcionar como vacunas efectivas. Alternativamente, el transgén heterólogo puede codificar un alelo funcional de un gen, cuya expresión puede usarse para contrarrestar los efectos de un alelo mutante deletéreo del gen, en un proceso conocido como terapia génica.

30 Particularmente adecuados para su uso como vectores virales son los adenovirus. Los adenovirus son virus sin envoltura, de aproximadamente 90 - 100 nm de diámetro, que comprenden una nucleocápside y un genoma de ADN de doble cadena lineal. La nucleocápside viral comprende capsómeros pentón y hexón. Una fibra única se asocia con cada base de pentón y ayuda a la unión del virus a la célula huésped a través del receptor Cocksackie-adenovirus en la superficie de la célula huésped. Se han identificado más de 50 cepas de serotipos de adenovirus, la mayoría de las cuales causan infecciones del tracto respiratorio, conjuntivitis y gastroenteritis en seres humanos. En lugar de integrarse en el genoma del huésped, los adenovirus normalmente se replican como elementos episomales en el núcleo de la célula huésped. El genoma de los adenovirus comprende 4 unidades de transcripción temprana (E1, E2, E3 y E4), que tienen principalmente funciones reguladoras y preparan la célula huésped para la replicación viral. El genoma también comprende 5 unidades transcripcionales tardías (L1, L2, L3, L4 y L5), que codifican proteínas estructurales que incluyen el pentón (L2), el hexón (L3), la proteína estructural (L4) y la proteína de fibra (L5), que están bajo el control de un único promotor. Cada extremidad del genoma comprende una repetición terminal invertida (ITR) que es necesaria para la replicación viral.

40 Los adenovirus recombinantes se desarrollaron originalmente para la terapia génica, pero las respuestas inmunes específicas de transgenes fuertes y sostenidas provocadas por estos agentes de administración de genes provocaron su uso como vehículos de vacuna. Además de ser altamente inmunogénicos, los adenovirus ofrecen muchas otras ventajas para el desarrollo clínico de vacunas. El genoma adenoviral es relativamente pequeño (entre 26 y 45 kbp), está bien caracterizado y es fácil de manipular. La eliminación de una sola unidad transcripcional, E1, hace que la replicación del virus sea incompetente, lo que aumenta su predictibilidad y reduce los efectos secundarios en aplicaciones clínicas. Los adenovirus recombinantes pueden acomodar transgenes relativamente grandes, en algunos casos de hasta 8 kb, lo que permite flexibilidad en el diseño de las subunidades, y tienen un tropismo relativamente amplio que facilita la administración de transgenes a una amplia variedad de células y tejidos. Es importante destacar que para las aplicaciones clínicas, los métodos para la producción a mayor escala y la purificación de adenovirus recombinantes a títulos elevados están bien establecidos. Hasta ahora, los serotipos del subgrupo C AdHu2 o AdHu5 se han usado predominantemente como vectores.

55 Sin embargo, la primera generación de vectores de vacunas basados en el adenovirus humano arquetípico AdHu5 mostró poca eficacia en los ensayos clínicos, a pesar de los alentadores datos preclínicos¹. Posteriormente se descubrió que una gran proporción de adultos humanos alberga títulos significativos de anticuerpos neutralizantes contra serotipos humanos comunes, tales como AdHu2 y AdHu5, como resultado de una infección natural. Los anticuerpos neutralizantes podrían reducir la potencia de las vacunas de vectores virales al bloquear la entrada viral en las células huésped y, por lo tanto, la administración del transgén objetivo.

5 La aparición de inmunidad antivectorial preexistente se está abordando mediante el desarrollo de nuevos vectores adenovirales basados en serotipos a los que la población humana tiene menos probabilidades de haber estado expuestos, incluidos los de origen chimpancé^{2,3}. Sin embargo, algunos de tales vectores adenovirales de chimpancé tienen una eficacia limitada sobre la base de inmunidad inexplicada en poblaciones humanas, niveles variables de reactividad cruzada con adenovirus humanos y crecimiento subóptimo en líneas celulares transformadas. Además, es ventajoso disponer de una gama de diferentes vectores adenovirales para su uso en la inmunización frente a diferentes enfermedades, basándose en que la inducción de anticuerpos neutralizantes contra un vector puede evitar su re-administración para otra indicación.

10 El documento WO 2009/073104 describe vectores de adenovirus derivados de adenovirus de chimpancé, es decir, SAdV-25.2, que se usaron, entre otros, para la inducción de anticuerpos neutralizantes cruzados y se consideraron útiles como vacunas para presentar un antígeno seleccionado con el fin de provocar respuestas inmunes protectoras. Estos vectores SAdV-25.2 comprenden proteínas estructurales que tienen una identidad de secuencia de alto porcentaje con respecto a las descritas en este documento.

15 Por lo tanto, continúa existiendo una necesidad en la técnica de vectores adenovirales no humanos altamente inmunogénicos que entreguen eficazmente el transgén diana, minimicen el efecto de la inmunidad preexistente a serotipos de adenovirus y se repliquen de manera eficiente en líneas celulares transformadas.

Sumario de la invención

20 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un vector de adenovirus que comprende una cápside, en donde dicha cápsida comprende las proteínas de la cápsida del adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo natural y encapsida una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos exógena de interés unida operativamente a secuencias de control de la expresión que dirigen la traducción, transcripción y/o expresión de los mismos en una célula animal y una secuencia de señal de empaquetamiento adenovirico,

25 en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo natural es la SEQ ID NO: 1,

en el que dicho vector carece de un locus E1 funcional, y

en donde el vector comprende al menos un marco de lectura abierto de E4 heterólogo de otro serotipo adenovirico.

Un segundo aspecto proporciona composiciones inmunogénicas que comprenden el vector adenoviral según el primer aspecto, opcionalmente en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30 Un tercer aspecto proporciona el uso del vector adenovirico de acuerdo con el primer aspecto o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto en medicina. En particular, el vector adenovirico y las composiciones inmunogénicas se proporcionan para uso en terapia génica, o para uso en la prevención o tratamiento de al menos una infección o para uso en la prevención o tratamiento de al menos una enfermedad, o para uso en provocar o potenciar una respuesta inmunitaria protectora en un animal, o para usar en la inducción de una respuesta inmune protectora en un animal que romperá la tolerancia a un autoantígeno.

35 Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona una secuencia de polinucleótidos que codifica el vector adenovirico de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

Un quinto aspecto de la presente invención proporciona una célula hospedadora transducida con el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

40 Un sexto aspecto de la presente invención proporciona un método para producir el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, preferiblemente generando un clon molecular de AdY25 en un Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC).

Un séptimo aspecto de la presente invención proporciona, por lo tanto, un clon del Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) que comprende la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con el cuarto aspecto de la presente invención.

45 Un octavo aspecto de la presente invención proporciona una línea celular de empaquetamiento que produce el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

También se describe en este documento un vector adenovirico distinto de AdHu5 que tiene una molécula de ácido nucleico que comprende las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5.

Figuras

50 La presente invención se describe con referencia a las siguientes figuras en las que:

La Figura 1 muestra una alineación de secuencia filogenética de las secuencias de aminoácidos de (A) la proteína hexón y (B) la proteína de fibra de diferentes serotipos de adenovirus. Las secuencias se agrupan en los seis grupos de adenovirus A-F.

5 La Figura 2 muestra una alineación de la secuencia filogenética basada en la secuencia de nucleótidos genómicos completa de adenovirus de tipo natural de diferentes especies. Las secuencias se agrupan en los seis grupos de adenovirus A-F.

La Figura 3A es un histograma del rendimiento viral (unidades infecciosas/ml) de AdHu5 y tres vectores basados en AdY25 que expresan proteína verde fluorescente (GFP): i) AdY25 E4 de tipo natural ("Y25E4wt"); ii) AdY25 E4 AdHu5 Orf6 ("Y25Ad5E4Orf6") y iii) AdY25 AdHu5 E4Orf4/6/7 ("AdChOX1").

10 La Figura 3B es un histograma de la relación de focos de GFP frente al título del anti-hexón para AdHu5, AdCh63, AdY25 E4 de tipo natural y las construcciones A-E, como se describe en la Figura 3C, todas expresan el antígeno TIPeGFP.

La Figura 3C es una tabla que detalla la construcción de las construcciones A, B, C, D y E del vector de AdY25 E4-modificado.

15 La figura 3D es un histograma de la relación del gen marcador: título del hexón para vectores basados en AdChOX1 que expresan TIPeGFP, que tiene transgenes fluorescentes GFP o mCherry. Todos los datos son representativos de al menos dos experimentos independientes. Las barras de error muestran la media y SEM.

La Figura 4 es una representación gráfica de la inmunogenicidad celular (células formadoras de manchas (SFC)/millón) de ChAdOX1 en comparación con AdCh63 y AdCh68.

20 La Figura 5 es una representación gráfica del efecto de la modificación de E4 en las respuestas ELISpot del bazo de IFN- γ (SFC/millón) frente a dos epítomos, Pb9 y P15, dos semanas después de la inmunización intramuscular de ratones Balb/c (4/grupo) con tanto 10^8 como 10^6 unidades infecciosas (ifu) de vectores basados en AdY25 con las siguientes regiones E4: i) región E4 de tipo natural ("E4wt"); ii) E4Orf6 de AdHu5 ("E4Orf6"); o iii) E4Orf4, 6 y 7 de AdHu5 ("E4Orf4/6/7").

25 La Figura 6 es un histograma que muestra la prevalencia de anticuerpos neutralizadores de vector en sueros humanos de (A) el Reino Unido y (B) Gambia, frente a Y25Ad5E4Orf6 (referido en la Figura 6 como "ChAdOX1") y AdCh63.

30 La Figura 7 es una representación gráfica de la inmunogenicidad humoral de vectores basados en ChAdOX1 y AdCh68 que llevan el antígeno TIPeGFP. Después de 56 días después del cebado, se reforzaron los ratones con 10^6 pfu de MVA – TIPeGFP. Se recogió el suero y se midieron las respuestas mediante ELISA de punto final a) 50 días después del cebado y b) 10 días después del refuerzo. Media y significancia indicados. Análisis estadísticos realizados por ANOVA de una vía. La línea punteada indica el límite de detección del ensayo.

35 La Figura 8A es una representación gráfica de la inmunogenicidad celular (células formadoras de manchas (SFC)/millón de esplenocitos) del vector ChAdOX1 que lleva el antígeno Ag85A de Mycobacterium tuberculosis, en tres dosis diferentes. Las respuestas inmunes celulares frente a Ag85A se determinaron mediante ensayo de ELISpot con IFN- γ utilizando esplenocitos estimulados con péptidos sintéticos correspondientes al epítipo restringido inmunodominante conocido de células T CD4⁺ H-2^d en Ag85A (p15).

40 La Figura 8B es una representación gráfica de la inmunogenicidad celular (células formadoras de manchas (SFC)/millón de esplenocitos) de ChAdOX1 que lleva el antígeno Ag85A de Mycobacterium tuberculosis, en tres dosis diferentes. Las respuestas inmunes celulares frente a Ag85A se determinaron mediante ensayo de ELISpot de IFN- γ usando esplenocitos estimulados con péptidos sintéticos correspondientes al epítipo inmunodominante conocido de células T CD8⁺ H-2^d restringido en Ag85A (p11).

45 La Figura 9 es una representación gráfica de la inmunogenicidad celular (células formadoras de manchas (SFC)/millón de esplenocitos) de ChAdOX1 y HAdV-5 que porta la nucleoproteína (NP) y la proteína matricial 1 (M1) del virus de la Influenza A, en dos dosis diferentes. Las respuestas inmunes celulares a la nucleoproteína (NP) se determinaron mediante ensayo de IFN- γ ELISpot usando esplenocitos estimulados con péptidos sintéticos correspondientes al epítipo inmunodominante conocido de células T CD8⁺ H-2^d restringido en NP.

Descripción detallada

50 La presente invención se refiere a nuevos vectores adenovirales derivados de un adenovirus de chimpancé, AdY25, composiciones inmunogénicas de los mismos y su uso en medicina.

El AdY25 es un adenovirus de chimpancé que ha sido secuenciado por primera vez por los presentes inventores. La secuencia de nucleótidos se proporciona en SEQ ID NO. 1.

- Un primer aspecto de la presente invención proporciona, por lo tanto, un vector de adenovirus que comprende una cápsida, en donde dicha cápsida comprende las proteínas de la cápsida del adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo natural y encapsida una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos exógena de interés unida operativamente a secuencias de control de la expresión que dirigen la traducción, transcripción y/o la expresión de los mismos en una célula animal y una secuencia de señal de empaquetamiento adenovírico,
- 5 en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo salvaje es la SEQ ID NO: 1,
- en el que dicho vector carece de un locus E1 funcional, y
- en el que el vector comprende al menos un marco de lectura abierto de E4 heterólogo de otro serotipo adenovírico.
- 10 Las personas expertas en la técnica apreciarán que existen homólogos, equivalentes y derivados de todas las secuencias de ácido nucleico descritas en este documento. Por lo tanto, se describen moléculas de ácido nucleico que tienen una secuencia sustancialmente idéntica en toda su longitud respecto a las secuencias de ácido nucleico descritas en este documento.
- 15 Los expertos en la materia apreciarán que la presente descripción también puede incluir variantes de esas moléculas particulares de ácido nucleico que se ejemplifican en este documento. Esto puede ocurrir en la naturaleza, por ejemplo, debido a la variación de la cepa. Por ejemplo, adiciones, sustituciones y/o eliminaciones están incluidas. Los expertos en la técnica también apreciarán que la variación de las moléculas de ácido nucleico particulares ejemplificadas en la presente será posible en vista de la degeneración del código genético. Preferiblemente, las variantes tienen una identidad sustancial con las secuencias de ácido nucleico descritas en este documento en toda su longitud.
- 20 Como se usa en este documento, las secuencias de ácido nucleico que tienen "identidad sustancial" preferiblemente tienen al menos 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98,1%, 98,2 %, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4% 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% o 99,9 % de identidad con dichas secuencias. Deseablemente, la expresión "identidad sustancial" indica que dicha secuencia tiene un mayor grado de identidad con cualquiera de las secuencias descritas en este documento que con las secuencias de ácido nucleico de la técnica anterior.
- 25 Cuando se comparan secuencias de ácidos nucleicos con el fin de determinar el grado de homología o identidad, se pueden usar programas tales como BESTFIT y GAP (ambos del paquete de software Wisconsin Genetics Computer Group (GCG)). BESTFIT, por ejemplo, compara dos secuencias y produce una alineación óptima de los segmentos más similares. GAP permite que las secuencias se alineen a lo largo de toda su longitud y encuentra la alineación óptima al insertar espacios en cualquier secuencia, según corresponda. Adecuadamente, en el contexto de la presente invención, cuando se habla de la identidad de las secuencias de ácidos nucleicos, la comparación se realiza por alineación de las secuencias en toda su longitud. Lo anterior se aplica mutatis mutandis a todas las secuencias de ácidos nucleicos descritas en la presente solicitud.
- 30 La molécula de ácido nucleico según el primer aspecto comprende la secuencia de nucleótidos de:
- 35 (a) nucleótidos 18302 a 21130 de SEQ ID NO. 1 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma;
- (b) nucleótidos 13891 a 15486 de la SEQ ID NO. 1 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma; y
- (c) nucleótidos 32290 a 33621 de SEQ ID NO. 1 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.
- 40 Estas secuencias de nucleótidos codifican el (a) hexón, (b) pentón y (c) las proteínas de cápsida de fibra de AdY25, cuyas regiones exteriores determinan las propiedades del vector viral, incluido el serotipo.
- La molécula de ácido nucleico de acuerdo con el primer aspecto también puede comprender una o más secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
- 45 (a) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína hexón que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 2, o una secuencia al menos 98,2% idéntica a la misma; o una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína hexón que tiene una secuencia al menos 98,2% idéntica a la proteína codificada por los nucleótidos 18302 a 21130 de SEQ ID NO. 1;
- 50 (b) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína pentón que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 3, o una secuencia al menos 98,3% idéntica a la misma; o una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína pentón que tiene una secuencia al menos un 98,3% idéntica respecto a la proteína codificada por los nucleótidos 13891 a 15486 de la SEQ ID NO. 1; y
- (c) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de fibra que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 4 o una secuencia al menos 99,1% idéntica a la misma; o una secuencia de nucleótidos que codifica

ES 2 659 183 T3

una proteína de fibra que tiene una secuencia al menos idéntica 99,1% respecto a la proteína codificada por los nucleótidos 32290 a 33621 de la SEQ. ID. 1.

5 Las moléculas de ácido nucleico que comprenden una secuencia complementaria a la molécula de ácido nucleico de la presente descripción están dentro del alcance de la presente descripción. Las moléculas de ácido nucleico que se hibridan solo con la molécula de ácido nucleico de la presente descripción también están abarcadas por la presente solicitud. Por lo tanto, las condiciones usadas para la hibridación son suficientemente estrictas para que solo tales secuencias de ácido nucleico permanezcan hibridadas. El experto en la materia podrá determinar fácilmente tales condiciones.

10 El ácido nucleico puede ser ADN, incluyendo ADNc, ARN que incluye ARNm o PNA (ácido nucleico peptídico) o una mezcla de los mismos.

La Tabla 1 proporciona una descripción general de las secuencias de AdY25 de tipo natural descritas en este documento:

Tabla 1

SEQ ID NO.	Descripción	Nucleótidos correspondientes en SEQ ID NO. 1
1	Genoma (secuencia de nucleótidos)	N/A
2	Proteína de hexón	Nucleótidos 18302 a 21130 (L3)
3	Proteína de pentón	Nucleótidos 13891 a 15486 (L2)
4	Proteína de fibra	Nucleótidos 32290 a 33621 (L5)
5	E1A	Nucleótidos 577 a 1143 y 1237 a 1443
6	E1B 19KDa	Nucleótidos 1602 a 2165
7	E1B 55KDa	Nucleótidos 1907 a 3406
8	pIX	Nucleótidos 3491 a 3919
9	IVa2	Nucleótidos 5587 a 5602 y 3978 a 5311 (E2)
10	Polimerasa	Nucleótidos 13838 a 13846 y 5081 a 8662 (E2)
11	pTP	Nucleótidos 13838 a 13846 y 8463 a 10392 (E2)
12	52/55kDa	Nucleótidos 10827 a 12017 (L1)
13	IIIa	Nucleótidos 12041 a 13807 (L1)
14	VII	Nucleótidos 15493 a 16074
15	V	Nucleótidos 16119 a 17141
16	Mu	Nucleótidos 17161 a 17394
17	VI	Nucleótidos 17470 a 18201
18	Endoproteasa	Nucleótidos 21146 a 21775
19	Proteína de unión de ADN	Nucleótidos 21852 a 23390
20	100kDa	Nucleótidos 23419 a 25827 (L4)
21	22KDa	Nucleótidos 25544 a 26098
22	33KDa	Nucleótidos 25544 a 25871 y 26041 a 26372 (L4)
23	pVIII	Nucleótidos 25602 a 26285 (L4)
24	E3 12,5KDa	Nucleótidos 27139 a 27459
25	E3 CRIaI	Nucleótidos 27413 a 28051

SEQ ID NO.	Descripción	Nucleótidos correspondientes en SEQ ID NO. 1
26	E3 gp19KDa	Nucleótidos 28033 a 28563
27	E3 22,3KDa	Nucleótidos 29350 a 29979
28	E3 31KDa	Nucleótidos 29999 a 30907
29	E3 10,4KDa	Nucleótidos 30916 a 31191
30	E3 15,2KDa	Nucleótidos 31200 a 31643
31	E3 14,7KDa	Nucleótidos 31636 a 32040
32	E4 Orf 6/7	Nucleótidos 34688 a 34861 y 33716 a 33965
33	E4 Orf 6	Nucleótidos 33965 a 34861
34	E4 Orf 4	Nucleótidos 34764 a 35132
35	E4 Orf 3	Nucleótidos 35141 a 35494
36	E4 Orf 2	Nucleótidos 35491 a 35880
37	E4 Orf 1	Nucleótidos 35930 a 36304

Los datos de la secuencia del genoma han confirmado estudios serológicos tempranos de que el AdY25 de simio está estrechamente relacionado con el adenovirus del grupo E humano, AdHu4⁴. La alineación de las secuencias de aminoácidos de hexón y proteínas de fibra de diferentes serotipos adenovirales se han utilizado para crear los árboles filogenéticos en la Figura 1. Estos son los principales componentes de la cápside expuestos a la superficie y se cree que son los principales determinantes del tropismo vectorial. La alineación de secuencias genómicas completas de nucleótidos de diferentes especies de adenovirus se ha utilizado para crear el árbol filogenético en la Figura 2. El genoma y las proteínas de la fibra alinean AdY25 con los adenovirus del grupo E. Sin embargo, las proteínas hexón alinean AdY25 con los adenovirus del grupo D.

5
10
15
20
25

Simplemente para la conveniencia de los expertos en la técnica, se depositó una muestra de la cepa de E. coli DH10B que contiene cromosomas bacterianos artificiales (BAC) que contienen el genoma clonado del adenovirus Y25 del chimpancé (pBACe3.6 Y25, nombre de la línea celular "Y25") por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en las Colecciones de Cultivos de la Agencia de Protección de la Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido en virtud del Tratado de Budapest y designada por la accesión provisional núm. 12052401.

La E. coli que contiene BAC es un organismo genéticamente modificado de clase I. El genotipo de la cepa DH10B de E. coli es: F-mcrA Δ(mrr-hsdRMS-mcrBC) Φ80dlacZΔM15 ΔlacX74 endAI recA1 deoR Δ(ara, leu) 7697 araD139 galU GalK nupG rpsL λ-. El adenovirus Y25 de chimpancé se clasifica provisionalmente dentro de la especie adenovirus E humano basado en la secuencia de nucleótidos de la ADN polimerasa viral.

20
25

El BAC se propaga dentro de la bacteria durante la replicación y puede mantenerse por selección con cloranfenicol. La cepa DH10B de E. coli que contiene el BAC en el que se clona el genoma se puede propagar en caldo Luria-Bertani o agar que contiene 12,5 µg/ml de cloranfenicol a 37°C.

25
30

La conversión de los clones de BAC de los genomas virales en virus ("rescate") se puede llevar a cabo mediante los siguientes pasos. El huésped de E. coli se propaga y el ADN de BAC se purifica de las bacterias de acuerdo con métodos estándar. El ADN se linealiza con la endonucleasa de restricción PmeI y se transfecta en cualquier línea celular que soporte el crecimiento de adenovirus humanos (p. ej. células A549). El adenovirus resultante puede luego propagarse y purificarse para usar como una vacuna, por ejemplo. Todos estos reactivos y células están a disposición del público. Si la deposición fuera rescatada, el virus resultante sería un adenovirus de tipo natural.

30
35

Además, simplemente para la conveniencia de los expertos en la técnica, una muestra de la cepa de E. coli DH10B que contiene cromosomas bacterianos artificiales (BAC) que contienen el genoma clonado del adenovirus Y25 del chimpancé con delección de la región E1 (pBACe3.6 Y25delE1, nombre de la línea celular "Y25delE1") fue depositado por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en la Agencia de Protección de la Salud, Colecciones de Cultivos, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido bajo las regulaciones del Tratado de Budapest y designado por adhesión provisional no. 12052402.

La E. coli que contiene BAC es un organismo genéticamente modificado de clase I. El genotipo de la cepa DH10B de E. coli es: F-mcrA Δ(mrr-hsdRMS-mcrBC) Φ80dlacZΔM15 ΔlacX74 endAI recAI deoR Δ(ara, leu)7697 araD139 galU galK nupG rpsL λ-. El adenovirus Y25 de chimpancé se clasifica provisionalmente dentro de la especie E de adenovirus humano basado en la secuencia de nucleótidos de la ADN polimerasa viral.

- 5 El BAC se propaga dentro de la bacteria durante la replicación y puede mantenerse por selección con cloranfenicol. La cepa DH10B de E. coli que contiene los cromosomas artificiales bacterianos en los que se clonan los genomas se puede propagar en caldo Luria-Bertani o agar que contiene 12,5 µg/ml de cloranfenicol a 37°C.

- 10 La conversión de los clones de BAC de los genomas virales en virus ("rescate") se puede llevar a cabo mediante los siguientes pasos. El huésped de E. coli se propaga y el ADN de BAC se purifica de las bacterias de acuerdo con métodos estándar. El ADN se linealiza con la endonucleasa de restricción PmeI y se transfecta en células HEK293 (o una línea celular complementaria de E1 similar). El adenovirus resultante puede luego propagarse y purificarse para usarse como una vacuna, por ejemplo. Todos estos reactivos y células están a disposición del público. Si la deposición fuera rescatada, el virus resultante sería un organismo genéticamente modificado de clase I.

- 15 Con respecto a todos los estados designados a los que dicha acción es posible y en la medida en que sea legalmente permisible según la ley del estado designado, se solicita que una muestra del material depositado esté disponible solo mediante su emisión a un experto independiente, de conformidad con la legislación pertinente sobre patentes, p. ej. Regla 32 (1) EPC, Regla 13 (1) y Anexo 1 de las Reglas de Patentes del Reino Unido 2007, Regulación 3.25 (3) del Reglamento de Patentes de Australia y disposiciones generalmente similares mutatis mutandis para cualquier otro estado designado.

- 20 Una realización específica proporciona la secuencia genómica completa de un adenovirus de chimpancé al que se hace referencia en este documento como AdY25, en donde dicha secuencia genómica comprende o consiste en la secuencia genómica depositada en un BAC en la cepa DH10B de E. coli por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en la Colección de Cultivos de la Agencia de Protección de la Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido en virtud del Tratado de Budapest y designada por la accesión provisional núm. 12052401, o la secuencia genómica depositada en un BAC en la cepa de E. coli DH10B por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en las Colecciones de Cultivos de la Agencia de Protección de la Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido en virtud del Tratado de Budapest y designado por la adhesión provisional no. 12052402.

- 30 Los inventores han descubierto que los vectores virales basados en el AdY25 recientemente secuenciado pueden ser altamente efectivos. La presente invención proporciona, por lo tanto, un vector adenovirico que comprende una cápside, en el que dicha cápside comprende las proteínas de cápside del adenovirus AdY25 de chimpancé natural y encapsida una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos exógena de interés unida operativamente a secuencias control de la expresión que dirigen la traducción, transcripción y/o su expresión en una célula animal y una secuencia señal de empaquetamiento adenovirico,

- 35 en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo natural es la SEQ ID NO: 1,

en el que dicho vector carece de un locus E1 funcional, y

en el que el vector comprende al menos un marco de lectura abierto de E4 heterólogo de otro serotipo adenovirico.

- 40 Como se usa en este documento, la frase "vector viral" se refiere a un virus recombinante o un derivado del mismo que es capaz de introducir material genético, incluyendo ADN recombinante, en una célula huésped u organismo huésped por medio de transducción o infección no productiva. Por ejemplo, el vector de la presente invención puede ser un vector de administración de genes, un vector de vacuna, un vector de administración antisentido o un vector de terapia génica.

- 45 Tal como se usa en la presente memoria, "AdY25" e "Y25" se refieren al adenovirus AdY25 de chimpancé o a vectores derivados del mismo o basados en el mismo. Los términos de abreviaturas se usan para indicar modificaciones hechas al virus de tipo natural. Por ejemplo, "ΔE1" o "delE1" indica la eliminación o la eliminación funcional del locus E1. La frase "Ad5E4Orf6" indica que el vector viral comprende el marco de lectura 6 abierto E4 heterólogo del virus Ad5.

- 50 El vector de la presente invención comprende una cápside derivada del adenovirus AdY25 de chimpancé, como se define por las reivindicaciones. La cápside comprende las proteínas de la cápside AdY25 naturales o de tipo natural, que incluyen proteínas pentónicas, proteínas hexónicas, proteínas de fibra y, opcionalmente proteínas estructurales. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que se pueden hacer pequeñas modificaciones a las proteínas de la cápside sin alterar negativamente el tropismo vectorial. En una realización particularmente preferida, la cápsida del vector comprende las proteínas de cápside:

(a) una proteína hexón que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 2;

(b) una proteína pentón que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 3; y

(c) una proteína de fibra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 4.

Cualquier experto en la materia apreciará que se describen también las variantes de esas secuencias de aminoácidos particulares que se ejemplifican en este documento. Particularmente preferidas son las variantes que tienen una secuencia de aminoácidos similar a la de la proteína original, en la que uno o más residuos de aminoácidos se sustituyen, eliminan o añaden en cualquier combinación. Son especialmente preferidas las sustituciones, adiciones y deleciones silenciosas, que no alteran las propiedades y actividades de la proteína de la presente invención. Diversos aminoácidos tienen propiedades similares, y uno o más de tales aminoácidos de una sustancia a menudo pueden estar sustituidos por uno o más de tales aminoácidos sin eliminar la actividad deseada de esa sustancia. Por lo tanto, los aminoácidos glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina a menudo se pueden sustituir entre sí (aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas). De estas posibles sustituciones, se prefiere que la glicina y la alanina se usen para sustituir a las demás (ya que tienen cadenas laterales relativamente cortas) y que la valina, la leucina y la isoleucina se usen para sustituir a las demás (ya que tienen cadenas laterales alifáticas más grandes que son hidrofóbicas). Otros aminoácidos que a menudo pueden sustituirse entre sí incluyen: fenilalanina, tirosina y triptófano (aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas); lisina, arginina e histidina (aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas); aspartato y glutamato (aminoácidos que tienen cadenas laterales ácidas); asparagina y glutamina (aminoácidos que tienen cadenas laterales de amida); y cisteína y metionina (aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen azufre). Las variantes incluyen variantes naturales y artificiales. Se pueden generar variantes artificiales usando técnicas de mutagénesis, incluidas las aplicadas a moléculas de ácido nucleico, células u organismos. Preferiblemente, las variantes tienen una identidad sustancial con las secuencias de aminoácidos ejemplificadas en este documento.

Como se usa en este documento, las secuencias de aminoácidos que tienen "identidad sustancial" preferiblemente tienen al menos 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98,1%, 98,2 %, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% o 99,9% de identidad con dichas secuencias. Deseablemente, la expresión "identidad sustancial" indica que dicha secuencia tiene un mayor grado de identidad con cualquiera de las secuencias descritas en este documento que con las secuencias de aminoácidos de la técnica anterior.

Se puede usar un programa tal como el programa CLUSTAL para comparar secuencias de aminoácidos. Este programa compara las secuencias de aminoácidos y encuentra la alineación óptima mediante la inserción de espacios en cualquier secuencia, según corresponda. Es posible calcular la identidad o similitud de aminoácidos (identidad más conservación del tipo de aminoácido) para una alineación óptima. Un programa como BLASTx alineará el tramo más largo de secuencias similares y asignará un valor al ajuste. De este modo, es posible obtener una comparación donde se encuentren varias regiones de similitud, cada una con una puntuación diferente. Lo anterior se aplica mutatis mutandis a todas las secuencias de aminoácidos descritas en la presente solicitud.

Preferiblemente, la proteína hexón comprende una secuencia de aminoácidos al menos 98,2% idéntica con respecto a SEQ ID NO. 2. Preferiblemente, la proteína pentón comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 98,3% idéntica con respecto a la SEQ ID NO. 3. Preferiblemente, la proteína de fibra comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99,1% idéntica con respecto a SEQ ID NO. 4.

Las secuencias de nucleótidos para las proteínas de hexón, pentón y fibra de AdY25 se exponen en los nucleótidos 18302 a 21130 de la SEQ ID NO. 1 (proteína hexón), nucleótidos 13891 a 15486 de la SEQ ID NO. 1 (proteína pentón) y nucleótidos 32290 - 33621 de SEQ ID NO. 1 (proteína de fibra). La cápside del vector puede comprender una o más proteínas de la cápside AdY25 codificadas por estas secuencias de nucleótidos o secuencias sustancialmente idénticas a las mismas.

El vector de acuerdo con la presente invención comprende una de las proteínas de hexón, pentón y fibra como se define por las reivindicaciones.

El vector de la presente invención comprende una molécula de ácido nucleico como se define por las reivindicaciones. Como mínimo, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos exógena de interés, unida operativamente a secuencias de control de la expresión que dirigen la traducción, transcripción y/o expresión de las mismas en una célula animal y una secuencia señal de empaquetamiento adenovírico.

Preferiblemente, la secuencia de nucleótidos exógena codifica una molécula de interés. La molécula de interés puede ser una molécula de proteína, polipéptido o ácido nucleico de interés. La secuencia de nucleótidos exógena puede codificar una o más, dos o más o tres o más moléculas de interés.

Las proteínas y polipéptidos de interés incluyen antígenos, adyuvantes moleculares, proteínas inmunoestimuladoras y recombinasas.

Preferiblemente, la proteína o polipéptido de interés es un antígeno. En una realización, el antígeno es un antígeno derivado de patógenos. Preferiblemente, el patógeno se selecciona del grupo que consiste en bacterias, virus, priones, hongos, protistas y helmintos. Preferiblemente, el antígeno se deriva del grupo que consiste en M.

tuberculosis, Plasmodium sp, virus de la gripe, VIH, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, virus del papiloma humano, parásitos de la malaria, parásitos de Leishmania o cualquier especie micobacteriana. Los antígenos preferidos incluyen TRAP, MSP-1, AMA-1 y CSP de Plasmodium, antígenos del virus de la gripe y antígenos ESAT6, TB10.4 85 A y 85B de Mycobacterium tuberculosis. Los antígenos particularmente preferidos incluyen Ag85A de Mycobacterium tuberculosis y nucleoproteína (NP) y proteína de matriz 1 (M1) del virus de influenza A, preferiblemente virus de Influenza A.

En una realización alternativa, el antígeno es un autoantígeno. Los autoantígenos adecuados incluyen antígenos expresados por células tumorales que permiten que el sistema inmune diferencie entre células tumorales y otros tipos de células. Los autoantígenos adecuados incluyen antígenos que son inapropiados para el tipo de célula y/o su entorno, o que solo están normalmente presentes durante el desarrollo de los organismos (por ejemplo, antígenos fetales). Por ejemplo, GD2 normalmente solo se expresa en un nivel significativo en las membranas de la superficie externa de las células neuronales, donde su exposición al sistema inmune está limitada por la barrera hematoencefálica. Sin embargo, GD2 se expresa en las superficies de una amplia gama de células tumorales, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, melanomas y osteosarcomas. Otros autoantígenos adecuados incluyen los receptores de superficie celular que se encuentran en las células tumorales pero que son raros o están ausentes en la superficie de las células sanas. Tales receptores pueden ser responsables de activar las vías de señalización celular que dan como resultado el crecimiento no regulado y la división de la célula tumoral. Por ejemplo, ErbB2 se produce a niveles anormalmente altos en la superficie de las células tumorales de cáncer de mama. Preferiblemente, el autoantígeno comprende un antígeno asociado a tumor (TAA).

Como se usa en este documento, el término "antígeno" abarca uno o más epítomos de un antígeno e incluye el antígeno original, y fragmentos y variantes del mismo. Estos fragmentos y variantes retienen esencialmente la misma actividad o función biológica que el antígeno original. Preferiblemente, retienen o mejoran la antigenicidad y/o inmunogenicidad del antígeno original. Generalmente, "antigénico" se entiende que significa que la proteína o polipéptido puede usarse para generar anticuerpos o células T o, de hecho, es capaz de inducir un anticuerpo o respuesta de células T en un sujeto. Se entiende que "inmunogénico" significa que la proteína o polipéptido es capaz de provocar una respuesta inmune potente, y preferiblemente protectora, en un sujeto. Por lo tanto, en el último caso, la proteína o polipéptido puede ser capaz de generar una respuesta de anticuerpos y una respuesta inmune no basada en anticuerpos.

Preferiblemente, los fragmentos de los antígenos comprenden al menos n aminoácidos consecutivos de la secuencia del antígeno original, en donde n es preferiblemente al menos, o más de, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 70, 80, 90 ó 100. Los fragmentos incluyen preferiblemente una o más regiones epitópicas del antígeno original. De hecho, el fragmento puede comprender o consistir en un epítomo del antígeno original. Alternativamente, el fragmento puede ser suficientemente similar a tales regiones para retener sus propiedades antigénicas/inmunogénicas.

Los antígenos de la presente descripción incluyen variantes tales como derivados, análogos, homólogos o equivalentes funcionales del antígeno original. Particularmente preferidos son los derivados, análogos, homólogos o equivalentes funcionales que tienen una secuencia de aminoácidos similar a la del antígeno original, en el que uno o más residuos de aminoácidos se sustituyen, eliminan o añaden en cualquier combinación. Preferiblemente, estas variantes retienen un determinante antigénico o epítomo en común con el antígeno original. Preferiblemente, los derivados, análogos, homólogos y equivalentes funcionales tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos del antígeno original.

La secuencia de nucleótidos exógena puede codificar más de un antígeno. El vector viral puede diseñarse para expresar uno o más genes antigénicos como una cadena de epítomos. Preferiblemente, los epítomos en una cadena de múltiples epítomos están unidos entre sí sin secuencias intermedias, de modo que se evita el ácido nucleico y/o el material de aminoácidos innecesarios. La creación de la cadena de epítomos se logra preferiblemente usando una construcción de ADN recombinante que codifica la secuencia de aminoácidos de la cadena de epítomos, con el ADN que codifica uno o más epítomos en el mismo marco de lectura. Un antígeno ejemplar, TIPeGFP, comprende una cadena de epítomos que incluye los siguientes epítomos: E6FP, SIV-gag, PyCD4 y Py3. Alternativamente, los antígenos se pueden expresar como polipéptidos separados.

Uno o más de los antígenos o genes de antígenos pueden estar truncados en el extremo C y/o el extremo N-terminal. Esto puede facilitar la clonación y construcción de la vacuna vectorizada y/o potenciar la inmunogenicidad o antigenicidad del antígeno. Los métodos para el truncamiento serán conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden usar diversas técnicas bien conocidas de ingeniería genética para eliminar selectivamente la secuencia de ácido nucleico que codifica en cualquier extremo del gen del antígeno, y luego insertar la secuencia codificante deseada en el vector viral. Por ejemplo, se crean truncamientos de la proteína candidata usando estrategias de exonucleasa 3' y/o 5' selectivamente para erosionar los extremos 3' y/o 5' del ácido nucleico codificante, respectivamente. Preferiblemente, la secuencia del gen de tipo natural se trunca de modo que el antígeno expresado se trunca por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más aminoácidos con respecto al antígeno original. Preferiblemente, el gen del antígeno se trunca con 10-20

aminoácidos en el extremo C con respecto al antígeno de tipo natural. Más preferiblemente, el gen del antígeno se trunca con 13 - 18 aminoácidos, lo más preferiblemente con 15 aminoácidos en el extremo C con respecto al antígeno de tipo natural. Preferiblemente, el antígeno Ag85A se trunca en el C-terminal de esta manera.

5 Uno o más de los genes de antígeno también pueden comprender una secuencia líder. La secuencia líder puede afectar al procesamiento del transcrito primario para ARNm, la eficacia de traducción, la estabilidad del ARNm, y puede potenciar la expresión y/o la inmunogenicidad del antígeno. Preferiblemente, la secuencia líder es el activador de plasminógeno tisular (tPA). Preferiblemente, la secuencia líder tPA se posiciona en el extremo N del uno o más antígenos.

10 La secuencia líder, tal como la secuencia de líderes tPA, puede estar unida a la secuencia del antígeno a través de un conector peptídico. Los enlazadores peptídicos generalmente tienen una longitud de 2 a aproximadamente 50 aminoácidos, y pueden tener cualquier secuencia, con la condición de que no formen una estructura secundaria que interfiera con el plegamiento de dominio de la proteína de fusión.

Uno o más de los genes de antígeno pueden comprender un marcador como el marcador de la proteína verde fluorescente (GFP) para facilitar la detección del producto expresado de la secuencia del gen insertado.

15 Uno o más de los genes de antígeno pueden comprender una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido marcador que está unido covalentemente al antígeno tras la traducción. Preferiblemente, el polipéptido marcador se selecciona del grupo que consiste en un marcador PK, un marcador FLAG, un marcador MYC, un marcador de polihistidina o cualquier marcador que pueda detectarse mediante un anticuerpo monoclonal. La secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido marcador puede colocarse de manera que, después de la traducción, el marcador esté localizado en el extremo C o en el extremo N del antígeno expresado o pueda ser interno al antígeno expresado. Preferiblemente, el marcador está localizado en el extremo C del antígeno expresado. En una realización preferida, uno o más de los genes de antígeno codifican un marcador de PK. Un marcador de este tipo puede facilitar la detección de la expresión de antígeno y clones que expresan el antígeno, y/o potenciar la inmunogenicidad o antigenicidad del antígeno.

20 Si se usa un polipéptido marcador, los nucleótidos que codifican una secuencia enlazadora se insertan preferiblemente entre el ácido nucleico que codifica el polipéptido marcador y el ácido nucleico que codifica el antígeno expresado. Un enlazador ejemplar es IPNPLLGLD (SEQ ID NO. 49).

En una realización alternativa, la secuencia exógena de interés puede ser una codificación no proteica. Por ejemplo, la secuencia de nucleótidos exógena puede ser una secuencia de miARN o ARN inmunoestimuladora.

30 El vector adenovirico puede comprender una o más secuencias de nucleótidos exógenas, por ejemplo 1, 2 ó 3 o más secuencias de nucleótidos exógenas. Preferiblemente, cada secuencia de nucleótidos exógena incorpora un transgén. La secuencia de nucleótidos exógena que incorpora el transgén puede ser un gen o una parte funcional del gen. El vector adenovirico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una única molécula de interés. Alternativamente, el vector adenovirico puede comprender una secuencia de nucleótidos o más de una secuencia de nucleótidos que codifica más de una molécula de interés.

35 Preferiblemente, la secuencia de nucleótidos exógena se localiza en una molécula de ácido nucleico que contiene otras secuencias adenovirales. La secuencia de nucleótidos exógena puede insertarse en el sitio de un gen AdY25 parcial o totalmente eliminado, por ejemplo, en el sitio de una delección de E1 o una delección de E3. La secuencia de nucleótidos exógena puede insertarse en una región del gen AdY25 existente para interrumpir la función de esa región.

40 Alternativamente, la secuencia de nucleótidos exógena puede insertarse en una región del genoma de AdY25 sin alteración de la función o secuencia de los genes circundantes.

45 La secuencia de nucleótidos exógena o transgén está preferiblemente unida operativamente a las secuencias reguladoras necesarias para dirigir la traducción, transcripción y/o expresión de la secuencia de nucleótidos exógena/transgén en una célula hospedadora, por ejemplo, una célula de mamífero. Como se usa en el presente documento, la frase "unida operativamente" significa que las secuencias reguladoras son contiguas a las secuencias de ácido nucleico que regulan o que dichas secuencias reguladoras actúan en trans, o a distancia, para controlar la secuencia de ácido nucleico regulada. Dichas secuencias reguladoras incluyen secuencias de control de expresión apropiadas tales como secuencias de iniciación de la transcripción, terminación, potenciadoras y promotoras, señales de procesamiento de ARN eficaces, tales como señales de empalme y poliadenilación, secuencias que mejoran la eficacia de traducción y la estabilidad de proteínas y las secuencias que promueven la secreción de proteínas. Adicionalmente, pueden contener secuencias para la represión de la expresión transgénica, por ejemplo durante la producción en la expresión de líneas celulares de un receptor transactivador. Los promotores y otras secuencias reguladoras que controlan la expresión de un ácido nucleico se han identificado y se conocen en la técnica. Preferiblemente, el promotor se selecciona del grupo que consiste en promotores CMV humanos, promotores CMV simios, promotores CMV murinos, ubiquitina, el promotor EF1, promotor EF1 de rana, actina y otros promotores de mamífero. Los más preferidos son los promotores de CMV humanos y, en particular, el principal promotor temprano inmediato de CMV humano.

La secuencia o secuencias de nucleótidos exógenas de interés se pueden introducir en el vector viral como parte de un casete. Como se usa en el presente documento, el término "casete" se refiere a una molécula de ácido nucleico que comprende al menos una secuencia de nucleótidos para expresarse, junto con sus secuencias de control transcripcional y traduccional, para permitir la expresión de la secuencia o secuencias de nucleótidos en una célula huésped, y opcionalmente sitios de restricción en los extremos 5' y 3' del casete. Debido a los sitios de endonucleasas de restricción, los casetes pueden insertarse, eliminarse o reemplazarse fácilmente con otro casete. Cambiar el casete dará como resultado la expresión de secuencias diferentes por el vector en el que se incorpora el casete. Alternativamente, cualquier método conocido por los expertos en la técnica podría usarse para construir, modificar o derivar dicho casete, por ejemplo, mutagénesis por PCR, In-Fusion®, recombinación, clonación Gateway®, recombinación específica de sitio o clonación de topoisomerasa.

Las secuencias de control de la expresión preferiblemente incluyen los elementos de adenovirus necesarios para la replicación y la encapsidación del virión. Preferiblemente, los elementos flanquean la secuencia de nucleótidos exógena. Preferiblemente, el vector Y25 comprende las secuencias 5' de repetición terminal invertida (ITR) de Y25, que funcionan como orígenes de replicación, y las secuencias 3' ITR.

La secuencia señal de empaquetado funciona para dirigir el ensamblaje del vector viral.

Como apreciará cualquier experto en la técnica, existen limitaciones mínimas y máximas sobre la longitud de la molécula de ácido nucleico que puede encapsularse en el vector viral. Por lo tanto, si es necesario, la molécula de ácido nucleico también puede comprender "relleno", es decir, secuencia de nucleótidos adicional para llevar el genoma final del vector hasta el tamaño requerido. Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico comprende suficiente "relleno" para asegurar que la molécula de ácido nucleico sea de aproximadamente 80% a aproximadamente 108% de la longitud de la molécula de ácido nucleico natural.

La molécula de ácido nucleico también puede comprender uno o más genes o loci del genoma de AdY25. El genotipo AdY25 de tipo natural comprende 4 unidades de transcripción temprana (E1, E2, E3 y E4), que tienen principalmente funciones reguladoras y preparan la célula huésped para la replicación viral. El genoma también comprende 5 unidades transcripcionales tardías (L1, L2, L3, L4 y L5), que codifican proteínas estructurales que incluyen el pentón (L2), el hexón (L3), la proteína estructural (L4) y la proteína de fibra (L5), que están bajo el control de un único promotor. Cada extremidad del genoma comprende una repetición terminal invertida (ITR) que es necesaria para la replicación viral. El vector viral de la presente invención puede comprender el genoma AdY25 nativo completo, en el que se ha insertado la secuencia de nucleótidos exógena. Sin embargo, cualquier experto en la técnica apreciará que son posibles diversas modificaciones en el genoma de AdY25 nativo y que, de hecho, son deseables, cuando se crea un vector viral.

Uno o más genes AdY25 nativos pueden eliminarse, eliminarse funcionalmente o modificarse para optimizar el vector viral. Como se usa en este documento, la frase "deleción" se refiere a la deleción total de un gen, mientras que "deleción funcional" se refiere a una deleción parcial de un gen/locus, o alguna otra modificación tal como una mutación de cambio de marco, que destruye la capacidad del adenovirus para expresar el gen/locus o hace que el producto del gen no sea funcional. El genoma de AdY25 puede modificarse para aumentar la capacidad de inserción o dificultar la replicación en células hospedadoras y/o aumentar el crecimiento y el rendimiento del vector viral en líneas celulares de empaquetamiento transformadas. Cualquier experto en la técnica apreciará que cualquier número de genes tempranos o tardíos puede eliminarse funcionalmente. La replicación de dichos vectores virales modificados seguirá siendo posible en las líneas celulares transformadas que comprenden un complemento de los genes delecionados. Por ejemplo, las proteínas virales necesarias para la replicación y el ensamblaje pueden proporcionarse en trans mediante líneas celulares de empaquetamiento modificadas o mediante un virus auxiliar.

Por lo tanto, además de la secuencia de nucleótidos exógena, el vector de la presente invención puede comprender las secuencias adenovirales mínimas, el genoma adenoviral con una o más deleciones o deleciones funcionales de genes particulares, o el genoma adenoviral nativo completo, en el que se ha insertado la secuencia de nucleótidos exógena.

Preferiblemente, el vector de la presente invención comprende las unidades transcripcionales tardías Y25 nativas (L1 - L5) y/o las repeticiones terminales invertidas Y25 (ITR) nativas o secuencias sustancialmente idénticas a las mismas. Las secuencias de aminoácidos de los loci L1, L2, L3, L4, L5 nativos y las secuencias nucleicas correspondientes se exponen en la Tabla 1 anterior.

Preferiblemente, una o más de las primeras unidades de transcripción se modifican, se eliminan o se eliminan funcionalmente.

En una realización, el vector viral no está replicando o está dañado para la replicación. Como se usa en el presente documento, la expresión "no replicante" o "alterado para la replicación" significa que no es capaz de replicarse en una extensión significativa en la mayoría de las células de mamífero normales, preferiblemente células humanas normales. Se prefiere que el vector viral sea incapaz de causar una infección o enfermedad productiva en el paciente humano. Sin embargo, el vector viral es preferiblemente capaz de estimular una respuesta inmune. Los virus que no se replican o que están alterados para la replicación pueden volverse así naturales, es decir, se pueden

aislar como tales de la naturaleza. Alternativamente, los virus pueden hacerse no replicantes o estar alterados para la replicación artificialmente, p. ej. por reproducción in vitro o por manipulación genética. Por ejemplo, un gen que es crítico para la replicación puede ser funcionalmente eliminado. Preferiblemente, la replicación del vector adenovírico se vuelve incompetente por delección funcional de una única unidad de transcripción que es esencial para la replicación viral. De acuerdo con la invención, el vector carece de un locus E1 funcional. El gen/locus E1 puede ser reemplazado por un transgén heterólogo, por ejemplo, una secuencia de nucleótidos o casete de expresión que codifica una proteína o polipéptido de interés.

La secuencia de aminoácidos de AdY25 E1 tipo natural, y la secuencia de ácido nucleico correspondiente, se exponen en la Tabla 1 anterior.

Como se analiza en este documento, el adenovirus recombinante puede crearse generando un clon molecular de AdY25 en un Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC), y el locus E1 se elimina preferiblemente incluyendo un flanco de homología extra aguas abajo de la región E1 del adenovirus para permitir la eliminación simultánea de E1 durante la recombinación homóloga entre el ADN viral AdY25 y un "vector de rescate" linealizado de BAC, como se describe en el Ejemplo 1.

Preferiblemente, el vector viral de acuerdo con la presente invención comprende uno o más sitios de recombinación para permitir la inserción de uno o más transgenes o casetes que comprenden la secuencia de nucleótidos exógena. Preferiblemente, los sitios de recombinación comprenden sitios de recombinación específicos del sitio del fago lambda. Estos sitios de recombinación pueden introducirse en cualquier locus adecuado, pero preferiblemente se introducen en el locus Ad E1. De este modo, el vector no replicante o alterado para la replicación puede prepararse reemplazando el gen E1 con una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína o el polipéptido de interés. Preferiblemente, los sitios de recombinación attR1 y attR2 se introducen en el locus Ad E1 como parte de un casete de destino Invitrogen Gateway®, como se describe en el Ejemplo 1.

Preferiblemente, el vector carece de un gen/locus E3 de adenovirus. La eliminación de la región E3 del adenovirus aumenta la capacidad de inserción del nuevo vector en aproximadamente 5 kb. La eliminación de E3 tiene pocas consecuencias para el rendimiento del vector viral ya que esta región no es necesaria para la replicación del virus y, por lo tanto, no es necesario proporcionarla en trans en la línea celular de empaquetamiento. El locus E3 puede eliminarse usando la recombinación de GalK, como se describe en el Ejemplo 2.

La secuencia de aminoácidos de AdY25 E3 de tipo natural y la correspondiente secuencia de ácidos nucleicos, se exponen en la Tabla 1 anterior.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, tanto los loci de E1 como los de E3 se eliminan del genoma de AdY25.

Preferiblemente, el vector de la presente invención comprende el locus E2 nativo. E2 es una unidad transcripcional que comprende los marcos de lectura abiertos que codifican las proteínas de la polimerasa, PTP e IVa2. La secuencia de aminoácidos AdY25 E4 de tipo natural, y la secuencia de nucleótidos correspondiente, se exponen en la Tabla 1 anterior. Preferiblemente, el vector de la presente invención comprende una secuencia de nucleótidos que codifica E2 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

Como se indicó anteriormente, los vectores virales de la presente invención se pueden producir en líneas celulares modificadas genéticamente que contienen un complemento de cualquier gen delecionado requerido para la replicación viral. Sin embargo, la replicación de vectores virales según la presente invención puede ser subóptima en células diseñadas para facilitar la replicación de otros serotipos. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 3A, se encontró que la primera generación de vectores basados en AdY25 que comprende el locus E4 de tipo natural crecía ineficientemente en células HEK293 y el rendimiento era aproximadamente dos logs inferior que para los vectores comparables basados en AdHu5. Se tiene la hipótesis de que el bajo rendimiento resultaba de la interacción subóptima entre las proteínas E1 expresadas en células (diseñadas para soportar la propagación del virus AdHu5) y los productos del gen E4 codificado por el vector. Por lo tanto, los vectores adenovirales de acuerdo con la presente invención comprenden preferible y adicionalmente una o más modificaciones diseñadas para optimizar el crecimiento y el rendimiento del vector en líneas celulares transformadas, tales como HEK293, que expresan los genes funcionalmente delecionados en el vector adenovírico de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con la invención, el vector comprende al menos un marco de lectura abierto de E4 heterólogo de otro serotipo adenovírico.

En una realización, la región E4 nativa puede reemplazarse en su totalidad con una región E4 heteróloga de otro serotipo(s), región heteróloga E4 que preferiblemente aumenta el rendimiento y el crecimiento del vector en una línea celular transformada. Por ejemplo, la región E4 nativa puede reemplazarse con la región E4 de AdHu5 para aumentar el rendimiento y el crecimiento de vector en HEK293.

La región del adenovirus E4 comprende al menos 6 marcos de lectura abiertos (ORFs u Orfs). Por lo tanto, en una realización alternativa, uno o más de los ORF en la región E4 pueden reemplazarse con uno o más ORF heterólogos de la región E4 de otro serotipo(s) adenovírico(s), cuyo ORF(s) heterólogo(s) aumenta(n) preferentemente el

rendimiento y crecimiento en una línea celular transformada. Preferiblemente, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 ORF en la región E4 pueden reemplazarse 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 ORF heterólogos de la región E4 de otro serotipo(s), p.ej. AdHu5.

De particular importancia para la replicación viral en células HEK293 es el producto génico de E4Orf6, una proteína multifuncional implicada en el corte y empalme de ARNm viral tardío y la exportación selectiva del ARNm viral, síntesis de ADN vírico e inhibición de la apoptosis. Se cree que la interacción subóptima entre E4Orf6 y E1B-55K expresada en células reduce el rendimiento de vectores AdChOX1 en células HEK293. Por lo tanto, la región E4Orf6 nativa puede reemplazarse por una región E4Orf6 heteróloga. Por ejemplo, el locus E4 nativo completo puede reemplazarse por el gen E4Orf6 de AdHu5, como se describe en el Ejemplo 3. La secuencia de aminoácidos de E4Orf6 de AdHu5 se encuentra en la SEQ ID NO. 40. Se encuentra una secuencia de nucleótidos correspondiente en los nucleótidos 28248 a 29132 de SEQ ID NO. 38. En una realización, el vector de la presente invención comprende la secuencia de nucleótidos de AdHu5E4Orf6 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Como se describe en el Ejemplo 3 y se muestra en la Figura 3A, se encontró que esta modificación mejora el rendimiento viral y el crecimiento.

En una realización preferida, más de un ORF en la región E4 se reemplaza con más de un ORF heterólogo de la región E4 de otro(s) serotipo(s). Por ejemplo, los E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf7 nativos pueden reemplazarse con las regiones de codificación E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5. En una realización particularmente preferida, la región E4 recombinante comprende las regiones codificantes E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3 de AdY25 y las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5. La secuencia de aminoácidos de E4Orf4 de AdHu5 se encuentra en SEQ ID NO. 41. Se encuentra una secuencia de nucleótidos correspondiente en los nucleótidos 29053 a 29397 de la SEQ ID NO. 38. La secuencia de aminoácidos del E4Orf6 de AdHu5 se encuentra en la SEQ ID NO. 40. Se encuentra una secuencia de nucleótidos correspondiente en los nucleótidos 28248 a 29132 de SEQ ID NO. 38. La secuencia de aminoácidos del E4Orf6/7 de AdHu5 se encuentra en la SEQ ID NO. 39. Se encuentra una secuencia de nucleótidos correspondiente en los nucleótidos 28959 a 29132 y 27969 a 28247 de la SEQ ID NO. 38. En una realización, el vector de la presente invención comprende las secuencias de nucleótidos de AdHu5 E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 o secuencias sustancialmente idénticas a la misma.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, el genoma del vector viral de acuerdo con la presente invención carece de las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones de adenovirus E1 y E3, y tiene el locus E4 nativo reemplazado con las regiones de codificación E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5, y las regiones de codificación E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3 de AdY25. Esta realización particularmente preferida se denomina en este documento indistintamente como "ChAdOX1" o "AdChOX1". Como se describe en el Ejemplo 3, y se muestra en la Figura 3A, se encontró sorprendentemente que la modificación del vector de este modo aumenta la tasa de producción de hexón y el crecimiento y la replicación del virus.

Una secuencia de nucleótidos ejemplar que codifica ChAdOX1 se expone en SEQ ID NO. 38. En esta realización, se eliminan E1A, E1B de 19 kDa y E1B de 55 kDa y se reemplazan con un casete de destino Gateway® (nucleótidos 592 a 2550 de SEQ ID NO. 38). E3 CR1a1, E3 gp19kDa, E3 22,3 kDa, E3 31 kDa, E3 10,4 kDa, E3 15,2 kDa y E3 14,7 kDa se eliminan y reemplazan con un sitio Pac1 (nucleótidos 26286 a 26293 de la SEQ ID NO 38). La región E4 nativa se elimina y se reemplaza con las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5, y las regiones codificantes E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3 de AdY25, como se describió anteriormente. El vector viral codificado por SEQ ID NO. 38 también comprende varias proteínas AdY25 de tipo natural, cuyas secuencias de nucleótidos se exponen a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2

Proteína	Nucleótidos correspondientes en SEQ ID NO. 38
pIX	2638 a 3066
IVa2	4734 a 4749 y 3125 a 4458
Polimerasa	12985 a 12993 y 4228 a 7809
pTP	12985 a 12993 y 7610 a 9539
52/55kD	9974 a 11164
IIIa	11188 a 12954
Pentón	13038 a 14633
VII	14640 a 15221
V	15266 a 16288

Proteína	Nucleótidos correspondientes en SEQ ID NO. 38
Mu	16308 a 16541
VI	16617 a 17348
Hexón	17449 a 20277
Endoproteasa	20293 a 20922
Proteína de union de ADN	20999 a 22537
100kDa	22566 a 24974
22K	24691 a 25245
33K	24691 a 25018, 25188..25519
VIII	25602 a 26285
Fibra	26543 a 27874
E4Orf3	29406 a 29759
E4Orf2	29756 a 30145
E4Orf1	30195 a 30569

Preferiblemente, el genoma del vector viral descrito en este documento comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 38 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma, en la que se inserta la secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína de interés.

- 5 Como se describe en el Ejemplo 5 y se muestra en la Figura 5, se encontró que la modificación de la región E4 tiene poco impacto sobre la inmunogenicidad del vector viral, pero mejora la tasa de crecimiento y replicación viral. Por lo tanto, tales modificaciones de E4 pueden usarse para mejorar la velocidad de producción de los vectores virales, pero no tendrán un impacto negativo sobre la inmunogenicidad de los vectores.

10 El Ejemplo 4 y la Figura 4 demuestran que las respuestas inmunes provocadas por el vector ChAdOX1 basado en AdY25 son robustas y comparables a las provocadas por AdCh63 (también conocido como ChAd63) y AdCh68 (también conocido como AdC68, ChAd68, C9 o SAdV-25). Sin embargo, se encontró que la inmunogenicidad humoral de ChAdOX1 era superior a la de AdCh68, como se describe en el Ejemplo 7 y la Figura 7. Cualquier experto en la materia esperaría que las respuestas de las células T y las respuestas de los anticuerpos se correlacionen completamente entre sí. La superioridad de las respuestas humorales frente a ChAdOX1 es, por lo tanto, sorprendente.

15 También se encontró sorprendentemente que la prevalencia de anticuerpos neutralizantes de vectores en sueros humanos del Reino Unido y Gambia era mucho más baja para los vectores basados en AdY25 que para otro vector adenovirico de chimpancé, AdCh63 (véanse el Ejemplo 6 y la Figura 6). Estos datos sugieren que los vectores basados en AdY25 pueden encontrar menos inmunidad preexistente dentro de la población humana, no solo en comparación con vectores basados en adenovirus humanos, sino también en comparación con otros vectores existentes basados en adenovirus de chimpancé.

20 El Ejemplo 8 y las Figuras 8A y 8B demuestran que ChAdOX1 es capaz de inducir respuestas inmunes contra Mycobacterium tuberculosis, mientras que el Ejemplo 9 y la Figura 9 demuestran que ChAdOX1 es capaz de inducir respuestas inmunitarias contra Influenza A.

- 25 Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica o inmunogénica que comprende el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención opcionalmente en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30 Preferiblemente, la composición es una composición inmunogénica y/o antigénica. Las composiciones inmunogénicas y/o antigénicas, según la presente invención, pueden ser profilácticas (para prevenir la infección), posteriores a la exposición (para tratar después de la infección pero antes de la enfermedad) o terapéuticas (para tratar la enfermedad). Preferiblemente, la composición es profiláctica o posterior a la exposición. Preferiblemente, la composición es una vacuna.

Cuando la composición inmunogénica es para uso profiláctico, el sujeto es preferiblemente un bebé, un niño pequeño, un niño mayor o un adolescente. Cuando la composición inmunogénica es para uso terapéutico, el sujeto es preferiblemente un adulto.

5 La composición puede comprender uno o más agentes activos adicionales, tales como un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un inhibidor de p38, antagonista del receptor de glutamato o un antagonista de canales de calcio), antagonista del receptor de AMPA, un agente quimioterapéutico y/o un agente antiproliferativo. La composición también puede comprender uno o más compuestos antimicrobianos. Los ejemplos de compuestos antimicrobianos adecuados incluyen agentes quimioterapéuticos antituberculosos, tales como rifampicina, isoniazida, etambutol y pirizaninamida.

10 Los vehículos y/o diluyentes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen almidón de calidad farmacéutica, manitol, lactosa, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa (u otro azúcar), carbonato de magnesio, gelatina, aceite, alcohol, detergentes, emulsionantes o agua (preferiblemente estéril). La composición puede ser una preparación mixta de una composición o puede ser una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial (incluida la administración).

15 Los adyuvantes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen adyuvante de Freund incompleto, adyuvante de Freund completo, adyuvante de Freund con MDP (muramildipéptido), alumbre (hidróxido de aluminio), alumbre más Bordatella pertussis y complejos inmunoestimuladores (ISCOM, típicamente una matriz de Quil A que contiene proteínas virales).

20 La composición, según la invención, para uso en las indicaciones mencionadas anteriormente puede administrarse por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral (incluso por inhalación), parenteral, mucosal (p. ej., bucal, sublingual, nasal), rectal o transdérmica y las composiciones adaptadas en consecuencia.

Para la administración oral, la composición se puede formular como líquidos o sólidos, por ejemplo, soluciones, jarabes, suspensiones o emulsiones, tabletas, cápsulas y pastillas.

25 Una formulación líquida consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal fisiológicamente aceptable en un vehículo o vehículos líquidos acuosos o no acuosos adecuados, por ejemplo, agua, etanol, glicerol, polietilenglicol o aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante.

30 Se puede preparar una composición en forma de tableta usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados rutinariamente usados para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa microcristalina.

35 Se puede preparar una composición en forma de cápsula usando procedimientos de encapsulación de rutina. Por ejemplo, se pueden preparar polvos, gránulos o peletes que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y luego introducirse en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y luego la dispersión o suspensión se introduce en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proteger el ingrediente activo frente a la degradación a medida que pasa a través del tracto alimentario, por ejemplo, mediante un recubrimiento externo de la formulación en una tableta o cápsula.

40 Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal fisiológicamente aceptable en un vehículo acuoso o no acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuate o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede liofilizarse y luego reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

45 Las composiciones para la administración nasal u oral pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y se presentan generalmente en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o relleno para usar con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora, que está destinado a su eliminación una vez que se ha agotado el contenido del recipiente.

50 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen tabletas, comprimidos y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal se encuentran convenientemente en forma de supositorios (que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao), pesarios, tabletas vaginales, espumas o enemas.

5 Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen ungüentos, geles, parches e inyecciones que incluyen inyecciones de polvos.

Convenientemente, la composición está en forma de dosis unitaria tal como una tableta, cápsula o ampolla.

La composición farmacéutica es preferiblemente estéril. Está preferiblemente libre de pirógenos. Es preferiblemente tamponada, p. ej. a pH entre 6 y 8, generalmente alrededor de pH 7. Preferiblemente, la composición es sustancialmente isotónica con seres humanos.

10 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención administran una cantidad inmunogénica o farmacéuticamente eficaz del vector viral a un paciente. Como se usa en la presente memoria, "cantidad inmunogénicamente o farmacéuticamente eficaz" significa que la administración de esa cantidad a un individuo, ya sea como una dosis única o como una serie de dosis, es efectiva para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección. En particular, esta frase significa que se administra una cantidad suficiente del vector viral al
15 paciente durante un intervalo de tiempo adecuado de modo que una cantidad suficiente del antígeno sea producida por las células del paciente para estimular una respuesta inmune que sea eficaz para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o condición. Esta cantidad varía según la salud y la condición física del individuo a tratar, la edad, la capacidad del sistema inmune del individuo, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación del médico de la situación médica y otros factores relevantes.

20 En general, una dosis farmacéuticamente efectiva comprende de 1×10^7 a 1×10^{12} partículas virales, preferiblemente de 1×10^{10} a 1×10^{11} partículas.

La composición inmunogénica de la presente invención también puede comprender uno o más vectores víricos diferentes, preferiblemente otros vectores adenovirales.

25 Un tercer aspecto de la presente invención proporciona el uso del vector viral según el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención. En particular, el tercer aspecto proporciona el vector viral o la composición inmunogénica de la presente invención para su uso en medicina.

30 Este aspecto también proporciona: i) el vector viral o la composición inmunogénica de acuerdo con la presente invención para su uso en medicina e ii) el vector viral o la composición inmunogénica de acuerdo con la presente invención para su uso en terapia génica o para su uso en la prevención o tratamiento de al menos una infección, como se define en las reivindicaciones. Algunos usos médicos a modo de ejemplo se describen con más detalle a continuación.

35 En una realización, el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención se pueden usar para administrar un transgén en una célula huésped.

Este método preferiblemente comprende la etapa de administrar a dicha célula huésped un vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

40 Preferiblemente, la célula huésped es una célula animal, más preferiblemente una célula de mamífero. Los mamíferos preferidos incluyen pollos, otras aves de corral, vacas, ovejas, cabras, cerdos, jabalíes, búfalos, bisontes, caballos, camélidos, ciervos, elefantes, tejones, zarigüeyas, gatos, leones, monos y humanos. Preferiblemente, la célula huésped es una célula somática. La célula huésped puede seleccionarse del grupo que consiste en una célula dendrítica presentadora de antígeno, célula de Langerhans, macrófago, célula B, linfocito, leucocito, miocito y fibroblastos.

45 Este método puede llevarse a cabo in vitro o in vivo. Cuando el método se lleva a cabo in vitro, el vector viral o composición inmunogénica se pone en contacto con la célula huésped en condiciones adecuadas tales que se facilita la transducción o infección no productiva de la célula huésped con el vector viral. En esta realización, la célula huésped puede comprender una célula huésped aislada o una muestra de un sujeto animal. Cuando el método se lleva a cabo in vivo, el vector viral o la composición inmunogénica se administra preferiblemente al sujeto animal de
50 manera que se facilita la transducción de una o más células del sujeto con el vector viral. Preferiblemente, el vector viral o composición inmunogénica se administra al sujeto mediante administración oral (incluso por inhalación), parenteral, mucosal (por ejemplo, bucal, sublingual, nasal), rectal o transdérmica.

Preferiblemente, la transducción de la célula huésped con el vector viral de la presente invención da como resultado el suministro estable de la secuencia de nucleótidos exógena de interés en la célula huésped.

5 Por lo tanto, en otra realización, el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención se pueden usar para provocar una respuesta inmune en un animal. Este método preferiblemente comprende la etapa de administrar a dicho animal un vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

Cuando la proteína o el polipéptido de interés es un antígeno, la expresión de la proteína o el polipéptido en un animal dará como resultado la obtención de una respuesta inmune primaria a ese antígeno, lo que conducirá al desarrollo de una memoria inmunológica que proporcionará una respuesta mejorada en el evento de un encuentro secundario, por ejemplo, tras la infección por el patógeno del que se deriva el antígeno.

10 Preferiblemente, el animal es un animal sin tratamiento previo, es decir, un animal que no ha sido previamente expuesto al patógeno o a los antígenos en cuestión.

Además de provocar una respuesta inmune en un animal, el vector viral de la presente invención o la composición inmunogénica del mismo se pueden usar para estimular la respuesta inmune de un animal previamente expuesto al antígeno.

15 Por lo tanto, en una realización adicional, el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención se pueden usar para estimular una respuesta inmune en un animal. Este método preferiblemente comprende la etapa de administrar a dicho animal un vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

20 Preferiblemente, el sujeto animal ha sido expuesto previamente al antígeno en cuestión, o "cebado". Por ejemplo, el sujeto puede haberse inoculado o vacunado previamente con una composición que comprende el antígeno, o puede haberse infectado previamente con el patógeno del que se deriva el antígeno. El sujeto puede estar latentemente infectado con el patógeno del que se deriva el antígeno.

25 En otra realización, el vector de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir al menos una enfermedad en un paciente. Este método preferiblemente comprende la etapa de administrar a dicho paciente un vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

30 Preferiblemente, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, malaria, gripe, VIH/SIDA, hepatitis C, infección por citomegalovirus, infección por virus del papiloma humano, infección por adenovirus, leishmaniasis, infección por estreptococo spp., estafilococo spp., meningococo spp., fiebre del valle del rift, fiebre aftosa e infección por el virus chikungunya.

35 Además de inducir una respuesta inmune contra el organismo patógeno del que se deriva el antígeno heterólogo, el vector adenovírico de la presente invención también puede inducir una respuesta inmune contra el adenovirus del que se deriva el vector viral. Como tal, se puede provocar una respuesta inmune contra AdY25. La respuesta inmune inducida contra AdY25 también puede ser de reactividad cruzada con otros serotipos adenovirales y, como tal, puede provocarse una respuesta inmune contra más de un adenovirus. El vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención también pueden usarse, por lo tanto, para tratar o prevenir una enfermedad adenoviral.

40 Por lo tanto, también se describe el tratamiento o la prevención de al menos una enfermedad adenoviral y al menos una enfermedad no adenoviral en un paciente.

45 En una realización adicional, el vector viral según el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica según el segundo aspecto de la presente invención se pueden usar para inducir una respuesta inmune en un animal que romperá la tolerancia a un autoantígeno. Este método preferiblemente comprende la etapa de administrar a dicho animal un vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

50 Muchas células tumorales son toleradas por el sistema inmune del paciente, basándose en que las células tumorales son esencialmente las propias células del paciente que crecen, se dividen y se diseminan sin un control reglamentario adecuado. Por lo tanto, los tumores cancerosos pueden crecer sin control dentro del cuerpo del paciente. Sin embargo, el vector viral de la presente invención puede usarse para estimular el sistema inmune de un paciente para atacar las células tumorales en un proceso conocido como "inmunoterapia contra el cáncer". Específicamente, el vector de la presente invención se puede usar para "entrenar" el sistema inmune del paciente para reconocer las células tumorales como dianas a destruir. Esto se puede lograr incluyendo dentro del vector viral una secuencia de nucleótidos exógena que codifica un autoantígeno adecuado. Como se describió previamente, los autoantígenos adecuados incluyen antígenos expresados por células tumorales que permiten que el sistema inmune diferencie entre células tumorales y otros tipos de células. Los autoantígenos adecuados incluyen antígenos que son inapropiados para el tipo de célula y/o su entorno, o que solo están normalmente presentes durante el desarrollo de

los organismos (por ejemplo, antígenos fetales). Por ejemplo, GD2 normalmente solo se expresa en un nivel significativo en las membranas de la superficie externa de las células neuronales, donde su exposición al sistema inmune está limitada por la barrera hematoencefálica. Sin embargo, GD2 se expresa en las superficies de una amplia gama de células tumorales, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, melanomas y osteosarcomas. Otros autoantígenos adecuados incluyen los receptores de superficie celular que se encuentran en las células tumorales pero que son raros o están ausentes en la superficie de las células sanas. Tales receptores pueden ser responsables de activar las vías de señalización celular que dan como resultado el crecimiento no regulado y la división de la célula tumoral. Por ejemplo, ErbB2 se produce a niveles anormalmente altos en la superficie de las células tumorales de cáncer de mama. De este modo, el vector adenoviral de la presente invención se puede usar para inducir una respuesta inmune contra una célula tumoral y, por lo tanto, se puede usar en el tratamiento del cáncer.

Los siguientes detalles se aplican mutatis mutandis a todos los usos anteriores del vector y la composición inmunogénica de la presente invención.

El tratamiento y la prevención de muchas enfermedades, incluido el estadio hepático de malaria, tuberculosis e influenza, están asociados con el mantenimiento de una fuerte respuesta mediada por células a las infecciones que involucran células T CD4+ y CD8+ y la capacidad de responder con citoquinas Th1, particularmente IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-17. Aunque muchas plataformas de vacunas de subunidades generan efectivamente inmunidad humana, la generación de respuestas inmunitarias robustas mediadas por células, particularmente las respuestas inmunitarias de células T CD4+ y CD8+, ha sido mucho más desafiante. El vector viral de la presente invención preferiblemente estimula respuestas inmunitarias, tanto celulares como humorales, contra el antígeno codificado.

También es deseable inducir una respuesta inmune de memoria. Las respuestas inmunes de memoria se atribuyen clásicamente a la reactivación de linfocitos T de larga duración y específicos de antígeno que surgen directamente de las células T efectoras diferenciadas y persisten en un estado uniformemente inactivo. Se ha demostrado que las células T de memoria son heterogéneas y comprenden al menos dos subconjuntos, dotados de diferente capacidad migratoria y función efectora; células T de memoria efectoras (TEM) y células T de memoria central (CTM). TEM se asemeja a las células efectoras generadas en la respuesta primaria en que carecen de los receptores constitutivos de ganglios linfáticos L-selectina y CCR7 y expresan receptores para la migración a tejidos inflamados. Tras el reencuentro con el antígeno, estos TEM pueden producir rápidamente IFN- γ o IL-4 o liberar un rendimiento prealmacenado. TCM expresa L-selectina y CCR7 y carece de función efectora inmediata. Estas células tienen un umbral de activación bajo y, tras la reestimulación en órganos linfoides secundarios, proliferan y se diferencian en efectores.

Preferiblemente, el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención es capaz de provocar, inducir o potenciar una respuesta inmune específica de antígeno. Preferiblemente, la respuesta inmune es una fuerte respuesta inmune de células T, por ejemplo, una fuerte respuesta de células T CD8+ y CD4+. Preferiblemente, la respuesta inmune de células T es una respuesta inmune de células T protectora. Preferiblemente, la respuesta inmune de las células T es de larga duración y persiste durante al menos 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25 o más años. Preferiblemente, la respuesta inmune inducida es una respuesta inmune de células T de memoria.

El vector viral del primer aspecto de la presente invención o composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención puede ser administrado a la célula o sujeto hospedante como inmunización única o inmunizaciones múltiples. Preferiblemente, el vector viral o la composición inmunogénica del mismo se administran como parte de una estrategia de vacunación simple, doble o triple. También se pueden administrar como parte de un régimen de inmunización de refuerzo primario homólogo o heterólogo.

La estrategia de vacunación o régimen de inmunización puede incluir administraciones secundarias o posteriores del vector viral o composición inmunogénica de la presente invención. La segunda administración puede administrarse durante un período de tiempo corto o durante un período de tiempo prolongado. Las dosis pueden administrarse durante un período de horas, días, semanas, meses o años, por ejemplo hasta o al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 semanas o más o 0,25, 0,5, 0,75, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 ó 40 o más años después de la primera administración. Preferiblemente, la segunda administración ocurre al menos 2 meses después de la primera administración. Preferiblemente, la segunda administración ocurre hasta 10 años después de la primera administración. Estos intervalos de tiempo preferiblemente se aplican mutatis mutandis al período entre cualquier dosis posterior.

El vector viral y/o la composición inmunogénica se pueden administrar solos o en combinación con otras vacunas de ADN/proteína virales o no virales. Los ejemplos preferidos incluyen MVA, FP9 y otras vacunas de vectores adenovirales.

El vector viral y/o la composición inmunogénica se pueden administrar al sujeto por administración oral (incluso por inhalación), parenteral, mucosal (por ejemplo, bucal, sublingual, nasal), rectal o transdérmica. Alternativamente, el vector viral y/o la composición inmunogénica se pueden administrar a una célula huésped o muestra aislada de un

sujeto poniendo en contacto la(s) célula(s) con el vector viral o la composición inmunogénica in vitro en condiciones que faciliten la transducción de la célula huésped con el vector viral.

5 El vector viral y la composición inmunogénica de la presente invención no están limitados a la administración de secuencias de ácido nucleico que codifican antígenos. Muchas enfermedades, incluido el cáncer, están asociadas con uno o más alelos mutantes deletéreos en el genoma del paciente. La terapia génica es un proceso que implica la inserción de genes en las células o tejidos del paciente para reemplazar el mutante deletéreo o el(los) alelo(s) no funcional(es) con alelo(s) "normal(es)" o funcional(es). Comúnmente, se inserta un alelo funcional en una ubicación no específica dentro del genoma para reemplazar el alelo no funcional. Alternativamente, el alelo no funcional puede intercambiarse por el alelo funcional mediante recombinación homóloga. La expresión posterior del alelo funcional dentro de la célula diana restaura la célula diana a un estado normal y, por lo tanto, proporciona un tratamiento para la enfermedad. El(los) alelo(s) "normal(es)" o funcional (es) se pueden insertar en el genoma de un paciente usando un vector viral. La presente invención, por lo tanto, también proporciona el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención para su uso en terapia génica.

15 Se proporciona la etapa de administrar a dicho animal un vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención o la composición inmunogénica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

El vector de la presente invención puede comprender una secuencia de nucleótidos exógena que codifica la proteína funcional o "normal", cuya versión no funcional o "mutante" está asociada con una enfermedad o afección.

20 Preferiblemente, la célula diana es una célula somática. El sujeto a tratar es preferiblemente un mamífero. Los mamíferos preferidos incluyen pollos, otras aves de corral, vacas, ovejas, cabras, cerdos, jabalíes, búfalos, bisontes, caballos, camélidos, ciervos, elefantes, tejones, zarigüeyas, gatos, leones, monos y seres humanos.

25 Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona una secuencia de polinucleótidos que codifica el vector viral según el primer aspecto de la presente invención. Preferiblemente, la secuencia de polinucleótidos comprende la secuencia de SEQ ID NO. 38 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. El polinucleótido puede comprender adicionalmente la secuencia de nucleótidos exógena de interés.

30 Un quinto aspecto de la presente invención proporciona una célula huésped que comprende el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Después de la transducción o infección, la célula huésped expresará la secuencia de nucleótidos exógena en la molécula de ácido nucleico para producir la molécula de interés, además de cualquier otra proteína adenovírica codificada por la molécula de ácido nucleico. Preferiblemente, la célula hospedadora se transduce de forma estable y es adecuada para la propagación viral.

La célula huésped puede ser una célula huésped aislada, parte de una muestra de tejido de un organismo, o parte de un organismo multicelular u órgano o tejido de la misma.

35 Preferiblemente, la célula huésped es una célula somática. Preferiblemente, la célula huésped no es una célula madre, más particularmente una célula madre embrionaria, más particularmente una célula madre embrionaria humana.

La célula huésped puede seleccionarse del grupo que consiste en una célula dendrítica presentadora de antígeno, célula de Langerhans, macrófago, célula B, linfocito, leucocito, miocito y fibroblastos.

40 Preferiblemente, la célula huésped es una célula animal, más preferiblemente una célula de mamífero. Los mamíferos preferidos incluyen pollos, otras aves de corral, vacas, ovejas, cabras, cerdos, jabalíes, búfalos, bisontes, caballos, camélidos, ciervos, elefantes, tejones, zarigüeyas, gatos, leones, monos y seres humanos.

45 También se describe un animal transducido o infectado con el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Preferiblemente, el animal comprende una o más células transformadas o transfectadas con el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Los mamíferos preferidos incluyen pollos, otras aves de corral, vacas, ovejas, cabras, cerdos, jabalíes, búfalos, bisontes, caballos, camélidos, ciervos, elefantes, tejones, zarigüeyas, gatos, leones, monos y seres humanos.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un método para producir el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Preferiblemente, el método comprende la etapa de incorporar una secuencia de nucleótidos derivada de AdY25 en un Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) para producir un vector Ad-BAC.

50 A diferencia de los vectores plasmídicos, los BAC están presentes en E. Coli en una sola copia que confiere una mayor estabilidad genética. Además, los vectores BAC de copia única permiten modificaciones muy precisas en el genoma viral mediante recombinación (ingeniería genética mediada por recombinación).

Preferiblemente, la incorporación de la secuencia de nucleótidos derivada de AdY25 en un Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) comprende las etapas de:

i) construir un vector de rescate de BAC que comprende regiones de homología con los flancos izquierdo y derecho de la secuencia de nucleótidos virales;

ii) linealizar el vector de rescate BAC; y

5 iii) realizar la recombinación homóloga en una célula huésped entre la secuencia de nucleótidos viral y el vector de rescate de BAC linealizado para incorporar la secuencia de nucleótidos virales en el vector de rescate BAC.

Preferiblemente, la secuencia de nucleótidos incorporada en el vector de rescate BAC comprende la secuencia de SEQ ID NO. 1 o SEQ ID NO. 38 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

10 Preferiblemente, el método comprende adicionalmente la etapa de modificar adicionalmente el genoma del vector Ad-BAC. Estas modificaciones adicionales pueden llevarse a cabo mediante recombinación de GalK. Esta técnica, iniciada por Søren Warming y sus colegas, utiliza el gen GalK para la selección tanto positiva como negativa de clones recombinantes⁶. Las células SW102 E. Coli, en las que se puede realizar la recombinación, se han diseñado específicamente para carecer del gen GalK que se requiere para la utilización de galactosa como única fuente de carbono. La delección del gen se lleva a cabo mediante recombinación entre el genoma del vector y un casete de GalK amplificado por PCR, flanqueado por regiones de homología de 50 pb a cada lado del gen seleccionado para su delección. La selección en medios minimales que contienen solo galactosa debe garantizar que solo los recombinantes que contienen el gen GalK (en lugar del gen diana) crezcan. La sustitución de GalK con una secuencia de genes diferente puede realizarse de forma similar, esta vez utilizando GalK para la selección negativa. La adición de 2-desoxigalactosa (DOG) a los medios de selección seleccionará clones en los que GalK ha sido reemplazado ya que el producto de GalK, la galactoquinasa, metaboliza a DOG en un producto que es altamente tóxico para E. coli. Preferiblemente, la célula huésped es BJ5183 E. Coli para los pasos i) a iii) anteriores y SW102 para modificaciones adicionales.

15 Preferiblemente, se incluye un flanco de homología adicional cadena abajo de la región E1 del adenovirus para permitir la eliminación simultánea de E1, como se describe en el Ejemplo 1.

25 Preferiblemente, el método incluye además la eliminación de la región E3 del genoma del vector Ad-BAC. La delección de la región E3 se puede llevar a cabo mediante recombinación de GalK, como se describe en el Ejemplo 2.

30 Preferiblemente, el método incluye además modificar la región E4 para optimizar el crecimiento y el rendimiento del vector. En una realización, el locus E4 nativo completo se reemplaza por el gen E4Orf6 de AdHu5. En una segunda realización, el locus E4 nativo se reemplaza con las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5, y las regiones codificantes E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3 de AdY25, como se describe en el Ejemplo 3.

Preferiblemente, el método incluye además la introducción de sitios de recombinación específicos del sitio del fago lambda attR1 y attR2 en el locus Ad E1 como parte de un casete de destino Invitrogen Gateway®. Dicha modificación permite la inserción direccional eficiente de transgenes de vacuna. Los transgenes también podrían insertarse mediante recombinación, In-Fusion®, ligadura convencional o reparación de huecos.

35 Un séptimo aspecto de la presente invención proporciona un clon de Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

Preferiblemente, el clon BAC comprende:

(a) una cadena principal de BAC;

40 (b) la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con el cuarto aspecto de la presente invención.

45 Como se describió anteriormente, el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se puede replicar en una línea celular transformada o virus auxiliar (sistema de vector sin intestino) que, si es necesario, comprende el complemento de cualquier gen eliminado del virus. Tales genes pueden eliminarse del virus para dificultar la replicación en células hospedadoras, pero, por supuesto, son necesarios para replicar el vector viral para producir composiciones inmunogénicas de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención. Se puede utilizar cualquier línea celular permisiva de replicación de adenovirus de tipo natural que se haya modificado para expresar los genes funcionalmente delecionados, o una línea celular que no sea permisiva para la replicación del virus de tipo natural que, adicional o alternativamente, se haya modificado para expresar CAR o integrinas además de los genes funcionalmente delecionados.

50 La presente invención proporciona células hospedadoras que comprenden un Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) de acuerdo con el séptimo aspecto de la presente invención, y adecuado para su propagación. Preferiblemente, tales células huésped son bacterias, más preferiblemente E. coli. Los ejemplos adecuados incluyen las cepas de E. coli DH10B y SW102⁹.

- Un octavo aspecto, por lo tanto, proporciona una célula de empaquetamiento o línea celular que produce o es capaz de producir el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. La línea de empaquetamiento o línea celular comprende las secuencias de nucleótidos que codifican el vector viral del primer aspecto de la presente invención. La expresión de estas secuencias da como resultado la producción del vector viral. Algunos de los genes requeridos pueden proporcionarse mediante la infección de la célula o línea celular con un vector viral de acuerdo con el primer aspecto. Preferiblemente, la célula comprende el complemento de cualquier gen eliminado o funcionalmente eliminado del vector viral. Preferiblemente, la célula comprende el complemento del gen AdY25 E1. Preferiblemente, la célula es una célula HEK293 o una célula PER.C6®.
- Como se describió anteriormente, la modificación del locus E4 del vector adenoviral para incluir las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5 aumentó la velocidad de producción de hexón, aumentando la sensibilidad del título anti-hexón para permitir la cuantificación del título infeccioso del vector viral, en particular, los vectores virales desarrollados para uso clínico que no contienen un gen marcador fluorescente. Además, se encontró sorprendentemente que esta modificación aumentaba el rendimiento y la tasa de crecimiento del vector. Cualquier experto en la materia apreciaría que se espera que tal modificación tenga un efecto beneficioso sobre una amplia variedad de adenovirus, y no simplemente sobre aquellos derivados de AdY25.
- Como se describe en este documento, se proporciona un vector adenovírico distinto de AdHu5 que comprende una molécula de ácido nucleico, en donde dicha molécula de ácido nucleico comprende regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 heterólogas de AdHu5.
- El locus E4 nativo se puede eliminar y reemplazar con las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 heterólogas de AdHu5. Alternativamente, la molécula de ácido nucleico puede comprender las regiones codificantes nativas además de las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 heterólogas de AdHu5. Preferiblemente, las regiones codificantes nativas son E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3.
- Los vectores adenovirales preferidos se seleccionan del grupo que consiste en AdY25 y AdY68.
- Preferiblemente, el vector adenovírico carece de E1 y un locus E3.
- Simplemente para la conveniencia de los expertos en la técnica, una muestra de la cepa de *E. coli* SW102⁹ (un derivado de DH10B) que contiene cromosomas artificiales bacterianos (BAC) que contienen el genoma clonado de AdChOX1 (pBACe3.6 AdChOx1 (E4 modificado) TlPeGFP, nombre de la línea celular "AdChOx1 (E4 modificado) TlPeGFP") fue depositado por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en las Colecciones de Cultivos de la Agencia de Protección de la Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido en virtud del Tratado de Budapest y designado por la adhesión provisional no. 12052403.
- Como se describe en este documento, el vector AdChOx1 se deriva del adenovirus Y25 de chimpancé, con delección de la región E1, región E3, modificación de la región E4 e inserción del antígeno modelo TlPeGFP en el locus E1. La *E. coli* que contiene BAC es un organismo genéticamente modificado de clase I.
- El BAC se propaga dentro de la bacteria durante la replicación y puede mantenerse por selección con cloranfenicol. La cepa SW102 de *E. coli* que contiene los cromosomas artificiales bacterianos en los que se clonan los genomas se puede propagar en caldo Luria-Bertani o agar que contiene 12,5 µg/ml de cloranfenicol a 32°C. El genoma puede modificarse mediante ingeniería genética en *E. coli* de acuerdo con métodos estándar, como se describe en la memoria descriptiva, p. ej. para insertar un antígeno recombinante alternativo en lugar de TlPeGFP.
- La conversión de los clones de BAC de los genomas virales en virus ("rescate") se puede llevar a cabo mediante los siguientes pasos. El huésped de *E. coli* se propaga y el ADN de BAC se purifica de las bacterias de acuerdo con métodos estándar. El ADN se linealiza con la endonucleasa de restricción Pml y se transfecta en células HEK293 (o una línea celular complementaria de E1 similar). El adenovirus resultante puede luego propagarse y purificarse para usar como una vacuna, por ejemplo. Todos estos reactivos y células están a disposición del público. Si la deposición fuera rescatada, el virus resultante sería un organismo genéticamente modificado de clase I.
- Con respecto a todos los estados designados a los que dicha acción es posible y en la medida en que sea legalmente permisible según la ley del estado designado, se solicita que una muestra del material depositado se ponga a disposición únicamente mediante su emisión a un experto independiente, de conformidad con la legislación pertinente sobre patentes, por ejemplo Regla 32 (1) EPC, Regla 13 (1) y Anexo 1 de las Reglas de Patentes del Reino Unido 2007, Regulación 3.25 (3) del Reglamento de Patentes de Australia y disposiciones generalmente similares mutatis mutandis para cualquier otro estado designado.
- Una realización específica del cuarto aspecto de la presente invención proporciona una secuencia de polinucleótidos que codifica un vector adenovírico de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, en donde dicha secuencia de polinucleótidos comprende o consiste en la secuencia de polinucleótidos del vector viral AdChOX1, depositada en un BAC contenido en la cepa de *E. coli* SW102⁹ por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en las Colecciones de Cultivos de la Agencia de Protección de la Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido bajo el

Tratado de Budapest y designado por la adhesión provisional n. 12052403. El BAC depositado comprende adicionalmente un transgen que codifica el antígeno TIPeGFP. En este aspecto de la presente invención, la secuencia de polinucleótidos para AdChOX1 preferiblemente no incluye la secuencia que codifica el antígeno TIPeGFP.

5 Una realización adicional de la presente invención proporciona una célula hospedadora transducida con el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, en donde dicha célula hospedadora es preferiblemente una bacteria, más preferiblemente una cepa SW102⁹ de E. coli que contiene un cromosoma bacteriano artificial (BAC) que contiene el genoma clonado de AdChOX1 depositado por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en las Colecciones de Cultivos de la
10 Agencia de Protección de la Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido bajo el Tratado de Budapest y designado por la adhesión provisional n. 12052403. El BAC depositado comprende adicionalmente un transgen que codifica el antígeno TIPeGFP. En este aspecto de la presente invención, la secuencia de polinucleótidos para AdChOX1 preferiblemente no incluye la secuencia que codifica el antígeno TIPeGFP. Dicha célula huésped puede usarse para la propagación de BAC.

15 Una realización específica del sexto aspecto de la presente invención proporciona un método para producir el vector viral de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención generando un clon molecular de AdY25 en un Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC), en el que dicho BAC es el BAC que contiene el genoma clonado de AdChOX1, depositado en la cepa SW102⁹ de E. coli por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en las Colecciones de Cultivo de la Agencia de Protección de la
20 Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido en virtud del Tratado de Budapest y designada por la accesión provisional no.12052403. El BAC depositado comprende adicionalmente un transgen que codifica el antígeno TIPeGFP. En este aspecto de la presente invención, la secuencia de polinucleótidos para AdChOX1 preferiblemente no incluye la secuencia que codifica el antígeno TIPeGFP.

25 Una realización específica del séptimo aspecto de la presente invención proporciona un clon de Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) que comprende la secuencia de polinucleótidos según el cuarto aspecto de la presente invención, en el que dicho BAC es el BAC que contiene el genoma clonado de AdChOX1, depositado en la cepa de E. coli SW102⁹ por Isis Innovation Limited el 24 de mayo de 2012 con la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) en las Colecciones de Cultivos de la Agencia de Protección de la Salud, Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Reino Unido en virtud del Tratado de Budapest y designado por el acceso provisional n. °
30 12052403. El BAC depositado comprende adicionalmente un transgen que codifica el antígeno TIPeGFP. En este aspecto de la presente invención, la secuencia de polinucleótidos para AdChOX1 preferiblemente no incluye la secuencia que codifica el antígeno TIPeGFP.

35 Para evitar dudas, se declara expresamente que las características descritas en este documento como "preferidas", "preferibles", "alternativas" o similares pueden estar presentes en la invención de forma aislada o en combinación con una o más características adicionales de la forma descrita (a menos que el contexto dicte lo contrario) y esto constituye una divulgación explícita de tales combinaciones de características.

Todas las características de cada realización descrita anteriormente se aplican mutatis mutandis a todas las demás realizaciones de la presente invención, que, en el sentido más amplio, son como se definen en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

40 Ejemplo 1: Generación de un clon molecular de AdY25 en un cromosoma artificial bacteriano

El adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo natural se obtuvo de Goran Wadell de la Universidad de Umea, Suecia. El virus se propagó a título alto en células HEK293 y el ADN fenólico viral se extrajo y se secuenció. La secuencia de nucleótidos del virus AdY25 de tipo natural se encuentra en la SEQ ID NO. 1. En base a los datos de secuenciación, se construyó un "vector de rescate" de BAC que contenía regiones de homología a los flancos izquierdo y derecho
45 del genoma viral (los flancos de homología se amplificaron por PCR a partir de ADN viral). La recombinación homóloga se realizó a continuación en células BJ5183 de E. Coli entre el ADN viral y el vector de rescate linealizado para incorporar el genoma viral al vector BAC.

Se incluyó un flanco de homología extra corriente abajo de la región de adenovirus E1 para permitir la eliminación simultánea de E1 con el fin de hacer incompetente el nuevo vector de replicación inmediata.

50 Los sitios de recombinación específicos del sitio de fago lambda attR1 y attR2 se introdujeron en el locus Ad E1 como parte de un casete de destino de Invitrogen Gateway® para permitir la inserción direccional eficaz de transgenes de vacuna. Se ligó un casete de destino modificado en el sitio de restricción Asi/SI introducido en el locus E1 durante el aislamiento del clon genómico.

55 El vector ΔE1 Ad-BAC resultante se rastreó mediante PCR y digestión de restricción antes de que los clones incompetentes de replicación se transfectaran en células complementarias de E1 HEK293, donde el nuevo vector demostró la capacidad de producir viriones infecciosos capaces de replicación y efecto citopático en células HEK293.

Ejemplo 2: Eliminación de la región adenoviral E3

El genoma del vector $\Delta E1$ Ad-BAC producido de acuerdo con el Ejemplo 1 se modificó adicionalmente utilizando la recombinación de GalK para eliminar la región adenoviral E3 y así aumentar la capacidad de inserción del nuevo vector en aproximadamente 5 kb.

- 5 La región E3 se eliminó por recombinación entre el genoma del vector y un casete de GalK amplificado por PCR, flanqueado por regiones de 50 pb de homología a cada lado del gen E3. La recombinación se realizó en células SW102 de *E. coli*, que se habían diseñado específicamente para carecer del gen GalK que se requiere para la utilización de galactosa como única fuente de carbono. Las células recombinantes se seleccionaron usando medios miminales que contenían únicamente galactosa, en los que solo los recombinantes que contenían el gen GalK en lugar del locus E3 podían crecer⁶.

Ejemplo 3: Modificación de la región E4 y sus efectos

i) Modificación de la región E4

- 15 El locus E4 del genoma del vector $\Delta E1 \Delta E3$ Ad-BAC producido de acuerdo con el Ejemplo 2 se modificó a continuación. La región E4 se eliminó mediante recombinación en células de *E. coli* SW102 entre el genoma del vector y un casete GalK amplificado por PCR, flanqueado por regiones de homología de 50 pb a cada lado del gen E4. Las células recombinantes se seleccionaron usando medios miminales que solo contenían galactosa. El gen GalK luego se reemplazó con los marcos de lectura abiertos de E4 requeridos de AdHu5 y AdY25 de una manera similar para proporcionar los 5 constructos enumerados en la Figura 3C. Después, las células recombinantes que comprendían el gen en lugar del gen GalK se seleccionaron usando medios que comprendían 2-desoxigalactosa (DOG)⁶.

ii) Efecto de la modificación de E4 en el rendimiento viral

Las células HEK293 se infectaron con los siguientes vectores virales a una multiplicidad de infestación de 9 y se incubaron a 37°C durante 48 horas antes de la recogida:

- 25 i) AdHu5 ("Ad5")
 ii) AdY25 E4 natural ("Y25E4wt")
 iii) AdY25 E4 AdHu5 E4Orf6 ("Y25Ad5E4Orf")
 iv) AdY25 E4 AdHu5 E4Orf 4, 6, 6/7 ("AdChOX1")

El título infeccioso del material recogido se midió cuantificando los focos positivos para GFP 48 horas después de la infección.

- 30 Como puede verse en la Figura 3 A, el título infeccioso del vector viral basado en AdY25 que comprende el locus E4 de tipo natural fue significativamente menor que el de AdHu5. La modificación del vector viral para reemplazar el locus E4 de tipo natural con el gen E4Orf6 de AdHu5 aumentó significativamente el título infeccioso. La sustitución del locus E4 de tipo natural con las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5, y las regiones codificantes E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3 de AdY25 (para crear ChAdOX1) aumentó sorprendentemente el título infeccioso.

iii) GFP vs. título anti-hexón

- 40 Con el fin de evaluar la inmunogenicidad y la eficacia del vector de vacuna, es esencial desarrollar un método confiable para cuantificar el título infeccioso del virus. Tradicionalmente, los ensayos de placa en células HEK293 han sido el método de elección, pero estos requieren un largo período de incubación y los títulos a menudo son inconsistentes. Además, el ensayo de placa es intrínsecamente insensible, no todos los viriones infecciosos inducirán la formación de placa. Un método es el ensayo de infectividad de células individuales que simplemente implica cuantificar el número de células infectadas por virus. Los primeros vectores virales derivados de AdY25 recombinantes expresaban la proteína verde fluorescente (GFP), permitiendo que los virus que habían iniciado la expresión del transgén recombinante dentro de una célula se visualizaran directamente mediante microscopía de fluorescencia. Sin embargo, se debe usar un método alternativo para evaluar la infectividad celular cuando las construcciones de antígenos vacunales no contienen un gen marcador fluorescente, por ejemplo, cuando las construcciones de antígenos vacunales son para uso clínico.

- 50 Ahora se ha desarrollado un ensayo de inmunotinción anti-hexón que permite la visualización de células infectadas en las que se expresa la proteína hexón viral. Este ensayo utiliza un anticuerpo policlonal anti-hexón, por lo que se puede usar para valorar virtualmente cualquier vector de vacuna de adenovirus y se ha encontrado que el ensayo es confiable y consistente tanto para vectores basados en AdHu5 como en vectores basados en AdCh63. Por supuesto, se basa en la suposición de que la velocidad de producción del hexón con respecto a la expresión transgénica es constante entre los vectores. Los títulos de vectores virales derivados de AdY25 que expresan GFP

se compararon mediante GFP y ensayos basados en anti-hexón. Los títulos se evaluaron 48 horas después de la infección para AdHu5, AdC63, AdY25 E4 de tipo natural, y constructos A - E como se describe en la Figura 3C, todos expresan el antígeno TIPeGFP.

5 TIP es esencialmente una cadena de epítomos que consiste en varios epítomos de células T murinos fuertes que incluyen Pb9 (un epítomo CD8+ dominante del antígeno malárico PbCSP) y P15 (un epítomo CD4+ fuerte del antígeno 85A de M. tuberculosis). La cadena de epítomos TIP se fusiona con el extremo 5' de eGFP, lo que permite que la expresión del transgén se visualice directamente y simplifique la titulación de la vacuna.

10 La Figura 3B ilustra la relación entre los focos de GFP y el título anti-hexón. Para los vectores basados en Ad5 y AdC63, los títulos de GFP fueron aproximadamente dos veces más sensibles que los títulos anti-hexón. Sin embargo, para vectores basados en AdY25, la sensibilidad del ensayo anti-hexón varió considerablemente con la modificación de E4. Para el vector de tipo natural AdY25 E4, los títulos anti-hexón fueron 40 veces menos sensibles que los títulos de GFP después de 48 horas, lo que sugiere que la velocidad de producción de hexones es considerablemente más lenta que para los vectores AdHu5 y AdCh63. Esto era de esperar, dado el bajo rendimiento del vector de tipo natural AdY25 E4. Sorprendentemente, sin embargo, la construcción A ("Y25Ad5E4Orf6") era aún 15 30 veces menos sensible por anti-hexón que por GFP. Los mejores resultados se obtuvieron con el constructo E ("ChAdOX1"), en el que el locus E4 de tipo natural se reemplazó con las regiones codificantes E4Orf4, E4Orf6 y E4Orf6/7 de AdHu5, y las regiones codificantes E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3 de AdY25.

iii) Expresión de hexones

20 La relación del gen marcador frente al título del hexón para los vectores virales ChAdOX1 que expresan TIPeGFP se midió usando transgenes fluorescentes GFP y mCherry para controlar la sensibilidad de la detección fluorescente.

Los resultados se proporcionan en la Figura 3D. En ambos casos, la relación del título gen marcador:hexón fue aproximadamente el doble y, por lo tanto, el gen marcador particular utilizado no afectó la relación del título del gen marcador resultante:hexón. La relación del título del gen marcador:hexón para el vector ChAdOX1 es la misma que para HAdV-5, lo que indica que la modificación E4 del vector ChAdOX1 se ha optimizado.

25 Ejemplo 4: Inmunogenicidad de vectores basados en AdY25

La inmunogenicidad se evaluó usando el antígeno modelo TIPeGFP para determinar si se podía obtener una inmunogenicidad comparable a AdC63 y AdC68 en ratones usando un vector basado en AdY25.

Se inmunizaron ratones Balb/c (4/grupo) por vía intramuscular con 10^9 unidades infecciosas (ifu) de cada uno de los siguientes vectores virales, que expresan todos el antígeno TIPeGFP:

- 30 i) AdCh63;
ii) Δ E1 Δ E3 AdCh68; y
iii) ChAdOX1.

Después de 14 días después del cebado, se evaluó la inmunogenicidad del bazo frente a un epítomo CD8+ fuerte (Pb9) mediante IFN- γ ELISpot.

35 Las respuestas ELISpot del bazo IFN- γ se muestran en la Figura 4. Las respuestas provocadas por ChAdOX1 fueron robustas y comparables a las observadas usando AdCh63 y el vector basado en AdCh68. Estos datos apoyan el desarrollo continuo de vectores basados en AdY25 para su aplicación clínica.

Ejemplo 5: Efecto de la modificación de E4 en la inmunogenicidad de vectores basados en AdY25

40 El impacto de dos modificaciones diferentes de E4 en la inmunogenicidad de los vectores basados en AdY25 se evaluó usando los siguientes constructos:

- (i) AdY25 E4 natural ("E4wt")
(ii) AdY25 E4AdHu5Orf6 ("E4Orf6"); y
(iii) AdY25 E4AdHu5Orf4/6/7 ("E4Orf4/6/7").

45 Se inmunizaron ratones Balb/c (4/grupo) por vía intramuscular con 10^6 ifu o 10^8 ifu de cada vector. Las respuestas a los epítomos de Pb9 y P15 se analizaron dos semanas después de la inmunización. Los títulos se calcularon una vez más en GFP para eliminar el efecto de las tasas de producción de hexón en el título de la vacuna.

50 El efecto de la modificación de E4 sobre las respuestas ELISpot del bazo de IFN- γ se muestra en la Figura 5. Los datos indican que la modificación de E4 no tiene ningún efecto sobre la inmunogenicidad del vector. Por lo tanto, tales modificaciones pueden usarse para mejorar la velocidad de producción de los vectores virales, sin tener un impacto negativo sobre la inmunogenicidad de los vectores.

Ejemplo 6: Prevalencia de anticuerpos neutralizadores de vector

Se evaluó la prevalencia de anticuerpos neutralizantes de vectores en sueros humanos del Reino Unido y Gambia frente a vectores basados en AdY25 y vectores basados en AdCh63.

5 Las células HEK293 se infectaron con Y25Ad5E4Orf6-SEAP o AdCh63-SEAP (SEAP = fosfatasa alcalina placentaria secretada). Los adenovirus recombinantes se incubaron con cinco diluciones seriadas de suero en FBS-DMEM antes de la infección. Las diluciones de suero finales fueron 1:18, 1:72, 1:288, 1:1152, 1:4608; cada muestra de suero se probó por duplicado. Los sobrenadantes se recogieron y se analizaron para la concentración de SEAP usando CSPD (Tropix) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La intensidad de luminiscencia se midió usando un luminómetro flash Varioskan (Thermo Scientific). Los títulos de neutralización se definieron como la dilución del suero requerida para reducir la concentración de SEAP en un 50% en comparación con los pocillos infectados solo con virus. El título de neutralización se calculó por interpolación lineal de valores adyacentes.

Como se muestra en la Figura 6, sorprendentemente se encontró que la seroprevalencia de anticuerpos neutralizantes contra Y25Ad5E4Orf6 era mucho más baja que la de AdCh63 tanto en el Reino Unido como en Gambia.

15 Ejemplo 7: Inmunogenicidad humoral de vectores basados en AdY25

Se inmunizaron ratones Balb/c (6/grupo) con 10^8 unidades infecciosas de cualquiera de los siguientes vectores, ambos expresan TlPeGFP:

i) $\Delta E1 \Delta E3$ AdCh68; o

ii) ChAdOX1.

20 Después de 56 días del cebado, los ratones se reforzaron con 10^6 pfu de MVA-TlPeGFP. El suero se recogió 50 días después del cebado y 10 días después del refuerzo para comparar las respuestas de anticuerpos anti-GFP antes y después del refuerzo. Las respuestas se midieron mediante ELISA de punto final. Los análisis estadísticos se realizaron por ANOVA de una vía.

25 Como se muestra en la Figura 7, la inmunogenicidad humoral del vector ChAdOX1 basado en AdY25 es superior al vector AdCh68 de adenovirus de chimpancé actual, lo que indica una respuesta de anticuerpo potenciada inducida por el vector basado en AdY25 en comparación con el vector basado en AdCh68.

Ejemplo 8: Inducción de la respuesta inmune frente a Mycobacterium tuberculosis

30 Se insertó un transgén que codificaba la proteína Ag85A de Mycobacterium tuberculosis en el locus E1 de ChAdOX1 bajo el control del promotor temprano inmediato de citomegalovirus humano, usando la tecnología BAC como se describe en el Ejemplo 1. La secuencia de nucleótidos del transgén (SEQ ID NO. 42) codifica los residuos 1 a 323 del antígeno, codificados por una secuencia optimizada para el uso de codones humanos (nucleótidos 103 a 1071), fusionados en el extremo N-terminal a tPA (el péptido señal del activador del plasminógeno tisular humano) (nucleótidos 1 a 102) y en el extremo C a un marcador PK (nucleótidos 1072 a 1104). La secuencia de aminoácidos del antígeno Ag85A se proporciona en la SEQ ID NO. 43.

35 El clon de BAC se transfectó en células HEK293 y el vector del virus se amplificó, purificó y tituló usando el ensayo de inmunotinción anti-hexón descrito en el Ejemplo 3.

40 La inmunogenicidad del vector se evaluó en ratones Balb/c inmunizados con dosis variables, expresadas en unidades infecciosas, de la vacuna administrada intramuscularmente. Después de 14 días, se determinaron las respuestas inmunes celulares frente a Ag85A mediante un ensayo ELISpot de IFN- γ usando esplenocitos estimulados con péptidos sintéticos correspondientes al CD8+ inmunodominante conocido (p11; WYDQSGLSV (SEQ ID N° 44)) y células T CD4+ (p15; TFLTSELPGWLQANRHVPT (SEQ ID N° 45)) epítopos restringidos H-2^d en Ag85A.

45 Los resultados se muestran en las Figuras 8A y 8B. Estos resultados indican que el vector ChAdOX1 es capaz de inducir respuestas inmunes contra Mycobacterium tuberculosis. La magnitud de estas respuestas es similar a la inducida por vectores basados en otros adenovirus.

Ejemplo 9: Inducción de la respuesta inmune contra Influenza A

50 Se insertó un transgén que codifica la nucleoproteína (NP) y la proteína matricial 1 (M1) del virus de influenza A en el locus E1 de ChAdOX1 bajo el control del promotor temprano inmediato principal de citomegalovirus humano, usando la tecnología BAC como se describe en el Ejemplo 1. La secuencia de nucleótidos del transgén (SEQ ID NO. 46) codifica la nucleoproteína de influenza A (nucleótidos 1 a 1494) fusionada a la proteína de matriz 1 (nucleótidos 1516 a 2274) y separada por un enlazador (nucleótidos 1495 a 1515). La secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión NPM1 se proporciona en SEQ ID NO. 47.

El clon de BAC se transfectó en células HEK293 y el vector del virus se amplificó, purificó y tituló usando el ensayo de inmunotinción anti-hexón descrito en el Ejemplo 3. Un vector similar basado en adenovirus humano tipo 5 (HAdV-5) se generó de forma similar y se tituló con fines comparativos.

5 La inmunogenicidad del vector se evaluó en ratones Balb/c inmunizados con dosis variables, expresadas en unidades infecciosas, de la vacuna administrada intramuscularmente. Después de 14 días, las respuestas inmunitarias celulares frente a NP se determinaron mediante el ensayo IFN- γ ELIspot usando esplenocitos estimulados con péptidos sintéticos correspondiente al epítipo inmunodominante de células T CD8+ H-2^d restringido en NP ((TYQRTRALV) (SEQ ID N° 48)).

10 Los resultados se muestran en la Figura 9. Estos resultados indican que el vector ChAdOX1 es capaz de inducir respuestas inmunitarias frente al virus de la gripe A y que, a las dosis probadas, son similares a las inducidas por un vector HAdV-5.

La vacuna ChAdOX1-NPM1 se ha producido recientemente para ensayos clínicos en humanos de acuerdo con las buenas prácticas actuales de fabricación en las Instalaciones de Biofabricación Clínica de la Universidad de Oxford. Esto indica la idoneidad del vector para su desarrollo como producto médico.

15 Referencias

1. Buchbinder et al., Lancet, Vol 372, Nov 2008
2. Farina et al., J. Virol, diciembre de 2001, p 11603-11613
3. Dudareva et al, Vaccine 27, 2009, 3501-3504
4. R. Wigand et al., Intervirology, Vol 30; 1 1989
- 20 5. Roy et al., Hum. Gen. Ther., 2004, 15: 519-530
6. Warming et al. Nuc. Acid. Res, 2005, Vol 33; 4
7. <http://www.invitrogen.com/gateway>
8. Havenga et al, J.G.V., 2006, 87, 2135-214
9. Wanning, S. et al. Nucleic Acids Res, 2005, 24 de febrero; 33 (4): e36

25

*Secuencias***SEC ID N°1 (Genoma del adenovirus AdY25 de chimpancé)**

CCATCATCAATAATATACCTCAAACCTTTTTGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGGCGTTTGA
 ATTTGGGAAGGGAGGAAGGTGATTGGCCGAGAGAAGGGCGACCGTTAGGGGCGGGCGA
 GTGACGTTTTGATGACGTGACCGCGAGGAGGAGCCAGTTTGCAAAGTTCTCGTGGGAAAAG
 TGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTGAACACGGAAAATACTCAATTTCCCGCGCTCTCTGACA
 GGAAATGAGGTGTTTCTAGGCGGATGCAAGTGAACCGGGCCATTTTCGCGCGAAAACCTG
 AATGAGGAAGTGAATACTGAGTAATTTCCGCGTTTATGACAGGGAGGAGTATTTGCCGAG
 GGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGTTTCGATTACCGTGTTTTTACCTAAATT
 TCCGCGTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCCAGGGTATT
 TAAACCTGCGCTCTCCAGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCTCT
 CCGCGCCGCGAGTCAGATCTACACTTTGAAAGATGAGGCACCTGAGAGACCTGCCCCGATG
 AGAAAATCATCATCGCTTCCGGAAACGAGATTCTGGAAGTGGTAAATGCCATGATGG
 GCGAGCACCTCCGGAGCCCCCACCCTTTGAGGCACCTTCGCTACACGATTTGTATGA
 TCTGGAGGTGGATGTGCCCGAGGACGACCCCAACGAGGAGGCGGTAAATGATTTATTTAG
 CGATGCCGCGCTGTAGCTGCCGAGGAGGCTTCGAGCCCTAGCTCAGACAGCGACTCTTC
 ACTGCATACCCCTAGACCCGGCAGAGGTGAGAAAAAGATCCCGAGCTTAAAGGGGAAG
 AGATGGACTTGCCTGTGATGAGGAATGCTTCCCCCGAGCGATGATGAGGACGAGCAGG
 CGATCCAGAACGACAGCCAGGGAAATGCAAGCCCGCAGCGAGAGTTTTGCGCTGGACT
 GCCCCCTCTGCCCGACACGGCTGTAAGTCTTGTGAATTTACGCTTGAATACTGGAGA
 TAAAGCTGTGTTATGTGCACTTTGCTATATGAGAGCTTACAACCATGTGTTTACAGTAAG
 TGTGATTAAGTTGAACCTTAGAGGGAGGCAGAGAGCAGGGTGACTGGGCGATGACTGGTT
 TATTTATGTATATATGTTCTTTATATAGGTCCCCTCTCTGACGCAGATGATGAGACCCCA
 CTACAGAGTCCACTTCGTACCCCCAGAAATGGCACATCTCCACCTGAGAATATTGTTAG
 ACCAGTTCTGTTAGAGCCACTGGGAGGAGAGCAGCTGTGGAATGTTTGGATGACTTGCT
 ACAGGCTGGGGATGAACCTTTGGACTTGTGTACCCGGAAACGCCCCAGGCACTAAGTGCC
 ACACATGTGTGTTTACTTGAGGTGATGTCAGTATTTATAGGGTGTGGAGTGCAATAAAAA
 ATGTGTTGACTTTAAGTGCCTGGTTTATGACTCAGGGGTGGGGACTGTGGGTATATAAGCA
 GGTGCAGACCTGTGTGGTTAGCTCAGAGCGGCATGGAGATTTGGACGATCTTGGAAAGATC
 TTCACAAGACTAGACAGCTGCTAGAGAACGCCTCGAACGGAGTCTCTCACCTGTGGAGAT
 TCTGCTTCGGTGGCGACCTAGCTAAGCTAGTCTATAGGGCCAAACAGGATTATAGCGAAC
 AATTTGAGGTTATTTTGGAGAGAGTGTCCGGTCTTTTTGACGCTCTTAATTTGGGTCAACA
 GACTCACTTTAACAGAGGATTGTAAGAGCCCTTGATTTTACTACTCCCAGGAGATCCACT
 GCGGCAGTAGCCTTTTTGCTTTTCTTCTTGACAAATGGAGTCAAGAAACCCATTTACAGCA
 GGGATTACCAGCTGGATTTCTTAGCAGTAGCTTTGTGGAGAACATGGAAATCCCAGCGCC
 TGAATGCAATCTCAGGCTACTTGGCCGTACAGCCACTAGACACTCTGAAGATCCTGAATCT
 CCAGGAGAGTCCAGGGCACGCCAACGTCGCCCGCAGCAGCAGCGGCAGCAGGAGGAGG
 ATCAAGAAGAGAACCCGAGAGCCGGCCTGGACCCTCCGGCGGAGGAGGAGTAGCTGACC
 TGTTTCCTGAACTGCGCCGGGTGCTGACTAGGTCTTCGAGTGGTCCGGGAGAGGGGATTA
 AGCGGGAGAGGCATGATGAGACTAATCACAGAACTGAAGTACTGTGGGTCTGATGAGCC
 GCAAGCGTCCAGAAACAGTGTGGTGGCATGAGGTGCAGTGCAGTGGCACAGATGAGGTGT
 CAGTGATGCATGAGAGGTTTTCCCTAGAACAAGTCAAGACTTGTGGTTAGAGCCTGAGG
 ATGATTTGGGAGGTAGCCATCAGGAATTATGCCAAGCTGGCTCTGAGGCCAGACAAGAAGT
 ACAAGATTACTAAGCTGATAAATATCAGAAATGCCTGCTACATCTCAGGGAATGGGGCTG
 AAGTGGAGATCTGTCTCAGGAAAGGGTGGCTTTAGATGCTGCATGATGAATATGTACC
 CGGGAGTGGTGGGCATGGATGGGGTACCTTTATGAACATGAGGTTCCAGGGGAGATGGGT
 ATAATGGCACGGTCTTTATGGCCAATACCAAGCTGACAGTTCATGGCTGCTCCTTCTTTGG
 GTTTAATAACACCTGCATTGAGGCCTGGGGTACAGGTTGGTGTGAGGGGCTGTAGTTTTCA
 GCAACTGGATGGGGTCTGTTGGCAGGACCAAGAGTATGCTGTCCGTGAAGAAATGCTTG
 TTCGAGAGGTGCCACCTGGGGGTGATGAGCGAGGGCGAAGCCAGAATCCGCCACTGCGCC
 TCTACCGAGACGGGCTGTTTTGTGCTGTGCAAGGGCAATGCTAAGATCAAGCATAATATG

ATCTGTGGAGCCTCGGACGAGCGCGGCTACCAGATGCTGACCTGCGCCGGTGGGAACAGC
 CATATGCTGGCCACCGTGCATGTGGCCTCCCATGCCCGCAAGCCCTGGCCCGAGTTCGAGC
 ACAATGTTCATGACCAGGTGCAATATGCATCTGGGGTCCCGCCGAGGCATGTTTCATGCCCT
 ATCAGTGAACCTGAATTATGTGAAGGTGCTGCTGGAGCCCGATGCCATGTCCAGAGTGA
 GCCTGACGGGGTGTGTTGACATGAATGTGGAGGTGTGGAAGATTCTGAGATATGATGAAT
 CCAAGACCAGGTGCCGAGCCTGCGAGTGCAGGAGGGAAGCATGCCAGGTTCCAGCCCGTGT
 GTGTGGAGGTGACGGAGGACCTGCGACCCGATCATTGGTGTGTCCTGCACCGGGACGG
 AGTTCGGTTCCAGCGGGGAAGAATCTGACTAGAGTGAGTAGTGTCTGGGGCGGGGGAGG
 ACCTGCATGAGGGCCAGAATGACTGAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGTTGCAGCATCATGAG
 CGGAAGCGGCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTACGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCCCTCC
 TGGGCGGGAGTCCGTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCCGCCCGTGCAGCCC
 GCGAACTCTTCAACCCTGACCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCCGGTGGACGCAGCTGCCG
 CCGCAGCTGCTGCATCCGCCGCCAGCGCCGTGCGCGGAATGGCCATGGGCGCCGGCTACT
 ACGGCACTCTGGTGGCCAACCTCGAGTTCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGA
 AGCTGCTGCTGCTGATGGCCAGCTTGAGGCCTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCC
 AGCAGGTGGCTCAGCTGCAGGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGTGAAATCCAAA
 TAAAAAATGAATCAATAAATAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAAACACAGAGTCTGAATC
 TTTATTTGATTTTTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCG
 GTGGATCTTTTCCAGGACCCGGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAG
 CCCGTCCCAGGGGTGGAGGTAGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTGTA
 AATCACCCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCGTGGTGTGCACAATATCTTTGAGGAGGAG
 ACTGATGGCCACGGGCAGCCCTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGG
 ATGCATGCGGGGGGAGATGAGGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATGTTACC
 GCCAGATCCCGCTGGGGTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCAT
 CTTGGGGAATTTATCATGCAACTTGAAGGGAAAGGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCCTT
 GTGTCCGCCAGGTTTTCCATGCACTCATCCATGATGATGGCAATGGGCCCGTGGGCGGGC
 GCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTCGGACACATCATAGTTGTGGTCTCGGTGAGGTCA
 TCATAGGCCATTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCAGGACTGGGGGCAAAGGTACCC
 TCGATCCCGGGGGCGTAGTTCCCTCACAGATCTGCATCTCCAGGCTTTGAGCTCAGAGG
 GGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATAAAGAACACGGTTTCGGGGCGGGGGAGATG
 AGCTGGGCCGAAAGCAAGTTCGGGAGCAGCTGGGACTTGCCGACAGCCGGTGGGGCCGTA
 AATGACCCCGATGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCCTCCCG
 GAGGAGGGGGCCACCTCGTTCATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCACTCC
 GCCAGGAGGGCGCTCTCCCCCAGAGATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTCAGC
 GGCTTGAGTCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTCTGTTGCAAGAGTTCGAAGCGG
 TCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGG
 GTTGGGACGACTGCGGGAGTAGGGCACAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCC
 GGTCTTCCAGGGCCGACGCTCCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTCACGGTGAAGGGGTGCG
 CGCCGGCTGGGCGCTTGCAGGGTGCCTTACGGCTCATCCGGCTGGTTCGAAAACCGCT
 CCCGATCGGGCCCTGCGCGTCCGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTTCGTAGTTGAGCG
 CCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTTGGAAGTCTGCCCCAGGCGGGAC
 AGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGGAATCGGGGGCGTAG
 GCGTCCGCGCCGAGTGGGGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGGTGCGGGC
 TGGTCCGGGTCAAAAACAGTTTCCCGCCGTTCTTTTTGATGCGTTCCTTACCTTTGGTCTC
 CATGAGCTCGTGTCCCGCTGGGTGACAAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCGTAGACCGACTTT
 ATGGGCCGGTCTCGAGCGGTGTGCCGCGTCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCACTCC
 GAGACGAAAGCCCGGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTC
 GTTGTCCACCAGCGGTCCACTTTTCCAGGGTATGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACA
 TCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGTCCCGGCCGGGGGG
 GTATAAAAGGGGGCGGGCCCTGCTCCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGAGC
 GCCAGTGTGGGGTAGGTATTCCCTTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGT
 CAGTTTCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCAGCGGAGATGCCTTTCAAGA
 GCCCTCGTCCATCTGGTCAGAAAAGACGATTTTTTTGTTGTGCGAGCTTGGTGGCGAAGGA
 GCCGTAGAGGGCGTTGGAAAGGAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTTCCCTG
 TCGGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGCCACGCACTTCCATT
 CGGGGAAGACGGTGGTTCATCTCGTCCGGCACGATTCTGACCTGCCAACCTCGATTATGCA
 GGGTGTGAGGTCCACACTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCGTTGGTCCAGCAGA

GGCGGCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGAGGGTCCAGCATGACCTCGTCGGGG
GGGTCCGCATCGATGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGATCGGGGTCGAAAGTAGCTGATGGA
AGTGGCCAGATCGTCCAGGGAAGCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCTCGTAGGG
ACTGAGGGGGCGTGCCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGA
TGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCC
CGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGCGCGAGGAGCCCCGGGC
CCAGGTTGGTGGCGACTGGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGAAAGATGGCATGGC
AGTTGGAGGAGATGGTGGGCTTTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGGAGGCCGACC
GAGTCGCGGATGAAGTGGGCGTAGGAGTCTTGACGTTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACC
AGGACGTCCAGAGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCCTGGATGATGTCATACTTGAGCTGGCCC
TTTTGTTCCACAGCTCGCGTTGAGAAGGAACCTTCGCGGTCCCTCCAGTACTCTTCGA
GGGGAAACCCGTCCTGATCTGCACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGACGGCCT
TGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGGGCGGCCTTGCGCAGGG
AGGTGTGCGTAGGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACCTTGAGGAACTGGTGCTTAAAT
CGATATCGTTCGACGCCCCCTGCTCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGAGGGGG
GTTGGGCAAAGCGAAAGTAAATCGTTGAAAAGGATCTTGCCCGCGGGGGCATAAAGTT
GCGAGTGATGCGGAAAGGCTGGGGCACCTCGGCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGGCAG
CACGATCTCGTCGAAACCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCACGAATCGCGG
GCGGCCCTTGACGTGGGGCAGCTTCTTGAGCTCCTCGTAGGTGAGCTCGTGGGGTGGCTG
AGACCGTGCTGCTCGAGCGCCAGTCGGCGAGATGGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGT
CCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTTTGACAGCGGTCCCGTACTGACGGAAGTGTGCCC
GACGGCCATTTTTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCCGTGCCAGCGGT
CCATTTGAGCTGGAGGGCGAGATCGAGGGCGAGCTCGACGAGGCGGTCGTCCCCTGAGAG
TTTCATGACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGT
TTCCACATCGTAGGTGAGGAAGAGCCTTTCGGTGGCAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAA
CTGGATCTCTGCCACCAATTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCG
ACGGCGCGCCGAACACTCGTGCTTGTGTTTATAACAAGCGGCCACAGTGCTCGCAACGCTG
CACGGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTCAGTGG
GAAGTGGAGTCTGGCGCCTGCATCTCGTGCTGACTACGTCGTGGTGGTGGCCTGGCCC
TCTTCTGCCTCGATGGTGGTCTGCTGACGAGCCCGCGGGGAGGCAGGTCCAGACCTCG
GCGCGAGCGGGTCGGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCGAGCTGTCCAGGGTCCCT
GAGACGCTGCGGAGTCAAGTCAAGTGGGCGAGCGGGCGGGCGCGGTTGACTTGACGGAGTTT
TTCCAGGGCGCGGGAGGTCCAGATGGTACTTGATCTCCACCGCGCCGTTGGTGGCGAC
GTCGATGGCTTGCAGGGTCCCGTGGCCCTGGGGTGTGACCAACCGTCCCCCGTTTCTCTG
GGCGGCTGGGGCGACGGGGCGGTGCTTCTCCATGGTTAGAAGCGGGCGGCGAGGACGC
GCGCCGGGGCGCAGAGGGCGCTCGGGGCCCCGAGGACAGGGGCGGCAGGGGCACGTGGC
GCCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCG
ACGGTTGACGTCCTGGATCTGACGCTCTGGGTGAAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTAA
CCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTGGTATCGTTGACGGCGCCTGCCGAGGAT
CTCTTGACGTCGCCCCGAGTTGTCTGGTAGGCGATCTCGGTATGAAGTCTCGATCTCC
TCCTCTGAAGGTCTCCGCGACCGGCGCTCCACGGTGGCCGCGAGGTGCTTGGAGATG
CGGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTCATGCCCGCCTCGTCCAGACGCGGCTGTAGACC
ACGACGCCCTCGGGATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGG
CGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGAGGGCGTGGTAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATG
TGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCAGCGGGCGGAGCGGCATCTCGTGACGTGCCCC
AGCGCCTCCAAGCGTTCCATGGCCTCGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG
TTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCG
CGCACCTCGGCTCGAAGGCCCGGGAGTTCTCCACTTCTCCTCTCTCTCCTCCTCCAC
TAACATCTCTTACTTCTCCTCCTCAGGCGGTGGTGGTGGCGGGGGAGGGGGCCTGCGTCGC
CGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCCGATGAAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTCGC
ATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCGTCTCGCGGGGCCGACGCGTGAAGACGCGCCCGCGC
ATCTCCAGGTGGCCGGGGGGTCCCCGTTGGGCAGGGAGAGGGCGCTGACGATGCATCTT
ATCAATTGCCCGTAGGGACTCCGCGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCT
GAAAACCGTTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACGGTT
TCTTCTGCCGGTTCATGTTGGGGAGCGGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGAAGTTGAAA
TAGGCGGTTCTGAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCTTTGGGCCGGCTTGC
TGGATGCGCAGACGGTCCGGCATGCCCCAGGCGTGGTCTGACACCTGGCCAGGTCTTGC

TAGTAGTCTGCATGAGCCGCTCCACGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGGGCCGTGCATGC
 GCGTGAGCCCGAAGCCGCGCTGGGGCTGGACGAGCGCCAGGTGCGGCGACGACGCGCTCG
 GCGAGGATGGCCTGCTGGATCTGGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCGTCAAAGTCGACGAAG
 CGGTGGTAGGCTCCGGTGTGATGGTGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACG
 GTCTGGTGGCCCGGACGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGCGAGTAGGCGCGCGTGTCTG
 AAGATGTAGTCGTTGACAGGTGCGCACCCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGGCGG
 GGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGTCTGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGGAGGTCTCGAG
 CATGGTGGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGGGCGTGGT
 GGAGGCGCGCGGAACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGT
 TCATGGTGGGCACGGTCTGGCCCGTGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTATACGGGCA
 AAAACGAAAGCGGTACGCGGCTCGACTCCGTGGCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGG
 CTGCGCGTGTACCCCGTTTCAATCTCGAATCAGGCTGGAGCCGAGCTAACGTGGTACT
 GGCCTCCCGTCTCGACCCAAGCCTGCACCAACCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCTGTTT
 TGCAACTTTTTTTGGAGGCCGAAATGAAACTAGTAAGCGCGGAAAGCGGCCGACCGCGA
 TGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCGGTTCC
 GAGGCCGCGCGGATTCGCGGCTAACGAGGGCGTGGCTGCCCGTCTGTTTCAAGACCCC
 ATAGCCAGCCGACTTCTCAGTTACGGAGCGAGCCCTCTTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTT
 GATGCATCCCGTACTGCGGCAGATGCGCCCCACCACCCTCCACCGCAACAACAGCCCCC
 TCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCGCCCGCAGCAGCAGCAACTTCCAGCCACGAC
 CGCCCGCGCCCGCTGAGCGGGGCTGGACAGACTTCTCAGTATGATCACCTGGCCTTGGA
 AGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCCTGGGGGCGTCTGCGCGGAGCGGCACCCGCGCGTGC
 AGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCTACGTGCCAAGCAGAACCTGTTTACAGAGACAGG
 AGCGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGCGCGGCGCCGTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCG
 GCGCGGCTGGACCGAAAGAGGGTGTGAGGGACGAGGATTTGAGGGCGGACGAGCTGA
 CGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGCCGCGGCAACCTGGTACGGCGTACGAGC
 AGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTCCAAAATCCTTCAACAACCACGTGCGCACCCCTGA
 TCGCGCGGAGGAGGTGACCCTGGGCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATCG
 TGCAGAACCCACCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTCTGTTGGTGCAGCATAGTC
 GGGACAACGAGGCGTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGG
 CTCTGGACCTGGTGAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTG
 TCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACTTCTCGGTGCTGAGTCTGGGCAAGTACTACGCTAGG
 AAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTAC
 ATGCGCATGACCCTGAAAAGTGTGACCCTGAGCGACGATCTGGGGGTGTACCGCAACGAC
 AGGATGCACCGCGCGGTGAGCGCCAGCAGGCGGCGGAGCTGAGCGACCAGGAGCTGAT
 GCACAGCCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACA
 TGGGCGCGGACCTGCACTGGCAGCCCAGCCCGGGCCITGGAGGGCGGACGGCGGTCCCC
 CCTACATAGAAGAGGTGGACGATGAGGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGA
 TGGCGGACCGTATTTTTGCTAGATGCAACAACAGCCACCTCCTGATCCCGGATGCGGGG
 GCGGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCA
 ACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCAGGCCAA
 CCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCTCGCGCTCCAACCCACGCACGAGAA
 GGTCTGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCG
 GCCTGGTGTACAACGCGCTGCTGGAGCGCGTGGCCCCGTACAACAGCACCAACGTGCAGA
 CCAACCTGGACCGCATGGTGACCGACGTGCGCGAGGCCGTGGCCAGCGCGAGCGGTTCC
 ACCGCGAGTCCAACCTGGGATCCATGGTGGCGCTGAACGCCTTCTCAGCACCCAGCCCG
 CCAACGTGCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCAACTTCATCAGCGCCCTGCGCCTGATGG
 TGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCCGGGCGGACTACTTCTTCCAGACCA
 GTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCGTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGT
 GGGGCGTGACGGCCCCGTCGGGGACCGCGCGACGGTGTGAGCCTGCTGACGCCGA
 CGCGCCTGCTGCTGCTGGTGGCCCCCTTACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACT
 CGTACCTGGGCTACCTGATTAACCTGTACCGGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACG
 AGCAGACCTACCAGGAGATCACCCACGTGAGCCGCGCCCTGGGCCAGGACGACCCGGGC
 AATCTGGAAGCCACCTGAACTTTTTGTGACCAACCGTTCGAGAAGATCCCGCCCCAG
 TACACGCTCAGCGCCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGATACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCTG
 TTCCTGATGCAGGAGGGGGCCACCCCGAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCGCAACATG
 GAGCCCAGCATGTACGCCAGCAACCGCCGTTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCAT
 CGGGCGGCCCGCATGAACCTTGACTATTTACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCC

CGCCGCCGGGGTTCTACACGGGCGAGTACGACATGCCCGACCCCAATGACGGGTTCTGT
GGGACGATGTGGACAGCAGCGTGTCTCCCCCGACCGGGTGCTAACGAGCGCCCTTGT
GGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACGCCCCGTCCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGCT
GCCGCGGCGGTGCCCGAGGCCGCCAGTCCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCTCGCTGAACAGTA
TTCGACGACGCGAGCTGGGCAGGATCACGCGCCCCGCTTGCTGGGCGAGGAGGAGTACT
TGAATGACTCGCTGTTGAGACCCGAGCGGGGAGAAGAAGAACTTCCCAATAACGGGATAGAGA
GCCTGGTGACAAGATGAGCCGCTGGAAGACGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGATCCG
TCGACGGGGGCCACGAGCCGGGGCAGCGCCGCCGTAAACGCCGGTGGCACGACAGGCA
GCGGGGACTGATGTGGGACGATGAGGATTCGCGCCGACGACAGCAGCGTGTGGACTTGG
TGGGAGTGGTAACCCGTTGCTCACCTGCGCCCCCGCATCGGGCGCATGATGTAAGAGAA
ACCGAAAATAAATGATACTACCAAGGCCATGGCGACCAGCGTTCGTTTCTTCTCTG
TTGTTGTATCTAGTATGATGAGGCGTGCGTACCCGGAGGGTCTCTCCCTCGTACGAGAG
CGTGATGCAGCAGGCGATGGCGCGGGCGGGCGGATGCAGCCCCCGCTGGAGGCTCCTTA
CGTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCTACGGAGGGGGCGGAACAGCATTGCTTACTCGGAGCT
GGCACCTTGTACGATAACACCCGTTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATCGC
CTCGTGAACCTACGAGAACGACCAAGCAACTTCTGACCACCGTGGTGCAGAACAATGA
CTTCAACCCACGGAGCCAGCAGCACCACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTGGG
CGGTCAGCTGAAAACCATCATGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAG
CAACAAGTTCAAGGCGCGGGTGTGGTCTCCCGCAAGACCCCCAACGGGGTGACAGTGAC
AGATGGTAGTCAGGATATCTTGGAGTATGAATGGGTGGAGTTTGGAGCTGCCCGAAGGCAA
CTTCTCGGTGACCATGACCATCGACCTGATGAACAACGCCATCATCGACAATTACTTGGCG
GTGGGGCGGCAAGACGGGGTCTGGAGAGCGATATCGGCGTGAAGTTCGACACTAGGAA
CTTCAGGCTGGGCTGGGACCCCGTGACCGAGCTGGTTCATGCCCGGGGTGTACACCAACGA
GGCCTTCCACCCCGATATTGCTTGTGTCGCGGCTGCGGGGTGGACTTCACCGAGAGCCGC
CTCAGCAACCTGCTGGGCATTTCGAAGAGGCGAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCCAGATCATG
TACGAGGATCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTGGATGTCGACGCCTATGAGAAA
AGCAAGGAGGAGGAGCCGCGCGCGGCGAGCTGCAGCTGTAGCCACCGCCCTACCGAGGTC
AGGGGCGATAATTTTGCCAGCCCTGCAGCAGTGGCAGCGGCGGAGGCGGCTGAAAACCGA
AAGTAAGATAGTCATTACGCCGGTGGAGAAGGATAGCAAGGACAGGAGCTACAACGTGC
TGCCGGACAAGATAAACACCCGCTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACCTATGGCGACC
CCGAGAAGGGCGTGCGCTCCTGGACGCTGCTCACACCTCGGACGTCACCTGCGGGCGTGG
AGCAAGTCTACTGGTCTGCCCCGACATGATGCAAGACCCGGTACCTTCCGCTCCACGC
GTCAAGTTAGCAACTACCCGGTGGTGGGCGCGGAGCTCCTGCCCCGCTACTCCAAGAGCTT
CTTCAACGAGCAGGCCGCTACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTACCTCGCTCACGCACGTC
TTCAACCGCTTCCCCGAGAACCAGATCCTCGTCCGCCCCCGCGCCACCATTACCACCG
TCAGTGAACACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGACCCCTGCCGCTGCGCAGCAGTATCC
GGGAGTCCAGCGCGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTCTACA
AGGCCCTGGGATAGTCGCGCCGCGCGTCTCTCGAGCCGACCTTCTAAAAAATGTCCAT
TCTCATCTCGCCAGTAATAACACCGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTACGG
AGGCGCTCGCCAACGCTCCACGCAACACCCCGTGCAGCGTGCAGGGGCACTTCCGCGCTCC
CTGGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGTGCAGTGCAGCACCACCGTGCAGCAGCTGATCGACCA
GGTGGTGGCCGACGCGCGCAACTACACCCCGCCGCGCGCCGCTCCACCGTGGACGC
CGTCATCGACAGCGTGGTGGCCGACGCGCGCGGTACGCCCCGCGCAAGAGCCGGCGGCG
GCGCATCGCCCCGCGGACCCGGAGCACCCCCGCATGCGCGCGGCGCGAGCCTTGTGCG
CAGGGCCAGGCGCACGGGACGCGAGGGCCATGCTCAGGGCGGCCAGACGCGCGGCTTACG
GCGCCAGCGCCGGCAGGACCCGGAGACGCGCGGCCACGGCGGCGGCAGCGGCCATCGCC
AGCATGTCCCGCCCGCGGCGAGGGAACGTGTAAGGGTGCAGCAGCCGCCACCGGTGTG
CGCGTGCCCGTGCACACCCGCCCCCTCGCACTGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGATG
TGTCCAGCGGCGAGGAGGATGTCCAAGCGCAAAATTCAAGGAAGAGATGCTCCAGGTCAT
CGCGCCTGAGATCTACGGCCCCGCGTGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGCAAAATCA
AGCGGGTCAAAAAGGACAAAAGGAAGAAGATGACGATCTGGTGGAGTTTGTGCGCGAG
TTCGCCCCCGGGCGGCGCTGCAGTGGCGCGGGCGGAAAGTGACCCCGGTGCTGAGACCC
GGCACACCGTGGTCTTACGCCCCGCGAGCGCTCCGGCAGCGCTTCCAAGCGCTCTAC
GACGAGGTGACGGGGACGAGGACATCTCGAGCAGGCGGCCGAGCGCCTGGGCGAGTT
TGCTACGGCAAGCGCAGCCCGCCCCCTGAAGGAAGAGGCGGTGTCATCCCGCTGGA
CCACGGCAACCCACGCGGAGCCTCAAGCCCGTGACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCGC
AGCGCCGCGCCGGGGTTCAAGCGGAGGGCGAGGATCTGTACCCACCATGCAGCTGAT

GGTGCCCAAGCGCCAGAAGCTGGAAGACGTGCTGGAGACCATGAAGGTGGACCCGGACG
TGCAGCCCCGAGGTCAAGGTGCGGCCCATCAAGCAGGTGGCCCCGGGCCTGGGCGTGCAGA
CCGTGGACATCAAGATCCCCACGGAGCCCATGGAAACGCAGACCGAGCCCATGATCAAGC
CCAGCACAGCACCATGGAGGTGCAGACGGATCCCTGGATGCCATCGGCTCCTAGCCGAA
GACCCCGGCGCAAGTACGGCGCGGCCAGCCTGTGATGCCCAACTACGCGCTGCATCCTT
CCATCATCCCCACGCGGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTACCGCGGTCATACAACCAGCC
GCCGCGCAAGACCACCACCCGCCGCCGCTCGCCGCACAGCCGCTGCATCTACCCCTG
CCGCCCTGGTGGGAGAGTGTACCGCCGCGGCCGCGCGCTCTGACCCTACCGCGCGCGC
GCTACCACCCGAGCATCGCCATTTAACTTTTCGCCTGCTTTGCAGATGGCCCTCACATGCC
GCCTCCGCGTTCCCAATTACGGGCTACCGAGGAAGAAAACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGG
GGAACGGGATGCGTCGCCACCACCATCGGCGCGCGGCCATCAGCAAGCGTTGGGG
GGAGGCTTCTGCCCGCTGATCCCCATCATCGCCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCGGC
ATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCTCTCAGCGCCACTGAGACACTTGGAAAACATCTTGTA
ATAAACCAATGGACTCTGACGCTCCTGGTCTGTGATGTGTTTTTCGTAGACAGATGGAAGA
CATCAATTTTTTCGTCCCTGGCTCCGCGACACGGCACGCGGCCGTTTCATGGGCACCTGGAGC
GACATCGGCACCAAGCAACTGAACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGG
CTTAAGAATTTTCGGGTCCACGCTTAAACCTATGGCAGCAAGGCGTGGAACAGCACCCACA
GGGCAGGCGCTGAGGGATAAGCTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTTCGATGG
GCTCGCCTCGGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGCGGCAGAT
CAACAGCCGCTGGACCCGGTGCCGCCCCGCGGCTCCGTGGAGATGCCGCAGGTGGAGGA
GGAGCTGCCTCCCCTGGACAAGCGGGGCGAGAAGCGACCCCGCCCCGACGCGGAGGAGA
CGTGCTGACGCACACGGACGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGC
CCACCACGCGGCCCATCGCGCCCCCTGGCCACCGGGGTGCTGAAACCCGAAAAGTAATAAGC
CCGCGACCCCTGGACTTGCCTCCTCCCGCTTCCCGCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCCTGCC
GCCGGTGGCCGTGGCCCGCGCGACCCGGGGGCTCCGCCCGCCTCATGCGAACTGGCA
GAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAGTGTGAAGCGCCGCGCTGCTA
TTAAACCTACCGTAGCGCTTAACTTGCTGTGTGTGTATGTATTATGTCGCCGCTGTC
CGCCAGAAGGAGGTGAAGAGGCGCTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCATCGAT
GCTGCCCAAGTGGGCTACATGCACATCGCCGGACAGGACGCTTTCGGAGTACCTGAGTCC
GGGTCTGGTGCAGTTTCGCCCCGCCACAGACACCTACTTCACTGCTGGGGAACAAGTTTAG
GAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGCAGCCAGCGGCTGACGCT
GCGCTTTCGTGCCCGTGGACCCGCGAGGACAACACCTACTCGTACAAAGTGCCTACACGCT
GGCCGTGGGCGACAACCGCGTGGACATGGCCAGCACCTACTTTGACATCCGCGGCGT
GCTGGATCGGGGCCCTAGCTTCAAACCCCTACTCCGGCACCGCCTACAACAGCCTGGCTCCC
AAGGGAGCGCCCAATTCCAGCCAGTGGGAGCAAAAAAAGGCAGGCAATGGTGCACACTAT
GGAAACACACACATTTGGTGTGGCCCCAATGGGCGGTGAGAATATTACAATCGACGGATT
ACAAATTGGAAGTACGCTACAGCTGATCAGGATAAAACCAATTTATGCTGACAAAACATT
CCAGCCTGAACCTCAAGTAGGAGAAGAAAATTGGCAAGAACTGAAAGCTTTTATGGCGG
TAGGGCTCTTAAAAAAGACACAAGCATGAAACCTTGCTATGGCTCCTATGCTAGACCCAC
CAATGTAAAGGGAGGTCAAGCTAAACTTAAAGTTGGAGCTGATGGAGTTCTACCAAAAGA
ATTTGACATAGACCTGGCTTTCTTTGATACTCCCGGTGGCACAGTGAATGGACAAGATGAG
TATAAAGCAGACATTGTATGTATACCGAAAACACGTATCTGGAAACTCCAGACACGCAT
GTGGTATACAAACCAGGCAAGGATGTGCAAGTTCTGAAATTAACCTGGTTTCAGCAGTCC
ATGCCAATAGACCCAATAATTGGGTTTCAGAGACAACCTTATTGGGCTCATGTATTACA
ACAGTACTGGCAATATGGGGGTGCTGGCTGGTCAGGCCTCACAGCTGAATGCTGTGGTCCG
ACTTGCAAGACAGAAAACCCGAGCTGTACATACCAGCTCTTGCTTACTCTTTGGGTGACAG
AACCCGGTATTTAGTATGTGGAATCAGGCGGTGGACAGTTATGATCCTGATGTGCGCATT
ATTGAAAACCATGGTGTGGAAGACGAACTTCCCAACTATTGCTTCCCCCTGGATGGGTCTG
GCACTAATGCCGTTACCAAGGTGTGAAAGTAAAAAATGGTAACGATGGTGTGTTGAGA
GCGAATGGGAAAATGATGATACTGTGCGAGCTCGAAATCAATTATGCAAGGGCAACATTT
TTGCCATGGAATTAACCTCAAGCCAACCTGTGGAGAAGTTTCTCTACTCGAACGTGGC
CCTGTACTGCCCCACTTTACAAGTACACGCCAGCCAACATCACCCCTGCCACCAACACC
AACACTTATGATTACATGAACGGGAGAGTGGTGCCTCCCTCGCTGGTGGACGCCTACATC
AACATCGGGGCGCGCTGGTGCCTGGACCCCATGGACAACGTCAATCCCTTCAACCACCAC
CGCAACGCGGGCCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCC
ACATCCAGGTGCCCCAGAAATTTTTCCGCATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCGGGTCTCA
CACCTACGAGTGGAACTTCCGCAAGGACGTCAACATGATCCTGCAGAGCTCCCTCGGCAA

CGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCTCCTTACCAGCATCAACCTCTACGCCACCTTC
 TTCCCCATGGCGCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAAC
 GACCAGTCTTCAACGACTACCTCTCGGGCGCCAACATGCTTACCCCATCCCGGCCAACG
 CCACCAACGTGCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCTTCCCGGGCTGGTCCCT
 CACGCGCTCAAGACCAAGGAGACGCCCTCGCTGGGCTCCGGTTCGACCCCTACTTCGT
 CTACTCGGGCTCCATCCCCTACCTCGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAG
 GTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGGCCCGCAACGACCGGCTCCTGACGCCCA
 ACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGCGAGGGATACAACGTGGCCCAGTGCAAC
 ATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGC
 TTCTACGTGCCCGAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTCCGCAACTTCCAGCCCA
 TGAGCCGCCAGGTGGTGGACGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTCACCTGGCCT
 ACCAGCACAACAACCTCGGGCTTCGTGCGCTACCTCGCGCCACCATGCGCCAGGGCCAGC
 CCTACCCCGCCAACCTACCCGTACCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTCACCAGCGTCACCC
 AGAAAAAGTTCTCTGCGACAGGGTCAATGTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTC
 CATGGGCGCGCTCACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCACGCGCT
 AGACATGAATTCGAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCTTCTCTATGTTGTCTTCGAA
 GTCTTCGACGTCGTCCGAGTGCACCAGCCCAACCGCGCGTCATCGAGGCCGCTACCTGTC
 GCACCCCTTCTCGGCCGGTAACGCCACCACCTAAATTGCTACTTGCAATGATGGCTGAGCC
 CACAGGCTCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGCCATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTA
 CTTCTGGGCACCTTCGATAAGCGCTTCCCGGGATTCATGGCCCGCACAAGCTGGCCCTGC
 GCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGG
 AACCCGCGCTCGAACACCTGCTACCTCTTCGACCCCTTCGGTTCCTCGGACGAGCGCCTCA
 AGCAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGTAGCGCCCTGGCCACCGAGG
 ACCGCTGCGTCAACCTGGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCT
 GCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCTGACGCCTTCGTGCACTGGCCCGACCGCCCATGGA
 CAAGAACCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGCCCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCA
 GGTGGAATCCACCTCGCCGCAACAGGAGGGCGCTTACCGCTTCCCAACTCCCCTCC
 GCTACTTTCGCTCCACCGCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATGAAC
 AATCAAGACATGTAACCGTGTGTGTATGTTTAAATATCTTTAATAAACAGCACTTTAA
 TGTTACACATGCATCTGAGATGATTTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCGCCGGTCTCG
 GCATGGCCCGCGGGCAGGGACACGTTGCGGAACTGGTACTTGCCAGCCACTTGAACCTCG
 GGGATCAGCAGTTTGGGCAGCGGGGTGTCCGGGAAGGAGTCCGTTCCACAGCTTCCGCGTC
 AGCTGACGGGCGCCAGCAGGTCGGGCGCGGAGATCTTGAATCGCAGTTGGGACCCGCG
 TTCTGCGCGAGAGTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCGCG
 TGCTTACGCTCGCCAGCACCGCCGCGTCCGGTATGCTCTCCACGTCGAGGTCCTCGGGCT
 TGGCCATCCCGAAGGGGGTCACTTTCAGGTTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGG
 GCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCCGGCTTCAT
 CCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTCCAATTGCCTGAACGCCTGCTGGGCCTTGCT
 CCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACTGGTGGTGGCACAGCCGGCA
 TCGTGACGCAGCAGCGCGCTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGCCCCCAGCGG
 TTCTGGGTGATCTTGGCCCGGTCCGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCG
 CCACATCCATCTCGATCATGTGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAG
 TTTGCCCTCGGCCTCGGTGCACCCGTGCAGCCACAGCGCGCACCCGGTGCATCCAGTTC
 TTGTGGGGCATCTGGGAATGCGCGTGCACGAACCTTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTC
 GTCAGGGTCTTGTGCTAGTGAAGGTCAACGGGATGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACA
 GGTGGCAGATGCGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGTTGGAAGTTGGCTTTC
 GGTGGTCTCCACGCGGTAGCGGTCCATCAGCATAGTCATGATTTCCATGCCCTTCTCCCA
 GGCCGAGACGATGGGCAGGCTCATAGGGTCTTACCATCATCTTAGCACTAGCAGCCGC
 GGCCAGGGGGTCCGCTCATCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTGGCGTCTTCTCGGTGATC
 CGCACCGGGGGTAGTGAAGCCACGGCCCGCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCTCT
 CGCTGTCTGGTGCATGACCACATGCTTGGTCTTGCGGGGTTCTTCTTGGG
 CGGCAGTGGCGCGGAGATGCTTGTGGCGAGGGGGAGCGCGAGTTCTCGCTCACCCTAC
 TATCTTCTCTTCTTGGTCCGAGGCCACGCGCGGTAGGTATGTCTTTCGGGGGCAGA
 GGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCCCGCGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCTTCCG
 CGTTCGGGGGTGCGCTCCCGCGGGCGCTCTGACTGACTTCTCCGCGGCCGGCCATTGTGT
 TCTCCTAGGGAGGAACAACAAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACCTCGCCATCTGCC
 CCACCGCCGGCAGCAGAGAAGCAGCAGCAGCAGAAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCGCC

AGCCCCGCTCCGACGCAGCCGCGGTCCAGACATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAG
 ATTGACCTGGGCTATGTGACGCCCGCGGAGCATGAGGAGGAGCTGGCAGTGCCTTTCAA
 TCGTCAAGCCAGGAAGATAAAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAACCAGCAGAGTCA
 GGCTGGGCTCGAGCATGGCGACTACCTCCACCTGAGCGGGGAGGAGGACGCGCTCATCAA
 GCATCTGGCCCCGAGGCCACCATCGTCAAGGACGCGCTGCTCGACCCGACCGAGGTGCC
 CCTCAGCGTGGAGGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGCTCAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCC
 CCAAGCGCCAGCCCAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCCCGCTCAACTTCTACCCGGTC
 TTCGCGGTGCCCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCAAGAACC AAAAGATCCCCG
 TCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTTCAACCTGGGTCCCCGCGCCCCG
 CCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAGCGAC
 GAGACTCGGGCCGGAACGCTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGGAGAGCATGAGCACCCACAG
 CGCCCTGGTTCGAGTTGGAAGGCGACAACGCGCGGTGGCGGTGCTCAAACGACCGTTCGA
 GCTGACCCATTTGCGCTACCCGGCTCTGAACCTGCCCCGAAAGTCATGAGCGCGGTTCATG
 GACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCTCGCCCATCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCC
 GAGGAGGGCAAGCCCGTGGTTCAGCGACGAGCAGCTGGCCCCGGTGGCTGGGTCTAATGCT
 ACCCTCAAAGTTTGGAAAGAGCGGCGCAAGCTCATGATGGCCGTGGTCTGGTGACCGTG
 GAGCTGGAGTGCCGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTTCGAGGAG
 AACCTGCACTACCTCTTACGGCACGGGTTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTG
 GAGCTGACCAACCTGGTCTCCTACATGGGCATCTTGACGAGAACC GCCTGGGGCAGAAC
 GTGCTGCACACCACCTGCGCGGGGAGGCCCGCCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTAC
 CTCTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGGGCATGGGCGTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAG
 CAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAAAAAGAACCTCAAGGGTCTGTGGACCGGG
 TTCGACGAGCGGACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATCTTCCCCGAGCGCCTCAGG
 CTGACGCTGCGCAACGGCCTGCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAAACTTTTCGCT
 CTTTCATCCTCGAACGCTCCGGAATCCTGCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTT
 CGTGCCGCTGACCTTCCGCGAGTGCCCCCGCCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGC
 CTGGCCAACTACCTGGCCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTGACGCGGCGAGGGCCTG
 CTGAGTGCTACCTGCCACTCTGCAACCTCTGCACGCGCACCGCTCCCTGGCCTGCAACCCCC
 AGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCAGCGAGGGCG
 AGGGAGCCAAGGGGGTCTGAAACTCACCCGGGGTGTGGACCTCGGCCTACTTGGCGA
 AGTTCGTGCCGAGGATTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCAGCC
 GCCAAAGGCCGAGCTGTCCGCTCGTTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCA
 AGCCATCCAGAAATCCCGCAAGAATTCTTGTGAAAAAGGGCCGCGGGTCTACCTCGA
 CCCCAGACCGGTGAGGAGCTCAACCCCGGCTTCCCCAGGATGCCCGAGGAAACAAGA
 AGCTGAAAGTGAGCTGCCGCCGTTGGAGGATTTGGAGGAAGACTGGGAGAACAGCAGT
 CAGGCAGAGGAGATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGGCAGAGGAGGACAGCCTGCA
 AGACAGTCTGGAGGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAGCAGCCGCC
 GCCAGACCGTCTGCTCGGCGGGGGAGAAAAGCAAGCAGCAGGATACCATCTCCGCTCCG
 GGTCCGGGTCCCCTCGGCCCCACAGTAGATGGGACGAGACCGGGCGATTCCCGAACCC
 ACCACCCAGACCGTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCTTGGCGGGGGCACAAAAA
 CGCCATCGTCTCCTGCTTGCAGGCCTGCGGGGGCAACATCTCCTTACCCGGCGCTACCTG
 CTCTTCCACCGCGGGGTGAACTTCCCCGCAACATCTTGCATTACTACCGTCACTCCACA
 GCCCTACTACTTCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGAAAAAGACCAGAAAACCAGCTAG
 AAAATCCACAGCGGCGGCAGCGGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCAACGAGCCGGCGC
 AGACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTCCCACCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTC
 GGGGGCAGGAGCAGGAAGTAAAGTCAAGAACC GTTCTCTGCGCTCGCTCACCCGAGTT
 GTCTGTATACAAGAGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCT
 TCAACAAGTACTGCGCGCTCACTCTTAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCAGTTCGAGAAAA
 AGGCGGGAATTACGTACCTGTGCCCTTCGCCCTAGCCGCCTCCACCCAGCACCGCCATGA
 GCAAAGAGATTCCCACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGGCCTGGCCGCCG
 GCGCCGCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGGCCCGGATGATCT
 CACGGGTGAATGACATCCGCGCCACCGAAAACAGATACTCCTAGAACAGTCAGCGCTCA
 CCGCCACGCCCCGCAATCACCTCAATCCGCGTAATTGGCCCGCCGCCCTGGTGTACCAGG
 AAATTCCCCAGCCACGACCGTACTACTTCCGCGAGACGCCAGGCCGAAGTCCAGCTGA
 CTAACTCAGGTGTCCAGCTGGCGGGGCGGCCACCCTGTGTGTCACCGCCCCGCTCAGG
 GTATAAAGCGGCTGGTGTATCCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAACGACGAGGTGGTGAGC
 TCTTCGTTGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACCTCGCCGGATCGGGGAGATCTTCT

TCACGCCTCGTCAGGCGGTCCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGGCGG
 CATCGGCACTCTCCAGTTCGTTGGAGGAGTTCACCTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCC
 GGCTCCCCCGGCCACTACCCGGACGAGTTCATCCCGAAGTTTGACGCCATCAGCGAGTCG
 GTGGACGGCTACGATTGAATGTCCATGGTGGCGCGGCTGACCTAGCTCGGCTTCGACAC
 CTGGACCACTGCCGCCGCTTTCGCTGCTTCGCTCGGGACCTCGCCGAGTTCACCTACTTTG
 AGCTGCCCCGAGGAGCATCCTCAGGGCCCCGGCCACGGAGTGCGGATCGTCTCGAAGGGG
 GCCTAGACTCCCACCTGCTTCGGATCTTCAGCCAGCGCCCGATCCTGGTCGAGCGCCAACA
 GGGCAACACCCTCCTGACCCTCTACTGCATCTGCGACCACCCCGCCTGCATGAAAGTCTT
 TGTGTCTGCTGTGTACTGAGTATAATAAAAGCTGAGATCAGCGACTACTCCGGACTCAAC
 TGTGGTGTCTTCTGCATCCATCAATCGGTCTCTGACCTTCACCGGAACGAGACCGAGCTCC
 AGTCCAGTGTAAGCCCCACAAGAAGTACCTCACCTGGCTGTACCAGGGCTCCCCGATCG
 CCGTTGTTAACCACTGCGACGACGACGGAGTCTGCTGAACGGCCCCGCCAACCTTACTTT
 TTCCACCCGACAGAAAGCAAGCTACTGCTCTTCGACCCCTTCTCCCCGGCACCTATCAGTGC
 ATCTCGGGACCTGCCATCACACCTTCCACCTGATCCCGAATACCACCTTCTCCCCAGCAC
 CGCTCCCCACTAACAAACCAAACTAACACCACCAACGCTACCGACGCGACCTCGTTTCTG
 AATCTAATACCAACCCACACCGGAGGTGAGCTCCGAGGTGCGAAACCCCTCTGGGATTTATT
 ACGGCCCTGGGAGGTGGTGGGGTTAATAGCTTTAGGCTTAGTGCGGGTGGGCTTTTGG
 CTCTCTGCTACCTATACCTCCCTTGCTTTTCTACTTAGTGGTGCTTTGTTGCTGGTTAAG
 AAATGGGGAAGATCACCTAGTGTGCGGTGTGCTGGTGACGGTGGTGTCTTCGATTCTGG
 GAGGGGAAGCGCGGCTGTAGTGACGGAGAAGAAGGCCGATCCCTGCTTGACTTTC AAC
 CCGATAAATGCCGGCTGAGTTTTAGCCCGATGGCAATCGGTGCGCGGTGTTGATCAAGT
 CGGATGGGAATGCGAGAGCGTGTGGTCCAGTATAAAAACAAGACCTGGAACAATACTC
 TCGCGTCCACATGGCAGCCCCGGGGACCCCGAGTGGTACACCGTCTCTGTCCCTGGTGCTGA
 CGGCTCCCTCCGACGGTGAACAACACTTTCATTTTTGAGCACATGTGCGAGACCGCCATG
 TTCATGAGCAAGCAGTACGGTATGTGGCCCCACGTAAGAGAATATCGTGGTCTTCTCC
 ATCGCTTACAGCGCGTGCACGGTGTAAATCACCGGATCGTGTGCCTGAGCATTACATGC
 TCATCGCTATTCGCCCCAGAAATAATGCCGAGAAAGAGAAAACAGCCATAACACACTTTT
 ACATACTTTTTTCAGACCTAGCCCTGTTACAATCCTTATTTATTTTTTTGGGACTTGTGGG
 CACTAGCAGCACTTTTCAGCATATAAAACAAACTGTTTATGCTGGTTCAAATTCTGTGTTA
 GCTGGACATCAGTCATAACCAGAAAGTTTCATGGTACTGGTATGATAAAAATCAAACACCC
 GTTACACTCTGCAAGGGTCCACAACAGCCCCGTAACCCGTAGTGGGATTTTTTTAGCTGTA
 ATCATAATAATATCACACTACTTTCAATTACAAAGCACTATGCTGGAACTTACTATGGAAC
 CAATTTCAATATCAAACATGACACTTACTATAGTGTGACAGTATTGGATCCAACCTACCCCT
 AGAACAACTACAAAGCCCCAACCAACTAAGAAGGCCACTACACCTAAGAAGCCTACCAC
 GCCCAAAACCACTAAGACAACACTACTAAGACCCTACCACAGAGCCAACCACAACCAGCA
 CCCACACTTGCTATAACTACACACACACACACACacTGAGCTGACCTCACAGGCAACTACT
 GAAAATGGTTTTGCCCTGTTACAAAAGGGGGAAAAACAGTAGCAGCAGTCTCTGCCTACC
 ACCCCCAGTGAGGAAATACCTAAATCCATGGTTGGCATTATCGCTGCTGTAGTGGTGTGTA
 TGCTGATTATCATCTTGTGCATGATGACTATGCCTGCTACTACAGAAAACACAGGCTGAA
 CAACAAGCTGGACCCCTACTGAATGTTGATTTTTAATTTTTTAGAACCATGAAGATCCTA
 AGCCTTTTTGTTTTCTATAATTATTACCTCTGCTATTTGTAACCTCAGTGGATAAGGACGT
 TACTGTCAACCTGGCTCTAATTATACACTGAAAGGACCTCCCTCAGGTATGCTTTCGTGG
 TATTGCTATTTTGGAACTGATGTTTCACAAACTGAATTGTGTAATTTTCAAAAAGGCAAAA
 CCCAAAATCCTAAAATTCATAACTATCAATGCAATGGTACTGATTTAGTACTGTTCAATAT
 CACGAAAACATATGCTGGAAGTTATTACTGCCCGGAGATAATGTTGACAATATGATTTTT
 TACGAATTACAAGTAGTTGATCCCACTACTCCAGCACCCACCACAACCTACCAAGGCA
 CATAGCACAGACACACAGGAAACCACTCCAGAGGCAGAAGTAGCAGAGTTAGCAAAGCA
 GATTCATGAAGATTCTTTGTTGCCAATACCCCCACACACCCCGGACCGCAATGTCCAGGG
 CCATTAGTCAGCGGCATTGTCCGGTGTGCTTTGCCGGTTAGCAGTTATAATCATCTGCATGT
 TCATTTTTGCTTGCTGCTACAGAAGGCTTCAACGACAAAAATCAGACCCACTGCTGAACCT
 CTATGTTAATTTTTGATTTTCCAGAGCCATGAAGGCACCTTAGCAGTTTATGTTTTTTGACC
 TTGATTGGCATTGTTTTAATAGTAAAATTACCAGGGTTAGCTTTCTCAAACATGTTAATGT
 TACTGAAGGAAATAATATCACACTAGTAGGTGTAGAAGGTGCTCAAAAACACCACCTGGAC
 AAAATACCATCTCGGGTGGAAAGATATTTGCACCTGGAATGTCACTTATTTTTGCATAGGA
 GTTAATCTTACCATTGTTAATGCTAATCAATCTCAGAATGGATTAATTAAGGGCAGAGCG
 TGAGTGTACCAGTGTGGTACTATACCAGCATAATTTCAACTACAACATTACTGTTAT
 ACCACTGCCAACCTAGCCCACCTAGCACTACTCAGACCACAAAAACAACTCACACTAC

ACAGAGCTCCACAACCTACCATGCAGACCCTCAGACAACCACATACACTACTTCCCCTCA
 GCCCACCACCCTACAGCAGAGGGCAGTAGCTCACCCACCATCAAAGTGGCATTITTAAT
 GCTGGCCCCATCTAGCAGTCCCCTGCTAGTACCAATGAGCAGACTACTGAATTTTGTCC
 ACTATTACAGAGCAGCACCACAGCTACCTCGAGTGCCTTCTCTAGCACCGCCAATCTCACCT
 CGTTTCTCTATGCCAATCAGTAATGCTACTACCTCCCCGCTCCTTCCCCTCCTCTG
 AAGCAATCCGAGTCCAGCACGCAGCTGCAGATCACCTGCTCATTGTGATCGGGGTGGTC
 ATCCTGGCAGTGTGCTCTACTTTATCTTCTGCCGTGCGATCCCCAACGCAAAGCCGGCT
 ACAAGCCCATTGTTATCGGGACGCCGGAGCCGCTTCAGGTGGAGGGAGGTCTAAGGAATC
 TTCTCTTCTTTTACAGTATGGTGATTTGAACTATGATTCCTAGACATTTCAATATCACTT
 CTCTAATCTGTGTCTCCAAGTCTGTGCCACCCTCGCTCTCGTGGCTAACGCGAGTCCAGA
 CTGCATTGGAGCGTTCGCCCTCCTACGTGCTTTTGCCTTCATCACCTGCATCTGCTGCTGA
 GCATAGTCTGCCTGCTTATCACCTTCTTCCAGTTCGTTGACTGGGTCTTTGTGCGCATCGCC
 TACCTGCGCCACCACCCCACTACCCGCGACCAGAGAGTGGCGCAACTGTTGAGACTCATC
 TGATGATAAGCATGCGGGCTCTGCTACTACTTCTCGCGCTTCTGCTAGCTCCCCTCGCCGC
 CCCCCTATCCCTCAAATCCCCACCCAGTCCCCTGAAGAGGTTGAAAAATGTAAATTTCAA
 GAACCTTGGAAATTCCTTTCATGCTACAACTCAAATCAGAAATGCACCCACAGCTGGATC
 ATGATCGTTGGAATCGTGAACATCCTTGCCTGTACCCTTCTCCTTTGTGATTTACCCCG
 CTTTACTTTGGGTGGAAACGCACCCGAGGGCGCTCTGGCTCCCGCTGATCCCCGACACACCA
 CCACAGCAGCAGCAGCAAAATCAGGCACAGGCACACGCACCACCACAGCCTAGGCCACA
 ATACATGCCCATCTTAAACTATGAGGCCGAGGCACAGCGAGCCATGCTTCCCTGCTATTAGT
 TACTTCAATCTAACGGCGGAGATGACTGACCCCATGGCCAAACAACACCGTCAACGACCT
 CCTGGACATGGACGGCCCGCCTCGGAGCAGCGACTCGCCCACTCCGCATCCGCCAGCA
 GCAGGAGAGAGCCGTCAGGAGCTGCAGGATGCGGTGGCCATCCACCAGTGAAGAGAG
 GCATCTTCTGCCTGGTGAAGCAGGCCAAGATCTCCTTCGAGGTCACGTCCACCGACCATCG
 CCTCTCCTACGAGCTCCTGCAGCAGCGCCAGAAGTTCACCTGCCTGGTGGAGTCAACCCC
 ATCGTATCACCCAGCAGTCTGGCGATACCAAGGGTTCATCCACTGCTCCTGCGACTCCC
 CCGAGTCCGTTACACCCCTGATCAAGACCCCTGCGGCCCTCCGCGACCTCCTCCCCATGAA
 CTAATCAACTAACCCCTTACCCTTACCCTCCAGTAAAAATAAAGATTAAAAATGATTGA
 ATTGATCAATAAAGAATCACTTACTTGAATCTGAAACCAGGTCTCTGTCCATGTTTTCTG
 TCAGCAGCACTTCACTCCCCTTCCCAACTCTGGTACTGCAGGCCCGGGGGCTGCAAA
 CTTCTCCACACTCTGAAGGGGATGTCAAATTCCTCTGCTCCCTCAATCTTCAATTTTATCT
 TCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGCGCGGGTGGATGATGGCTTCGACCCCGTGTACCCCT
 ACGATGCAGACAACGCAACCGACTGTGCCCTTCATCAACCCCTCCCTCGTCTTTCAGATGG
 ATTCCAAGAAAAGCCCTGGGGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTACCACCAA
 GAATGGGGCTGTACCCCTCAAGCTGGGGGAGGGGTGGACCTCGACGACTCGGGAAAAC
 TCATCTCCAAAAATGCCACCAAGGCCACTGCCCTCTCAGTATTTCCAACGGCACCATTTT
 CCTAACATGGCTGCCCTTTTTACAACAACAATGGAACGTTAAGTCTCAATGTTTCTACA
 CCATTAGCAGTATTTCCCACTTTTAACTTTAGGTATCAGTCTTGGAAACGGTCTTCAA
 CTTCTAATAAGTTGCTGACTGTACAGTTAATCATCCTCTTACATTCAGCTCAAATAGCAT
 CACAGTAAAAACAGACAAAGGACTCTATATTAATTCTAGTGGAAACAGAGGGCTTGAGGC
 TAACATAAGCCTAAAAAGAGGACTGATTTTTGATGGTAATGCTATTGCAACATACCTTGG
 AAGTGGTTTTAGACTATGGATCCTATGATAGCGATGGGAAAACAAGACCCATCATCACCAA
 AATTGGAGCAGTTTTGAATTTTGTGCTAATAATGCCATGGCTGTGAAGCTAGGCACAGG
 TTTAAGTTTTGACTCTGCCGGTGCCTAACAGCTGGAAACAAAGAGGATGACAAGCTAAC
 ACTTTGGACTACACCCGACCCAAAGCCCTAATTGTCAATFACTTTTCAGACAGAGATGCCAAA
 TTTACCCTATGTCTTACAAAATGCGGTAGTCAAATACTAGGCACTGTTGCAGTAGCTGCTG
 TTAAGTGTAGGTTACGCACTAAATCCAATTAATGACACAGTAAAAAGCGCCATAGTATTCCT
 TAGATTTGACTCTGACGGTGTGCTCATGTCAAACCTCATCAATGGTAGGTGATTACTGGAAC
 TTTAGGGAAGGACAGACCACCCAAAGTGTGGCTATACAAAATGCTGTGGGATTCATGCC
 AATCTAGGTGCATATCCTAAAACCCAAAGCAAAAACCAAAAAAATAGTATAGTAAGTCAG
 GTATATTTAAATGGAGAACTACTATGCCAATGACACTGACAATAACTTTCAATGGCACT
 GATGAAAAAGACACAACACCTGTGAGCACTTACTCCATGACTTTTACATGGCAGTGGACT
 GGAGACTATAAGGACAAGAATATTACCTTTGCTACCAACTCCTTTACTTTCTCCTACATGG
 CCCAAGAATAAACCCCTGCATGCCAACCCCAATTGTTCCCACTATGGAAAACCTCTGAAG
 CAGAAAAAATAAAGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTTACAGAAATTCGAGTAGT
 TATTTTCCCTCCTCCCTCCCAACTCATGGAATACACCACCCTCCTCCACGCACAGCCTTAA
 ACATCTGAATGCCATTGGTAATGGACATGGTTTTGGTCTCCACATTCACACAGTTTCAGA

CGGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAAACCCTCCGGGCACTCCTGCATCTGCAC
 CTCAAAGTTCAGTAGCTGAGGGCTGTCTCGGTGGTCCGGGATCACAGTTATCTGGAAGAA
 GAGCGGTGAGAGTCATAATCCGCGAACGGGATCGGGCGGTTGTGGCGCATCAGGCCCGC
 AGCAGTCGCTGTCTGCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAAGGGGTCTGGGTCCAGGGAC
 TCCCTGCGCATGATGCCGATGGCCCTGAGCATCAGTCGCTGGTGGCGGGCGCAGCAG
 CGGATGCGGATCTCACTCAGGTCGGAGCAGTACGTGCAGCACAGCACTACCAAGTTGTT
 AACAGTCCATAGTTCAACGTGCTCCAGCCAAAACCTCATCTGTGGAACATATGCTGCCACAT
 GTCCATCGTACCAGATCCTGATGTAATCAGGTGGCGCCCCCTCCAGAACACACTGCCCAT
 GTACATGATCTCCTTGGGCATGTGCAGGTTACCACCTCCCGGTACCACATCACCCTGCTGG
 TTGAACATGCAGCCCTGGATAATCCTGCGGAACCAGATGGCCAGCACCGCCCCGCGCC
 ATGCAGCGCAGGGACCCCGGTCCTGGCAATGGCAGTGGAGCACCCACCGCTCACGGCCG
 TGGATTAAGTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCACACGCTCATGCAT
 GTCTTCAGCACTCTCAGTTCCTCGGGGTGTCAGGACCATGTCCAGGGCACGGGGAACCTTT
 GCAGGACAGTGAACCCGGCAGAACAGGGCAGCCCTCGCACACAACCTTACATTGTGCATGG
 ACAGGTTATCGCAATCAGGCAGCACCGGATGATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCTCGG
 TCTCCTCACAGCGAGGTAAGGGGGCCGGGTTGGTACGGATGATGGCGGGATGACGCTA
 ATCGTGTCTGGATCGTGTGATGATGGAGCTGTTTCTGACATTTTCGTACTTCACGAAGC
 AGAACCTGGTACGGGCACTGCACACCGCTCGCCGGCGACGGTCTCGGCGCTTCGAGCGCT
 CGGTGTGAAGTTATAGAACAGCCACTCCCTCAGAGCGTGCAGTATCTCCTGAGCCTTTG
 GGTGATGAAAATCCCATCCGCTCTGATGGCTGATCACATCGGCCACGGTGGAAATGGGC
 CAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTGTTGGGTTTCGGTGACGGAGGGAGAGGGGAAGA
 AGGAAGAACCAGTATTAACCTTTATTTCAAACGGTCTCGGAGCACTTCAAATGCAGGTCC
 CGGAGGTGGCACCTCTCGCCCCACTGTGTGGTGGAAAATAACAGCCAGGTCAAAGGTG
 ACACGGTTCGAGATGTTCCACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCACGCGCACATCCAGA
 AACAAGAGGACAGCGAAAGCGGGAGCGTTTTCTAATTCCTCAATCATCATATTACACTCC
 TGCACCATCCCCAGATAATTTTCATTTTTCCAGCCTTGAATGATTCGATTAGTTCCTGAGG
 TAAATCCAAGCCAGCCATGATAAAAAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCACCGGCACTTCTAA
 GCACACCCCTATAATTCCAAGAGATTCTGCTCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTAACAATGG
 GAATATCAAATCTCTGCCGCGATCCCTAAGCTCCTCCCTCAACAATAACTGTATGTAATC
 TTTTCATATCATCTCCGAAATTTTAGCCATAGGGCCGCCAGGAATAAGAGCAGGGCAAGC
 CACATTACAGATAAAGCGAAGTCTCCCCAGTGAACATTGCCAAATGTAAGATTGAAATA
 AGCATGCTGGTAGACCTGTGATATCTTCCAGATAACTGGACAGAAAATCAGGCAAGCA
 ATTTTTAAGAAAATCAACAAAAGAAAAGTTCGTCCAGGTGCAGGTTTAGAGCCTCAGGAAC
 AACGATGGAATAAGTGAAGGAGTGCCTTCCAGCATGGTTAGTGTTTTTTTGGTGTCTGT
 AGAACAAAAATAAACATGCAATATTAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAAA
 TCACTCTTCCAGCACCAGGCAGGCTACGGGGTCTCCGGCGCGACCCCTCGTAGAAGCTGTC
 GCCATGATTGAAAAGCATCACCGAGAGACCTCCCGGTGGCCGGCATGGATGATTTCGAGA
 AGAAGCATACACTCCGGGAACATTGGCATCCGTGAGTGAAAAAAGCGACCTATAAAGC
 CTCGGGGCACTACAATGCTCAATCTCAATTCAGCAAAGCCACCCCATGCGGATGGAGCA
 CAAAAATGGCAGGTGCGTAAAAAATGTAATTACTCCCTCCTGCACAGGCAGCAAAGCCC
 CCGCTCCCTCCAGAAACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCAGACCGGCAGG
 CGCAAGAGTCAGAGAAAAGGCTGAGCTCTAACCTGACTGCCCGCTCCTGTGCTCAATATA
 TAGCCCTAACCTACACTGACGTAAGGCCAAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAAATGACACA
 CACGCCCAGCACACGCCAGAAAACCGGTGACACACTCAAAAAAATACGTGCGCTTCTCA
 AACGCCAAAACCGGCGTCAATTCGGGTTCCACGCTACGTACCGCTCAGCGACTTTCAA
 ATTCCGTGACCGTTAAAAACGTCACTCGCCCCGCCCTAACGGTGCCTTCTCTCGGCC
 AATCACCTTCTCCCTTCCCAAATTCAAACGCCTCATTTGCATATTAACCGGCACAAAAAG
 TTTGAGGTATATTTGAATGATG

SEC ID N°2 (proteína Hexon de AdY25 (L3))

MATPSMLPQWAYMHIAQDASEYLSPLVQFARATDITYFSLGNKFRNPTVAPTHDVTDRSQ
 RLTLRFVPVDRENTYSYKVRYTLAVGDNRVLDMASTYFDIRGVLDGRPSFKPYSGTAYNSL
 APKGAPNSSQWEQKAGNGDTMETHTFGVAPMGGENITIDGLQIGTDATADQDKPIYADKTF
 QPEPQVGEENWQETESFYGGRALKKTSMKPCYGSYARPTNVKGGQAKLVGADGVPTKEF
 DIDLAFFDTPGGTVNGQDEYKADIVMYTENTYLETPDTHVYKPGKDDASSEINLVQSSMPN

RPNYIGFRDNFIGLMYNSTGNMGVLAGQASQLNAVVDLQDRNTELSYQLLLDSLDRTRYF
 SMWNQAVDSYDPDVRIIENHGVVEDELPNYCFPLDGSQTNAAYQGKVKKNGNDGDVESEWEN
 DDTVAARNQLCKGNIFAMEINLQANLWRSFLYSNVALYLPDSYKYTPANITLPTNTNTYDYM
 NGRVVPPLVDAYINIGARWSLDPMDNVNPFNHHRNAGLRYSMLLGNRGYVFPFHIQVPQKF
 FAIKSLLLLPGSYTYEWNFRKDVNMILQSSLGNDLRTDASISFTSINLYATFFPMAHNTASTLE
 AMLRNDTNDQSFNDYLSAANMLYPIANATNPISIPSRNWAAFRGWSFTRLKTKETPSLGS
 FDPYFVYSGSIPYLDGTFYLNHTFKKVSITFDSSVSWPGNDRLLTPNEFEIKRTVDGEGYNVAQ
 CNMTKDWFLVQMLAHYNIGYQGFYVPEGYKDRMYSFRRNFQPMRQVVDEVNYKDYQAVT
 LAYQHNNSGFVGYLAPTRMQGPYPANYPYPLIGKSAVTSVTQKKFLCDRVMWRIPFSSNFM
 SMGALTDLQGNMLYANSAHALDMNFEVDPMDDESTLLYVVFVDFVVRVHQPHRGVIEAVYL
 RTPFSAGNATT

SEC ID N° 3 (proteína Pentón de AdY25 (L2))

MMRRAYPEGPPPSYESVMQQAAMAAAAMQPPLEAPYVPPRYLAPTEGRNSIRYSELAPLYDT
 TRLYLVDNKSADIASLNYQNDHNSNFLTTVVQNNDFTPTEASTQTINFDESRWGGQLKTIMHT
 NMPNVNEFMYSNKFARVMVSRKTPNGVTVTDGSQDILEYEWVEFELPEGNFVMTIDLM
 NNAIIDNYLAVGRQNGVLESIDIGVKFDTRNFRLGWDPVTELVMPGVYTNEAFHPDIVLLPGCG
 VDFTESRLSNLLGIRKROPFQEGFQIMYEDLEGGNIPALLDVDAYEKSKEESAAAAATAAVATA
 STEVRGDNFASPAAVAAAAEAETESKIVIQPVEKDSKDRSYNVLDPKINTAYRSWYLAYNYG
 DPEKGVRSWTLTSDVTCGVEQVYVSLPDMMQDPVTRSTRQVSNYPVVGAEALLPVYSKSF
 FNEQAVYSQQLRAFTSLTHVFNRFENQILVRPPAPTITVSENPALTDHGTLPLRSSIRGVQR
 VTVDARRRTPYVYKALGIVAPRVLSSRTF

SEC ID N°4 (Proteína de Fibra de AdY25 (L5))

MSKKRARVDDGFDPVYPYDADNAPTVPFINPPFVSSDGFQEKPLGVLSLRLADPVTTKNGAVT
 LKLGEGVDLDDSGKLISKNAATKATAPLSISNGTISLNMAAPFYNNNGTSLSNVSTPLAVFPTFN
 TLGISLGNGLQTSNKLTVQLTHPLTFSSNSITVKTDKGLYINSSGNRLEANISLKRGLIFDGN
 AIATYLGSGLDYGSYDSGKTRPIITKIGAGLNFDANNAMAVKLGTLGFSAGALTAGNKED
 DKLTWTTTPDPSNQCQLSDRDAKFTLCLTKCGSQILGTVAVAAVTVGSALNPINDTVKSAIVF
 LRFSDGVLMSNSSMVGDIWNFREGQTTQSVAYTNAVGFMPNLGAYPKTQSKTPKNSIVSQ
 VYLNGETTMPMLTITFNGTDEKDTTPVSTYSMTFTWQWTGDKDNITFATNSFTFSYMAQ
 E

5

SEC ID N° 5 (AdY25 E1A)

MRHLRDLDPDEKIIASGNEILELVNMMMGDDPPEPPTPFEAPSLHDLVDLEVDVPEDDPNEEA
 VNDLFSDAALLAAEEASSPSSDSDSLHTPRPGRGEKKIPELKGEMDLRCYEECLPPSDEDE
 QAIQNASQGMQAASESFALDCPPLPGHGCKSCEFHLNRTGDKAVLCAALCYMRAYNHCVYS
 PVSDADDETPTESTSSPEIGTSPPENIVRPVVRATGRRAAVECLDILLQAGDEPLDLCTRKR
 PRH

SEC ID N° 6 (AdY25 E1B 19KDa)

MEIWTILEDLHKTRQLLENASNGVSHLWRFCFGGDLAKLVYRAKQDYSEQFEVILRECPGLFD
 ALNLGHQTHFNQRIVRALDFTTPGRSTA AVAFFALLDKWSQETHFSRDYQLDFLAVALWRT
 WKSQRNLNAISGYLPVQPLDTLKILNLQESPRARQRRRQQRQQEEDQEENPRAGLDPPAEEE

10

SEC ID N° 7 (AdY25 E1B 55KDa)

MESRNPFFQQLPAGFLSSSFVENMEIPAPECNLRLLAGTATRHSDEPESPGESQGTPTSPAAAA
 AAGGGRREPESRPGPSGGGVADLPELRRVLRSSSGRERGIKRRHDETNHRTELTVGLM
 SRKRPEVWWHEVQSTGTDEVSVMHERFSLEQVKTWCLEPEDDWEVAIRNYAKLALRPDKK

YKITKLINIRNACYISNGAEVEICLQERVAFRCCMMNMYPGVVGMDGVTFMNMFRGDGY
 NGTVFMANTKLTVHGCSSFFGNNTCIEAWGQVGVVRCGSFSANWVGVRGTRKSMKLVKCKL
 ERCHLGVMSSEGEARIRHCASSETGCFVLCKGNKIKHNMICGASDERGYQMLTCAGGNM
 LATVHVASHARKPWPEFEHNVMTNCRNMLHLSRRGMFMPYQCNLNYVKVLEPDAMSRVSL
 TGVFDMNVEVWKILRYDESKTRCRACEGGKHARFQPVCEVTEDLRPDHLVLSCTGTEFGS
 SGEESD

SEC ID N° 8 (AdY25 pIX)

MSGSGSFEGGVFSPYLTRGLPSWAGVRQNVMGSTVDGRPVQPANSSTLTYATLSSSSVDA
AAAAASAASAVRGMAMGAGYYGLVANSSSTNNPASLNEEKLLLLMAQLEALTQRLGELTQ
QVAQLQEQTRAAVATVKSK

SEC ID N° 9 (AdY25 IVa2 (E2))

METKGRRRSGAVFDQPDEPEAHPRKRPARRAPLHRDGDHPDADAAALEGPDPGCAGRPSGA
LLPQSSQPAKRGGLDRDAVEHITELWDRLELLQQLSKMPMADGLKPLKNFASLQELLSLGG
ERLLAELVRENMHVREMMNEVAPLLREDGSCSLNYHLQPVIGVIYGPTGCGKSQLLRNLLS
AQLISPAPETVFFIAPQVDMIPSELKA WEMQICEGNYAPGIEGTFVPQSGTLRPFKFKMAYDDL
TQDHNVDVSDPRNVFAQAAAHGPIAIIIMDEC MENLGGHKGVAKFFHAFPSKLHDKFPKCTGY
TVLVVLHNMNPRRD LGGNIANLKIQA KMHLISPRMHPSQLNRFVNTYTKGLPVAISLLLKDIV
QHHLALPCYDWWIYNTTPEHEALQWSYLHPRDGLMPMYLNIQAHL YRVLEKIHRLVNDRR
WSRAYRARKIK

SEC ID N° 10 (AdY25 Polimerasa (E2))

MALVQTHGSRGLHPEASDPGRQPSRRSRQSSPGA VPEPTRARRRRAPAAPASGPRAASAARR
ASSPPLTMEEAPPPSPQPPKKRGTVVTPQGHGTLQAIDVATNGAVEIKYHLDLPRALEKLLQ
VNRAPPLPTDLTPQRLRTL DSSGLRALV LALRPARAEVWTCLPRGLVSMTTIEAEEGQADHHD
VVQHEMQAPRLHFPLKFLVKGTVQVQLVQHVHPVQRCEHCGRLYKHKHECSARRRH FYFHHI
NSHSSNWQEIQFFPIGSHPRTERLFLTYDVET YTWMGSGFKQLVPFMLVMKLSGDDRLVEL
ALDLALQLKWDRWHGDPRTFYCVTPEKMAVGQQFRQYRDRLQTALAVDLWTSFLRANPHL
ADWALEQHGLSDPDELTYEELKLPVHKGRPRFVELYIVGHNINGFDEIVLAAQVINNRAEVP
QPFRITRNFMFRAGKILFNDVTFALPNPAYKKRTDFQLWEQGGCDDIDFKHQFLKVMVRDTF
ALHTSLRKAQAAYALPVEKGCCAYKAVNQFYMLGSYRADQDGFPLEEYWKDREEFLNRE
LWKQKQGLKYDIIQETLDYCALDVLVTAELVAKLQDSYAHFIRDSVGLPHAHFNIFQRPTISSN
SHAIRFQIVYRAEKPSRTNLGPGLLAPSHELYDYVRASIRGGRCYPTYIGILEEPLYVYDICGMY
ASALTHPMPWGTPLSPYERALAVREWQASLDDLATSISYFDPDLLPGIFTIDADPPDEVMLDPL
PPFCSRKGGRLCWTNEPLRGEVATSVDLITLHNRGWQVRIVPEDEMTVFPPEWKCVAREYVQL
NIAAKERADKEKNQTMRSIAKLLSNALYGSFATKLDNKKIVFSDQMDEGLLKGISAGTVNIKS
SSFLETDNLSAEVMPAFEREYLPQQLALLDSDPEDSEDEQGPAPFYTPPAGTPGHVAYTYKPI
FLDVDEGDMCLHTLEKVDPLVDNDRYPSHVASFVLA WTRAFVSEWAGFLYEEDRGTPLEDRP
IKSVYGDITDSLFTVQRGHELMETKGGKRIKNGGKLVFDPDQPDLTWLVCEETVCAHCGAD
AYAPDSVFLAPKLYALKSLLCPACGQTSKGLRAKGHAAEALNYELMVNVCYLADAQGADRE
RFSTSRMSLKRTLASAQPGAHFFTETTLTRTLRPWKDRTLAALDAHRLVPYSRSPNPRNE
EVCWIEMP

5

SEC ID N° 11 (AdY25 pTP (E2))

MALSIHDCARLTGQTVPTMNYFLPLRNIWNRVREFPRASTTAAGITWMSRYIYG YHRTMLE
LAPGAPATERWPLYRQPPPHFLIGYQLVVRTCNDYIFDTRAYSRLKYHELVRPGHQT VNVSV
MANCSY TINTGAYHRFVDFDDFQTTLTQIQQAILAERVVADLALVQQRGFGLTRMHGRAGE
EEVPVERLMQDYKDLARCQDHA WGMADRLRIQQAGPKDLVLLATIRRLRTAYFNITSSIA
RPAPQHDPAEETVLSLPCDCDWLEAFVQRFSDPVDLETLSLRLRGVPTGQLIRCIVSALSPLNGD
PPGHLEMRGGVFTLRPREDGRAVTETMRRRRGETIERFIDRLPVRRRRRRPPPPPPPEEEVEE

MLVEEEEEVEEELPGAFEREVRATIAELIRLLEELTVSARNSQFFNFAVDFYEAMERLEALG
DVSEMPLRRWIMYFFVTEHIATTLNLYQLRCNYAVFTRHVELNLAQVVMRARDPEGVVVY
SRVWNEAGMNAFSQLMGRISNDLAATVERAGRDLQEEIEQFMTEIAYQDNSGDVQEILRQ
AAVNDTEIDSVLSFRFKLTGPVAFVTQRRQIQDVNRRVVAAHASLLRAQYQNL PARGADVPLPP
LPPGPEPLPPGARPRRRF

SEC ID N° 12 (AdY25 52/55kDa (L1))

MHPVLRQMRPHPPPPQPPPPQALLPPPPQQQQLPATTAAAAVSGAGQTSQYDHLALEEG
EGLARLGASSPERHPRVQMKRDAREAYVPKQNLFRDRSGEPEEMRAARFHAGRELRRGLDR
KRVLRDEDFADEL TGISPARAHVAAANLVTA YEQT VKEESNFQKSFNNHVRTLIAREEVTLG
LMHLWDLEAIVQNPTSKPLTAQLFLVVQHSRDNEAFREALLNITEPEGRWLLDLVNILQSIVV
QERGLPLSEKLAAINFSVLSL GKYYARKIYKTPYVPIDKEVKIDGFYMRMTLKVLTLSDDLGV
YRNDRMHRAVSARRRELSQELMHSLQRALTGAGTEGESYFDMGADLHWQPSRRALEAAG
GPPYIEEVDDEVDEEGEYLED

10

SEC ID N° 13 (AdY25 IIIa (L1))

MQQQPPDPAMRAALQSQPSGINSSDDWTQAMQRIMALTTRNPEAFRQQPQANRLSAILEAV
VPSRSNPTHEKVLAINVALVENKAIRGDEAGLVYNALLERVARYNSTNVQTNLDRMVTDVRE
AVAQRERFHRESNLGSMVALNAFLSTQPANVPRGQEDYTNFISALRLMVTEVPQSEVYQSGP
DYFFQTSRQGLQTVNLSQAFKNLQGLWGVQAPVGDRA TVSSLLTPNSRLLLLLVAPFTDSGSI
NRNSYLGYLINLYREAIGQAHVDEQTYQEITHVSRALGQDDPGNLEATLNFLLTNRSQKIPPQY
TLSAEERILRYVQQSVGLFLMQEGATPSAALDMTARNMEPSMYASNRPFINKLMDYLHRAA
AMNSDYFTNAILNPHWLPPPGFYTGEYDMPDPNDGFLWDDVDSSVFSRPGANERPLWKKEG
SDRRPSSALSGREGAAAAVPEAASPFPSLPFSLNSIRSSELGRITRPRLLGEEYLNDSLLRPERE
KNFPNNGIESLVDKMSRWKTYAQEHRDDPSQGATSRGSAARKRRWHDRQRGLMWDEDSA
DDSSVLDLGGSGNPF AHLRPRIGRMM

SEO ID N° 14 (AdY25 VII)

MSILISPSNNTGWGLRAPSKMYGGARQRSTQHPVVRVGRHFRAPWGALKGRVRSRTTVDDVID
QVVADARNYTPAAAPVSTVDAVIDSVVADARRYARAKSRRRRRIARRHRSTPAMRAARALLR
RARRTGRRAMLRAARRAASGASAGRTRRRRAATAAAAAIASMSRPRRGVYWVRDAATGVR
VPVTRPPRT

SEC ID N° 15 (AdY25 V)

MSKRKFKEEMLQVIAPEIYGPAVVKEERKPRKIKRVKDKKKEEDDLVEFVREFAPRRRVQW
RGRKVHPVLRPGTTVVFTPGERSGASAKRSYDEVYGEDILEQAAERLGEFAYGKRSRPAKE
EAVSIPLDHGNPTPSLKPVTLQQVLPAAAPRRGFKREGEDLYPTMQLMVPKRQKLEDVLETMK
VDPDVQPEVKVRPIKQVAPGLGVQTVDIKIPTEPMETQTEPMIKPSTSTMEVQTDPMWPSAPSR
RPRRKYGAASLLMPNYALHPSIIPTPGYRGTRFYRGHTTSRRRKTTRRRRRRTAAASTPAALV
RRVYRRGRAPLTLPRARYHPSIAI

5

SEC ID N° 16 (AdY25 Mu)

MALTCRLRVPITGYRGRKPRRRRLAGNGMRRHHRRRRRAISKRLGGGFLPALIPIIAAIGAIP
GIASVAVQASQRH

SEC ID N° 17 (AdY25 VI)

MEDINFSSLAPRHGTRPFMGTWSDIGTSQLNGGAFNWSSLWSGLKNFGSTLKTYGSKAWNST
TGQALRDKLKEQNFQKVVVDGLASGNGVVDLANQAVQRQINSRLDPVPPAGSVEMPQVEEE
LPPLDKRGEKRPDAEETLLTHTDEPPYEEAVKLG LPTTRPIAPLATGV LK PESNK PATLDLP
PPASRPSTVAKPLPPVAVARARPGGSARPHANWQSTLNSIVGLGVQSVKRRRCY

10

SEC ID N° 18 (AdY25 Endoproteasa)

MAEPTGSGEQELRAIIRDLCGPYFLGTFDKRFPGFMAPHKLACAIVNTAGRETGGHEWLAF
WNPRSNTCYLDFPFGSDERLQIYQFEYEGLLRRSALATEDRCVTLEKSTQTVQGPRSAACG
LFCCMFLHAFVHWPDRPMDKNPTMNLGTGVPNGMLQSPQVEPTLRRNQEALYRFLNSHSAY
FRSHRARIEKATAFDRMNQDM

SEC ID N° 19 (AdY25 Proteína de union de ADN)

MAGRGSQSERRRERTPERGRGSASHPPSRGGESPPPLPPKRHTYRRV ASDQEEEEIVVSE
NSRSPSQASPPPLPPKKKPRKTKHVVMQDVSDQSEDERQAEELAAVGFSYPPVRITEKD GK
RSFETLDESPLAAAASAKMMVKNPMSLPVSAWEKGMEIMTMLMDRYRVETDLKANFQLM
PEQGEVYRRICHLIYNEEHRGIPLTFTSNKTLTMMGRFLQGFVHAHSQIAHKNWECTGCALW
LHGCTEAEGLRCLHGTTMIQKEHMIEMDVASENGQRALKENPDRAKITQNRWGRSVVQLA
NNDARCCVHDAGCATNQFSSKSCGVFFTEGAKAQAFRQLEAFMKAMYPGMNADQAQMM
LIPLHDCNHNKPGCVPTMGRQTCCKMTPFGMANAEDLDVESITDAAVLASVKHPALMVFQCC
NPVYRNSRAQNAAGPNCDFKISAPDLLGALQLTRKLWTDSPDTPLPKLLIPEFKWLAKYQFRN
VSLPAGHAETRQNPFD

SEC ID N° 20 (AdY25 100kDa (L4))

METQPSPTSPSAPTAGDEKQQQNESLTAPPPSPASDAAA VPDQMEEESIEIDLGYVTPAEHE
EELAVRFQSSSQEDKEQPEQEAENEQSQAGLEHG DYHLHLSGEEDALIKHLARQATIVKDALLD
RTEVPLSVEELSRAYELNLFSPRVPPKRQPNGTCEPNPRLNFYVPFVAVPEALATYHIFFKNQKIP
VSCRANRTRADALFNLGPGARLPDIASLEEVPKIFEGLSDETANALQEGEGGEHEHHSAL
VELEGDNARLAVLKRTVELTHFAYPALNLPKVMASVMDQVLIKRAPISEDEGMQDSEEGK
PVSDEQLARWLGNATPQSLEERRKLMMAVVLVTVELECI.RRFFADAETLRKVEENLHYLF
RHGFVRQACKISNVELTNLVSYMGILHENRNLGQNVLHTTLRGEARRDYIRDCVYLYLCHTWQ
TGMGVWQQCLEEQNLKELCKLLQKNLKGWTFDERTTASDLADLIFPERLRLTLRNLPDF
MSQSMLQNFRSFIERSGILPATCSALPSDFVPLTFRECPPLWSHCYLLRLANYLAYHSDVIED
VSGEGLECHCRCNLCTPHRSLACNPQLLSETQIIGTFELQGPSEGEAKGGGLKLTPLWTSAY
LRKFVPEDYHPFEIRFYEDQSQPPKAELSACVITQGAILAQLQAIQKSRQEFLLKKGRGVYLDP
QTGEELNPGFPQDAPRKQEAESGAAARGGFGGRLGEQQSGRGGDGGRLGQHSRGGQPARGS
GGRRGGGRGGGRSSRRQTVVLGGGESKQHG YHLRSGSGRSAPQ

SEC ID N° 21 (AdY25 22kDa)

MPRGNKKLKVELPPVEDLEEDWENSSQAEMEEDWDSTQAEEDSLQDSLEDEEEEEEEEEVEE
AAAAARPSSSAGEKASSTDTISAPGRGPARPHSRWDETGRFPNPTTQTGKKERQGYKSWRGHK
NAIVSCLQACGGNISFTRRYLLFHRGVNFPRNILHYRHLHSPYYFQEEAAAAEKDQKTS

SEC ID N° 22 (AdY25 33kDa (L4))

MPRGNKKLKVELPPVEDLEEDWENSSQAEMEEDWDSTQAEEDSLQDSLEDEEEEEEEEEVEE
AAAAARPSSSAGEKASS'DTISAPGRGPARPHSRWDETGRFPNPTTQTAPTSSKKRQQQKTR
KPARKSTAAAAAGGLRIAANEPAQTRCLRNRIFPTLYAIFQQSRGQEQELKVKNRSLRSLTRSC
LYHKSEDLQRTLEDAEALFNKYCALTLKE

5

SEC ID N° 23 (AdY25 pVIII (L4))

MSKEIPTPYMWSYQPMGLAAGAAQDYSTRMNWLSAGPAMISRVNDIRAHRNQILLEQSALT
ATPRNHLNPRNWPAALVYQEIPQPTTVLLPRDAQAEVQLTNSGVQLAGGATLCRHRPAQGIK
RLVIRGRGTQLNDEVSSSLGLRPDGVFQLAGSGRSSFTPRQAVLLESSSSQPRSGGIGTLQFV
EEFTPSVYFNPFSGSPGHYPDEFIPNFDaisesVDGYD

SEC ID N° 24 (AdY25 E3 12.5kDa)

MSHGGAADLARLRHLDHCRFRFCFARDLAEFTYFELPEEHPQGAHGVRIVVEGGDLSHLLRI
FSQRPILVERQQGNTLLTYCICDHPGLHESLCCLLCTEYNKS

10

SEC ID N° 25 (AdY25 E3 CR1a)

MKVfVvCCVLSIIKAEISDYSGLNCGVSA SINRSLTFTGNETELQVQCKPHKKYLTWLYQGSPi
AVVNHCDDDGVLLNGPANLTFSTRRSKLLLFRPFLPGTYQCISGPCHHTFHLIPNTTSSPAPLPT
NNQTNHHQRYYRDLVSESNTTHTGGELRGRKPSGIYYGPWEVVGLIALGLVAGLLALCYLY
LPCFSYLVVLCWFKKWGRSP

SEC ID N° 26 (AdY25 E3 gp19kDa)

MGKITLVCGVLVTVVLSILGGGSAVVTEKKADPCLTFNPKCRLSFQPDGNRCAVLIKCGW
ECESVLVQYKNKTWNNLASTWQPGDPEWYTVSVPGADGSLRTVNNTFIFEHMCETAMFMS
KQYGMWPPRKENIVVFSIAYSACTVLITAIVCLSIHMLIAIRPRNNAEKEKQP

SEC ID N° 27 (AdY25 E3 22.3kDa)

MKILSLFCFSIIITSAICNSVDKDVTVTTGSNYTLKGPPSGMLS WYCYFGTDVVSQTELCNFQKG
KTQNPKIHNQCNNGTDLVLFNITKTYAGSYCPGDNDNMIFYELQVVDPTTPAPPTTTTCAH
STDQTETTPEAEVAELAKQIHEDSFVANTPHTPGPQCPGPLVSGIVGVLCGLAVIIICMFIFACC
YRRLHRQKSDPLLNLVY

15

SEC ID N° 28 (AdY25 E3 31 kDa)

MKALSTLVFLTLIGIVFNSKITRVSFLKHVNVTEGNNITLVGVEGAQNNTWTKYHLGWKDICT
WNVTYFCIGVNLTIIVNANQSQNGLIKQSVSVTSDGYTQHNFNYNITVIPLTPSPSTTQTT
QTTHTTQSSSTTMQTTQTTTYTTSPQPTTTTAEASSPTIKVAFMLAPSSPTASTNEQTTEFLS
TIQSSTTATSSAFSSTANLTSLSMPISNATTSPAPLPTPLKQSESSTQLQITLLIVIGVVILAVLLY
FIFCRRIPNAKPAYKPIVIGTPEPLQVEGGLRNLLFSFTVW

SEC ID N° 29 (AdY25 E3 10.4 kDa)

MIPRHFIIITSLICVLQVCATLALVANASPCIGAFASYVLFAFITCICCCSIVCLLITFFQFVDWVF
VRIAYLRHHPQYRDQRVAQLRLI

SEC ID N° 30 (AdY25 E3 15.2kDa)

5 MRALLLLALLLAPLAAPLSLKSPQSPPEVRKCKFQEPWKFLSCYKPKSEMHPWSWIMIVGIVN
ILACTLFSFVIYPRDFGWNAPALWLPDPDTPPQQQQNQAQAHAPPQPRPQYMPILNYEA
EAQRAMLPAISYFNLTGGDD

SEC ID N° 31 (AdY25 E3 14.7 kDa)

MTDPMANNTVNDLLMDGRASEQRLAQLRIRQQQERAVKELQDAVAIHQCKRGIFCLVKQA
KISFEVTSTDHRLSYELLQQRQKFTCLVGVNPIVITQQSGDTKGCICSCDSPECVHTLIKTLCG
LRDLLPMN

SEC ID N° 32 (AdY25 E4 Orf 6/7)

MSGNSSIMTRSRLASSRHHPYQPPAPLPRCEETETRASLVEDHPVLPDCDTLSMHNITVIPTT
EDSPQLLNFEVQMCEPEGFISLTDPRLARSETVWNVETKTMSITNGIQMFKAVERGERVVYSM
SWEGGGKITRIL

10 **SEC ID N° 33 (AdY25 E4 Orf 6)**

MSGNSSIMTRSRLASSRHHPYQPPAPLPRCEETETRASLVEDHPVLPDCDTLSMHNVSCVR
GLPCSAGFTVLQEFVPPWDMVLTPPELRVLKTCMSVCLCCANIDLFSSQLIHGRERWVLHCHC
QDPGSLRCMAGGAVLAIWFRRIIQGCMFNQRVMWYREVVNHLHMPKEIMYMGSVFWRGRHLI
YIRIWDGHVGSIVPQMSFGWSTLNYGLLNNLVVLCCTYCSDLSEIRIRCCARRRRLMLRAIG
IMRRESLDFDPLSSSLTERRRQRLLRGLMRHNRPIPFADYDSHRSSSR

SEC ID N° 34 (AdY25 E4 Orf 4)

MVLPVLPSPSVTETQQNCIIWGLAHSTVADVIRAIRADGIFITQEAQEILHALREWLFYNFNTE
RSKRRDRRRRAVCSARTRFCVKYENVRKQLHHDITQNTISVIPSSVPTAGPLTSL

SEC ID N° 35 (AdY25 E4 Orf 3)

15 MRVCLRMPVEGALRELIFMAGLDLPQELIRIIQGWNENYLGVMVQECNMMIEELENAPAFV
LLFLDVRVEALLEATVEHLENRVTFDLAVIFHQHSGGERCHLRDLHFEVLRDRLE

SEC ID N° 36 (AdY25 E4 Orf 2)

MLERTPCTYSIVVPEALNLHLDDFSFVDFLKNCLPDFLSSYLEEDITGSSQHA YFNLTFGNAHWG
GLRFICNVACPALIPGGPMAKNFGDDMKDYIQLLREELRDRGRDFDIPVNLQVNQEQLLE
L

SEC ID N° 37 (AdY25 E4 Orf 1)

MDAEALYVFLEGAGALLPVQEGSNYIFYAPANFVLHPHGVALLELRLSIVVPRGFIGRFFSLTD
ANVPGVYASSRIIHAGHREGLSVMLFNHGDSFYEGRAGDPVACLVLERVYPPVRQASMV

SEC ID N° 38 (ChAdOX1 secuencia de vector que excluye secuencia de BAC)

TTAATCGCGTTTAAACCCATCATCAATAATATACCTCAAACTTTTTGTGCGCGTTAATATG
CAAATGAGGCGTTTGAATTTGGGAAGGGAGGAAGGTGATTGGCCGAGAGAAGGGCGACC
GTTAGGGGCGGGGCGAGTGACGTTTTGATGACGTGACCGCGAGGAGGAGCCAGTTTGCAA
GTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTTGAACACGGAAATACTCAATTT
TCCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTAGGCGGATGCAAGTAAAACGGGCCA
TTTTCGCGGAAAACCTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTTCGCGTTTATGACAGG
GAGGAGTATTTGCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACC
GTGTTTTTCACCTAAATTTCCGCGTACGGGTGTCAAAGTCCGGTGTGTTTTACGTAGGTGTCA
GCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTGCGCTCTCCAGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAG

CGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCGCGGAGTCAGATCTACACTTTGAAAGGCGATCGCTAG
CGACATCGATCACAAGTTTGTACAAAAAAGCTGAACGAGAAACGTA AAAATGATATAAATA
TCAATATATTA AATTAGATTTTGCATaAAAAACAGACTACATAACTGTAAAAACACAACA
TATCCAGTCACTATGGCGGCCCGCGATTTATTCAACAAAGCCACGTTGTGTCTCAAAAATCT
CTGATGTTACATTGCACAAGATAAAAAATATATCATCATGAACAATAAAACTGTCTGCTTAC
ATAAACAGTAATAACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCCTTGCTCGAGG
CCGCGATTAAATCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGTGATAATG
TCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGATTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGT
TTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAA
ACTGGCTGACGGAAATTTATGCCTCTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTA CTCTGATGA
TGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGGGAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATA
TCCTGATT CAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGCGCCGTTGCATTCCG
ATTCCTGTTTGTAAATGTCCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATC
ACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCC
TGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAGCTTTTGCATTCTCACCCGATT CAGTCGTC
ACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAAATTAATAGGTTGTA
TTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAT
GCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCAATTACAGAAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAA
TCCTGATATGAATAAATTCAGTTTTCAATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCAGAATTG
GTTAATTGGTTGTAACACTGGCACGCGTGGATCCGGCTTACTAAAAGCCAGATAACAGTA
TGCGTATTTGCGCGCTGATTTTTGCGGTATAAGAATATATACTGATATGTATACCCGAAGT
ATGTCAAAAAGAGGTATGCTATGAAGCAGCGTATTACAGTGACAGTTGACAGCGACAGCT
ATCAGTTGCTCAAGGCATATATGATGTCAATATCTCCGGTCTGGTAAGCACAACCATGCGA
AATGAAGCCCGTCTGCTGCGTGCCGAACGCTGGAAAAGCGGAAAATCAGGAAGGGATGGC
TGAGGTGCGCCGGTTTATTGAAATGAACGGCTCTTTTGTGACGAGAACAGGGGCTGGTG
AAATGCAGTTAAGGTTTACACCTATAAAGAGAGAGCCGTTATCGTCTGTTTGTGGATGT
ACAGAGTGATATTATGACACGCCCCGGGCGAGCGGATGGTGATCCCCCTGGCCAGTGCACG
TCTGTGTCAGATAAAGTCTCCCGTGAACCTTACCCGGTGGTGATATCGGGGATGAAAGC
TGGCGCATGATGACCACCGATATGGCCAGTGTGCCGGTCTCCGTTATCGGGGAAGAAGTG
GCTGATCTCAGCCACCGCGAAAATGACATCAAAAACGCCATTAACCTGATGTTCTGGGGA
ATATAAATGTCAGGCTCCCTTATACACAGCCAGTCTGCAGGTCGACCATAGTGACTGGAT
ATGTTGTGTTTTACAGTATTATGTAAGTCTGTTTTTTATGCAAAAATCTAATTTAATATATTGA
TATTTATATCATTTTACGTTTCTCGTTCAGCTTTCTTGTACAAAGTGGTGATCGATTTCGACA
GATCGCGATCGCAGTGAGTAGTGTCTGGGGCGGGGAGGACCTGCAATGAGGGCCAGAAAT
GACTGAAAATCTGTGCTTTTCTGTGTGTTGACAGCATCATGAGCGGAAAGCGGCTCCTTTGAGG
GAGGGGTATTACGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCCTCTGGGCGGGAGTGCCTCAGA
ATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCGTCAGCCCCGGAACCTTTCAACCCTGA
CCTATGCAACCCTGAGCTCTTCGTCCGTGGACGCAGCTGCCGCCGACGCTGCTGCATCCGC
CGCCAGCCCGTGC CGGGAATGGCCATGGGCGCCGCTACTACGGCACTCTGGTGGCCAA
CTCGAGTTCCACCAATAATCCCGCCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGCTGCTGCTGATGGC
CCAGCTTGAGGCCTTGACCCAGCGCCTGGGCGAGCTGACCCAGCAGGTGGCTCAGCTGCA
GGAGCAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGTAAAATCCAAATAAAAAATGAATCAATAAAA
TAAACGGAGACGGTTGTTGATTTTAAACACAGAGTCTGAATCTTTATTTGATTTTTTCGCGCG
CGGTAGGCCCTGGACCACCGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTCAGGACCC
GGTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGT
AGCTCCATTGCAGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTGTAATCACCCAGTCATAGCAGG
GGCGCAGGGCGTGGTGTGACACAATATCTTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGCAGCC
CTTTGGTGTAGGTGTTTACAAATCTGTTGAGCTGGGAGGGATGCAATGCGGGGGGAGATGA
GGTGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATGTTACCGCCAGATCCCCGCTGGGGTT
CATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGC ACTTGGGGAATTTATCATGCAA
CTTGGAAGGGAAGCGTGAAAGAATTTGGCGACGCCCTTGTGTCCGCCAGGTTTTCCAT
GCACTCATCCATGATGATGGCAATGGGCCCGTGGGCGGCGGCTGGGCAAAGACGTTTCG
GGGTGCGACACATCATAGTTGTGGTCTGGGTGAGGT CATCATAGGCCATTTAATGAAT
TTGGGGCGGAGGGTGGCCGACTGGGGGACAAAGGTACCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTC
CCCTCACAGATCTGCATCTCCAGGCTTTGAGCTCAGAGGGGGGGATCATGTCCACCTGCG
GGCGGATAAAGAACACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGATGAGCTGGGCCGAAAGCAAGTTC
CGGAGCAGCTGGGACTTGCCGACCCGGTGGGGCCGTAAATGACCCCGATGACCCGGCTGC

AGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTC
 ATCATCTCGCGCACGTGCATGTTCTCGCGCACCAGTCCGCCAGGAGGCGCTCTCCCCCA
 GAGATAGGAGCTCCTGGAGCGAGGCGAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGTCCGTGCGCCATGG
 GCATTTGGAGAGGGTCTGTTGCAAGAGTTCCAAGCGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCT
 CTACGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTGTTTCGCGGGTTGGGACGACTGCGGGAGTA
 GGGCACAGACGATGGGCGTCCAGCGCAGCCAGGGTCCGGTCTCCAGGGCCGACGCGT
 CCGCGTCAGGGTGGTCTCCGTACCGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGTGGGCGCTTGCAG
 GGTGCGCTCAGGCTCATCCGGCTGGTCGAAAACCGCTCCCGATCGGCGCCCTGCGCGTC
 GGCCAGGTAGCAATTGACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCTTTGGC
 GCGGAGCTTACCTTTGGAAGTCTGCCCGCAGGCGGGACAGAGGAGGACTTGAGGGCGTA
 GAGCTTGGGGGCGAGGAAGACGGAATCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGACGTGGGCGC
 AGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTGAGGTCCGGCTGGTCCGGGTCAAAAACAGTT
 TCCCGCGTCTTTTTGATGCGTCTTACCTTTGGTCTCCATGAGCTCGTGTCCCGCTGG
 GTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCGTAGACCGACTTATGGGCCGGTCTCGAGCGGT
 GTGCCGCGGTCTCCTCGTAGAGGAACCCCGCCACTCCGAGACGAAAAGCCCGGGTCCAG
 GCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGACGGGTAGCGGTCTGTCCACCAGCGGGTCCACT
 TTTCCAGGGTATGCAAACACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTGT
 AAGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCCCGCGGGGGGGTATAAAAAGGGGGCGGGCCCC
 TGCTCGTCTCACTGTCTCCGGATCGCTGTCCAGGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATT
 CCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGTTGTAGTTTCTAGAAACGAGGAGG
 ATTTGATATTGACGGTGCCAGCGGAGATGCCTTCAAGAGCCCTCGTCCATCTGGTCAGA
 AAAGACGATTTTTTGTGTGCGAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTGGAAG
 GAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTTTTTCCTGTGCGGCGCGCTCCTTGGCCGGA
 TGTTGAGCTGCACGTACTCGCGGCCACGCACTTCCATTCGGGGAAGACGGTGGTCACTC
 GTCGGGCACGATTCTGACCTGCCAACCTCGATTATGCAGGGTGTAGGTTCCACACTGGT
 GGCCACCTCGCCGCGCAGGGGCTCGTTGGTCCAGCAGAGGCGGCCGCCCTTGCAGGAGCA
 GAAGGGGGGCGAGAGGGTCCAGCATGACCTCGTCCGGGGGGTCCGGCATCGATGGTGAAGA
 TGCCGGCAGGATCGGGGTGCAAGTAGCTGATGGAAGTGGCCAGATCGTCCAGGGAA
 GCTTGCCATTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGACTGAGGGGCGTGGCCAGGGC
 ATGGGGTGGGTGAGCGCGGAGGCGTACATGCCGAGATGTGCTAGACGTAGAGGGGCTC
 CTCGAGGATGCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCGGGATGCTGGCGCGCACGTA
 GTCATACAGCTCGTGGCAGGGCGCGAGGAGCCCCGGGGCCAGGTTGGTGGCACTGGGCTT
 TTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGAAAGATGGCATGCGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCTT
 TTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGGAGGCCGACCGAGTCCGCGATGAAGTGGGCGT
 AGGAGTCTTGAGTTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACGAGGACGTCCAGAGCGCAGTAGT
 CGAGGGTCTCTGGATGATGTACACTTGGAGCTGGCCCTTTTGTTCACAGCTCGCGGTT
 GAGAAGAACTCTTCGCGGTCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCTGATCTGCA
 CGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGACGGCTTGTAGGGCGCAGCAGCCCTTCTCC
 ACGGGGAGGGCGTAGCCCTGGGCGGCCTTGCAGAGGAGGTGTGCGTGGGGCGAAGGT
 GTCCCTGACCATGACCTTGAAGAACTGGTGTGTTGAAATCGATATCGTTCGAGCCCCCTGC
 TCCCAGAGCTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGGCGGGGTGGGCAAAGCGAAAGTAACA
 TCGTTGAAAAGGATCTTGCCCGCGGGGCATAAAGTTGCGAGTGTGCGGAAAAGGCTGG
 GGCACCTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTTCGAAACCGTTG
 ATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCACGAATCGCGGGCGGCCCTTGACGTGGGGCAGC
 TTCTTGGCTCCTCGTAGGTGAGTCTGTCGGGGTCTGAGACCGTGTGCTCGAGCGCCC
 AGTCGGCGAGATGGGGTTGGCGCGGAGGAAGGAAGTCCAGAGATCCACGGCCAGGGCG
 GTTTCAGACGGTCCCGTACTGACGGAAGTGTGCCCCGACGGCCATTTTTTCGGGGTGA
 CGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCGTGCCAGCGGTCCCATTTGAGCTGGAGGGCGAGAT
 CGAGGGCGAGCTCGACGAGGGCGTCTCCCTGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGA
 CGCTTTCGGTGGAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCTGCCACCAATTGG
 AGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCGACGGCGCGCGAACACTCGTGCT
 TGTGTTTATAAAGCGGCCACAGTGTCTCGAACGCTGCACGGGATGCACGTGCTGCACGA
 GCTGTACCTGAGTTCCTTTGACGAGGAATTTCAAGTGGGAAGTGGAGTCTGGCGCCTGCAT
 CTCGTGCTGACTACGTGCTGGTGGTCCGGCTGGCCCTTCTGCTCGATGGTGGTCAATG
 CTGACGAGCCCGCGGGAGGACAGGTCCAGACCTCGGCGCGAGCGGGTCCGAGAGCGAG
 GACGAGGGCGCCAGGCCGAGCTGTCCAGGGTCTGAGACGCTGCGGAGTCAAGTCAAG

TGGGCAGCGGCGGCGCGCGGTTGACTTGCAGGAGTTTTTCCAGGGCGCGGGGAGGTCCA
 GATGGTACTTGTATCTCCACCGCGCCGTTGGTGGCGACGTCGATGGCTTGCAGGGTCCCCTG
 CCCCTGGGGTGTGACCACCGTCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCTGGGGCGACGGGGGCGGT
 GCCTCTTCCATGGTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGCCGGGCGGCAGAGGGCGCTCG
 GGGCCCGGAGGACAGGGGCGGACAGGGGACGTCGGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTA
 CTGCGCCCCGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCCTGGATCTGACG
 CCTCTGGGTGAAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATC
 AATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCCTGCCGACAGGATCTCTTGCACGTCGCCCAGTTGTCC
 TGGTAGGCGATCTCGGTTCATGAAGTCTCGATCTCCTCCTCCTGAAGGTCTCCGCGACCCG
 CGCGCTCCACGGTGGCCGAGGTCGTTGGAGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGT
 TCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGACGCCCTCGGGATCGCGGGCGC
 GCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGCGTGAAGACCGCGTAGTTGCAGA
 GCGCGTGGTAGAGGTTAGTGGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGA
 TCCAGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTGACGTCGCCCAGCGCCTCCAAGCGTTCCATGGCCT
 CGTAAAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCT
 CCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCCCCCG
 GGAGTTCCTCCACTTCTCCTCTTCTTCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCTCCTCCTCAG
 GCGGTGGTGGTGGCGGGGAGGGGGCCTGCGTCGCCGGCGGCGCACGGGCGAGACGGTTCG
 ATGAAGCGCTCGATGGTCTCGCCGCGCCGGCGTGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGCCCG
 TCCTCGCGGGGCCGACGCTGAAGACGCCGCCGCGCATCTCCAGGTGGCCGGGGGGTCC
 CCGTTGGGCGAGGAGAGGGCGCTGACGATGCATCTTATCAATTGCCCGTAGGGACTCCG
 CGCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCTGAAAACCGTTGAACGAAGGCTTCG
 AGCCAGTCGCAAGTCCAAAGTAGGCTGAGCACGGTTCTTCTGCCGGGTCATGTTGGGGA
 GCGGGGCGGGCGATGCTGCTGGTGAAGTTGAAAATAGGCGGTTCTGAGACGGCGGATG
 GTGGCGAGGAGCACCAGGCTTTGGGCCCGCTTGTGGATGCGCAGACGGTCCGGCCATG
 CCCCAGGCGTGGTCTGACACCTGGCCAGGTCCTTGTAGTAGTCTGATGAGCCGCTCCA
 CGGGCACCTCCTCCTCGCCCGCGCGGCCGTGCATGCGCGTGAGCCCCGAAGCCGCGCTGGG
 GTGAGCAGCATCCAGGTGATGCCGGCGCGGTTGGTGGAGGCGCGCGGAACTCGCGGACG
 TGAGGGTGGTCTGGAAGTCGTCAAAGTCGACGAAGCGGTGGTAGGCTCCGGTGTGATGG
 TGTAGGAGCAGTTGGCCATGACGGACAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGACGACGAGCT
 CGTGGTACTTGAAGCGCGAGTAGGCGCGGTGTCGAAGATGTAGTGGTTCAGGTCGCGCA
 CCAGGTACTGGTAGCCGATGAGGAAGTGCGGCGGGCGGCTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCT
 CGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGGAGGTCCTCGAGCATGGTGGGTGGTAGCCGTAGATGT
 ACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGCGGTTGGTGGAGGCGCGCGGAACTCGCGGACG
 CGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGTTCATGGTGGGACGGTCTGGCCCGTG
 AGGCGCGCGCAGTCTGATGCTCTATACGGGCAAAAACGAAAGCGGTCAGCGGCTCGA
 CTCCGTGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGTTTCAATCT
 CGAATCAGGCTGGAGCCGACGTAACGTGGTACTGGCACTCCCGTCTCGACCCAAGCCTG
 CACCAACCCCTCCAGGATACGGAGGCGGGTCGTTTTGCAACTTTTTGGAGGCCGAAATG
 AAATAAGTAAAGCGGAAAGCGGCCGACCGCATGGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAG
 AATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCGGTTTCGAGGCCGGCCGGATTCCGCGGCTAA
 CGAGGGCGTGGTGCCTCGTTCCTCAAGACCCCATAGCCAGCCGACTTCTCCAGTTACG
 GAGCGAGCCCTCTTTTGTGTTGTTGTTTTGCCAGATGCATCCCGTACTGCGGCAGATGC
 GCCCCACCAACCTCCACCGCAACAACAGCCCCCTCCTCCACAGCCGGCGCTTCTGCCCC
 GCCCCAGCAGCAGCAACTTCCAGCCACGACCCCGCGGCGCCGCGTGAAGCGGGGCTGG
 ACAGACTTCTCAGTATGATCACCTGGCCTTGAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGCTGGG
 GCGTCTGTCGCCGAGCGGCACCCGCGCGTGCAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCT
 ACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTTCAGAGACAGGAGCGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGC
 GCGGCCCGGTTCCACGCGGGGCGGAGCTGCGGCGCGGCTGGACCGAAAGAGGGTGTCT
 GAGGGACGAGGATTTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACG
 TGGCCGCGGCCAACCTGGTACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTC
 CAAAAATCCTTCAACAACCACGTGCGCACCTGATCGCGCGGAGGAGGTGACCCTGGGC
 CTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGAGGCCATCGTGCAGAACCCACCAGCAAGCCGCTG
 ACGGCGCAGCTGTTCTGGTGGTGCAGCATAGTCGGACAACGAGGCGTTCAGGGAGGCG
 CTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGGTGAACATTCTGCAG
 AGCATCGTGGTGCAGGAGCGGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAACTTC
 TCGGTGCTGAGTCTGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCC

ATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACC
 CTGAGCGACGATCTGGGGGTGTACCGCAACGACAGGATGCACCGCGCGGTGAGCGCCAG
 CAGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGAGCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCCCTGACCG
 GGGCCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGCGCGGACCTGCACTGGCAGCCC
 AGCCGCGGGCCTTGGAGGGCGGACGGCGTCCCCCTACATAGAAGAGGTGGACGATGA
 GGTGGACGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGGCGGACCGTATTTTTGCTAGATG
 CAACAACAGCCACCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGC
 ATTAACCTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGGCGCTGACGACCCGC
 AACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAGCCCCAGGCCAACGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCC
 GTGGTGCCTCGCGCTCCAACCCACGCACGAGAAGGTCTGGCCATCGTGAACGCGCTG
 GTGAGAAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGCCTGGTGTACAACGCGCTGCTGGA
 GCGCGTGGCCCGCTACAACAGCACC AACGTGCAGACCAACCTGGACCGCATGGTGACCGA
 CGTGCGGAGGCCGTGGCCAGCGGAGCGGTTCCACCGGAGTCCAACCTGGGATCCAT
 GGTGGCGCTGAACGCCTTCTCAGCACCCAGCCCCGCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAGGA
 CTACACCAACTTCATCAGCGCCCTGCGCCTGATGGTGACCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGT
 GTACCAGTCCGGGCCGACTACTTCTTCCAGACAGTCGCCAGGGCTTGCAGACCGTGAA
 CCTGAGCCAGGCGTTCAAGAACTTGCAGGGCCTGTGGGGCGTGACAGGCCCGGTTCGGGG
 CCGCGCGACGGTGTGCGAGCCTGCTGACGCCGAACCTGCGCCTGCTGCTGCTGGTGGC
 CCCCTTACGGACAGCGGCAGCATCAACCGCAACTCGTACCTGGGCTACCTGATTAACCT
 GTACCGCGAGGCCATCGGCCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGAGATCACCC
 ACGTGAGCCGCGCCCTGGGCCAGGACGACCCGGGCAATCTGGAAGCCACCCTGAACTTTT
 TGCTGACCAACCGGTTCGAGAAGATCCC GCCCAGTACACGCTCAGCGCCGAGGAGGAGC
 GCATCCTGCGATACGTGCAGCAGAGCGTGGGCCCTGTTCTGATGCAGGAGGGGGCCACCC
 CCAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCGCAACATGGAGCCCAGCATGTACGCCAGCAACC
 GCCCGTTTCATCAATAAACTGATGGACTACTTGCATCGGGCGGCCGCGCATGAACTCTGACTA
 TTTACCAACGCCATCCTGAATCCCCACTGGCTCCCCGCCCGGGGTTCTACACGGGCGAG
 TAGGACATGCCCCGACCCCAATGACGGGTTCTGTGGGACGATGTGGACAGCAGCGTGTTT
 TCCCCCGACCGGGTGCTAACGAGCGCCCTTGTGGAAGAAGGAAGGCAGCGACCGACCGC
 CCGTCTCGGCGCTGTCCGGCCGCGAGGGTGCTGCCGCGCGGTGCCCGAGGCCGCCAGT
 CCTTTCCCGAGCTTGCCCTTCTCGCTGAACAGTATTCGACGACGCGAGCTGGGCAGGATCA
 CGCGCCCGCGCTTGCTGGGCGAGGAGGAGTACTTGAATGACTCGCTGTTGAGACCCGAGC
 GGGAGAAGAACTTCCCAATAACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCCGCTGG
 AAGACGTATGCGCAGGAGCACAGGGACGATCCGTGCGAGGGGGCCACGAGCCGGGGCAG
 CGCCGCCGTAAACGCCGTTGGCAGCAGAGCGGACGCGGGGACTGATGTGGGACGATGAGG
 ATTCCGCCGACGACAGCAGCGTGTGGACTTGGGTGGGAGTGGTAACCCGTTGCTCACC
 TGCGCCCCCGCATCGGGCGCATGATGTAAGAGAAACCGAAAATAAATGATACTACCAAG
 GCCATGGCGACACGCGTGCCTTCGTTTCTCTGTTGTTGTATCTAGTATGATGAGGCGT
 GCGTACCCGGAGGGTCTCTCCCTCGTACGAGAGCGTGTGACGACAGGCGATGGCGGCG
 GCGGCGGCGATGCAGCCCCCGTGGAGGCTCCTTACGTGCCCCCGGTTACCTGGCGCCT
 ACGGAGGGGGCGAACAGCATTCTGTTACTCGGAGCTGGCACCCCTGTACGATAACCACCCG
 TTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGCTGAACTACCAGAACGACCAC
 AGCAACTTCTGACCACCGTGGTGCAGAACAATGACTTCAACCCACCGAGGCCAGCACC
 CAGACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTGGGGCGGTGACGCTGAAAACCATCATGCAC
 ACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAGCAACAAGTTCAAGGCGCGGGTGTATG
 GTCTCCCGCAAGACCCCCAACGGGGTGACAGTGACAGATGGTAGTCAGGATATCTTGAG
 TATGAATGGGTGGAGTTTGGAGCTGCCCGAAGGCAACTTCTCGGTGACCATGACCATCGAC
 CTGATGAACAACGCCATCATCGACAATTACTTGGCGGTGGGGCGGACAGAACGGGGTCTG
 GAGAGCGATATCGGCGTGAAGTTTCGACACTAGGAACTTCAGGCTGGGCTGGGACCCCGTG
 ACCGAGCTGGTCATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCACCCCGATATTGTCTTGC
 TGCCCGGCTGCGGGGTGACTTCAACCGAGACCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCATTGCA
 AGAGGAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCCAGATCATGTACGAGGATCTGGAGGGGGGGCAAC
 ATCCCCGCGCTCCTGGATGTCGACGCCTATGAGAAAAGCAAGGAGGAGAGCGCCCGCGC
 GCGACTGCAGCTGTAGCCACCGCTTACCGAGGTGAGGGGCGATAATTTTGCCAGCCCT
 GCAGCAGTGGCAGCGGCCGAGGCGGTGAAACCGAAAAGTAAGATAGTCATTCAGCCGGT
 GGAGAAGGATAGCAAGGACAGGAGCTACAACGTGCTGCCGACAAGATAAACACCCGCT
 ACCCGAGCTGGTACCTGGCCTACAACATGCGGACCCCGAGAAGGGCGTGCCTCCTGGA
 CGCTGCTACCCACCTCGGACGTCACCTGCGGCGTGGAGCAAGTCTACTGGTTCGCTGCCCC

ACATGATGCAAGACCCGGTCACCTTCGGCTCCACGGTCAAGTTAGCAACTACCCGGTGG
 TGGGCGCCGAGCTCCTGCCGCTACTCCAAGAGCTTCTTCAACGAGCAGGCCGTCTACTC
 GCAGCAGCTGCGCGCCTTCACTTCGCTCACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCGAGAACCAG
 ATCCTCGTCCGCCCGCCCGCGCCACCATTACCACCGTCAAGTAAACGTTTCTGCTCTCA
 CAGATCACGGGACCCTGCCGTGCCGAGCATCCGGGGAGTCCAGCGCGTGACCGTTA
 CTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCTACGTCTACAAGGCCCTGGGCATAGTCGCGCCGC
 GCGTCTCTCGAGCCGCACCTTCTAAAAAATGTCCATTCTCATCTCGCCAGTAATAACAC
 CGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTACGGAGGCGCTCGCCAACGCTCCACGCA
 ACACCCCGTGCAGTGCAGCGGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGCGCCCTCAAGGGCCGCGT
 GCGGTGCGCACACCAGTGCAGCAGTGCAGCAGGTGGTGGCCGACGCGCGCAACTA
 CACCCCGCCCGCGCCCGTCTCCACCGTGGACGCCGTATCGACAGCGTGGTGGCCGA
 CGCGCGCCGGTACGCCCGCGCCAAGAGCCGGCGCGCGCATCGCCCGCGGCACCGGA
 GCACCCCGCCATGCGCGCGCGCGAGCCTTGCTGCGCAGGGCCAGGCGCACGGGACGCA
 GGGCCATGCTCAGGGCGGCCAGACGCGCGGCTTACGGCGCCAGCGCCGGCAGGACCCGG
 AGACGCGCGGCCACGGCGCGCGCAGCGGCCATCGCCAGCATGTCCCGCCCGCGCGAGG
 GAACGTGACTGGGTGCGCGACGCCGCCACCGGTGTGCGCGTGGCGTGCACCCCGCCT
 CCCTCGCACTTGAAGATGTTCACTTCGCGATGTTGATGTGTCCAGCGCGAGGAGGATGT
 CCAAGCGCAAATTCAGGAAGAGATGCTCCAGGTATCGCGCCTGAGATCTACGGCCCGG
 CGGTGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGAAAATCAAGCGGGTCAAAAAGGACAAAAA
 GGAAGAAGATGACGATCTGGTGGAGTTTGTGCGCGAGTTCCGCCCCCGCGCGCGTGCA
 GTGGCGCGGGCGGAAAGTGCACCCGGTGTGAGACCCGGCACACCCTGGTCTTACGCC
 CGGCGAGCGTCCGGCAGCGCTTCAAGCGCTCCTACGACGAGGTGTACGGGGACGAGGA
 CATCCTCGAGCAGGCGCGCGAGCGCCTGGGGCAGTTTGTCTACGGCAAGCGCAGCCGCC
 CGCCCTGAAGGAAGAGGCGGTGTCCATCCCGTGGACCACGGCAACCCACGCGGAGCCT
 CAAGCCGTGACCTGCAGCAGGTGTGCCGAGCGCAGCGCCGCGCCGGGGTTCAAGCG
 CGAGGGCGAGGATCTGTACCCACCATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCCAGAAGCTGGA
 AGACGTGCTGGAGACCATGAAGGTGGACCCGGACGTGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGC
 CCATCAAGCAGGTGGCCCGGCTGGGCGTGCAGACCGTGGACATCAAGATCCCCACGG
 AGCCCATGGAAACGCAGACCCGAGCCCATGATCAAGCCAGCACCAGCACCATGGAGGTG
 CAGACGGATCCCTGGATGCCATCGGCTCCTAGCCGAAGACCCCGCGCAAGTACGGCGCG
 GCCAGCCTGTGATGCCAACTACGCGCTGCATCCTTCCATCATCCCCACGCGGGTACC
 GCGGCACGCGCTTACCCGCGTTCATAACAACAGCCCGCCCGCAAGACCACCACCCGCC
 GCCGCCGTCGCGCACAGCCGTGCATCTACCCCTGCCGCCCTGGTGCAGGAGGTGTACC
 GCCGCGCGCGCGCCTCTGACCTACCCGCGCGCGCTACCACCCGAGCATCGCCATTT
 AAACCTTTCGCTGCTTTCAGATGGCCCTCACATGCCGCTCCGCGTTCCATTACGGGCT
 ACCGAGGAAGAAAACCGCGCCGTAGAAGGCTGGCGGGGAACGGGATGCGTCGCCACCAC
 CATCGGCGGGCGCGCCATCAGCAAAGCGTTGGGGGgAGGCTTCTGCCCGCGCTGATC
 CCCATCATCGCCGCGGCGATCGGGGCGATCCCCGGCATTGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCC
 TCTCAGCGCCACTGAGACACTTGGAAAAATCTTGTAAATAACCAATGGACTCTGACGCT
 CCTGGTCTGTGATGTGTTTTCGTAGACAGATGGAAGACATCAATTTTTCGTCCCTGGCTC
 CGCGACACGGCACGCGGCCGTTTCATGGGCACCTGGAGCGACATCGGCACCAGCCAAGTGA
 ACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTGGGTCCACGC
 TTAACACCTATGGCAGCAAGGCGTGGAACAGCACCACAGGGCAGGCGCTGAGGGATAAG
 CTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTTCGATGGGCTCGCCTCGGGCATCAACGGG
 GTGGTGGACCTGGCCACCCAGGCCGTGCAGCGGCAGATCAACAGCCGCTGGACCCGGTG
 CCGCCCGCGGCTCCGTGGAGATGCCGAGGTGGAGGAGGAGTGCCTCCCTGGACAAG
 CGGGGCGAGAAGCGACCCCGCCCGACGCGGAGGAGACGCTGCTGACGCACACGGACGA
 GCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGCCACCACGCGGCCATCGCGCC
 CCTGGCCACCCGGGTGCTGAAACCCGAAAGTAATAAGCCCGGACCCCTGGACTTGCTCC
 TCCCGCTTCCCGCCCTCTACAGTGGCTAAGCCCTGCCCGGGTGGCCGTGGCCCGCGCG
 CGACCCGGGGGCTCCGCCCGCCCTCATGCGAAGTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTG
 GGTCTGGGAGTGCAGAGTGTGAAGCGCCCGCTGCTATTAACCTACCGTAGCGCTTAA
 CTTGCTTGTCTGTGTGTATGTATTATGTGCGCGCTGTCCGCCAGAAGGAGGAGTGAAGA
 GGCGCGTCCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATG
 CACATCGCCGGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTCCGCCGC
 GCCACAGACACCTACTTCACTGTTGGGGAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACG
 CACGATGTGACCACCGACCCGAGCCAGCGGCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCGTGGACCGC

GAGGACAACACCTACTCGTACAAAAGTGGCGCTACACGCTGGCCGTGGGGGACAACCCGCGTG
 CTGGACATGGCCAGCACCTACTTTGACATCCGCGGGCGTGGATCGGGGGCCCTAGCTTCA
 AACCCCTACTCCGGCACCAGCCTACAACAGCCTGGCTCCCAAGGGAGCGCCCAATTCAGCC
 AGTGGGAGCcaAAAAAAGGCAGGCAATGGTGACACTATGGAAACACACACATTTGGTGTGG
 CCCAATGGGCGGTGAGAATATTACAATCGACGGATTACAATTTGAACTGACGCTACAG
 CTGATCAGGATAAACCAATTTATGCTGACAAAACATTCCAGCCTGAACCTCAAGTAGGAG
 AAGAAAATTTGGCAAGAACTGAAAGCTTTTATGGCGGTAGGGCTCTTAAAAAAGACACA
 AGCATGAAACCTTGCTATGGCTCCTATGCTAGACCCACCAATGTAAAGGGAGGTCAAGCT
 AAACITAAAGTTGGAGCTGATGGAGTTCTACCAAGAATTTGACATAGACCTGGCTTCT
 TTGATACTCCCGGTGGCACAGTGAATGGACAAGATGAGTATAAAGCAGACATTGTCATGT
 ATACCGAAAACACGTATCTGGAACTCCAGACACGCATGTGGTATACAAACCAGGCAAGG
 ATGATGCAAGTTCTGAAATTAACCTGGTTTACGAGTCCATGCCCAATAGACCCAATATAT
 TGGGTTTACAGACAACCTTTATTGGGCTCATGTATTACAACAGTACTGGCAATATGGGGGT
 GCTGGCTGGTCAGGCCTCACAGCTGAATGCTGTGGTTCGACTTGCAAGACAGAAACACCGA
 GCTGTACATACCAGCTCTTGCTTGACTCTTTGGGTGACAGAACCCGGTATTTTCAAGTATGTGG
 AATCAGGCGGTGGACAGTTATGATCCTGATGTGCGCATTATTGAAAACCATGGTGTGGAA
 GACGAACTTCCCAACTATTGCTTCCCTGGATGGGTCTGGCACTAATGCCGCTTACCAAG
 GTGTGAAAAGTAAAAAATGGTAACGATGGTGTGTTGAGAGCGAATGGGAAAATGATGAT
 ACTGTGCGAGCTCGAAATCAATTATGCAAGGGCAACATTTTTGCCATGGAAATTAACCTCC
 AAGCCAACCTGTGGAGAAGTTTCTCTACTCGAACGTGGCCCTGTACCTGCCCGACTCTTA
 CAAGTACACGCCAGCCAACATCACCTGCCACCAACCAACACTTATGATTACATGAA
 CGGGAGAGTGGTGCCTCCCTCGCTGGTGGACGCCTACATCAACATCGGGGCGCGCTGGTC
 GCTGGACCCCATGGACAACGTCAATCCCTTCAACCACCACCGCAACGCGGGCTGCGCTA
 CCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAA
 ATTTTTCGCCATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCGGGTCTACACCTACGAGTGGAACTTC
 CGCAAGGACGTC AACATGATCCTGACAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGG
 GCCTCCATCTCCTTACCAGCATCAACCTTACGCCACCTTCTTCCCCATGGGCGACAACA
 CGGCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACACCAACGACCAAGTCCCTCAACGACT
 ACCTCTCGGGCGCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACCAACGTGCCCATCTC
 CATCCCTCGCGCAACTGGGCGCCTTCCGCGGCTGGTCTTACGCGCCTCAAGACCAAG
 GAGACGCCCTCGCTGGGCTCCGGGTTCCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCT
 ACCTCGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTC
 CTCGGTCAGCTGGCCCCGCAACGACCGGCTCCTGACGCCAACGAGTTCGAAATCAAGCG
 CACCGTCGACGGCGAGGGATACAACGTGGCCCAAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCTT
 GGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACGTGCCCGAGGGCTA
 CAAGGACCGCATGTACTCCTTCTCCGCAACTTCCAGCCATGAGCCGCCAGGTGGTGGAC
 GAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTACCCCTGGCCTACCAGCACAACTCGGGC
 TTCGTGGGCTACCTCGCGCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCGT
 ACCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTACCCAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCTCTGCGACA
 GGGTCAATGTGGCGCATCCCTTCTCCAGCAACTTCAATGTCCATGGGCGCGCTCACCGACCT
 CGGCCAGAACATGCTCTATGCCAACTCCGCCACGCGCTAGACATGAATTTGAAAGTCGA
 CCCCATGGATGAGTCCACCTTCTCTATGTTGTCTTGAAGTCTTCGACGTCGTCCGAGTG
 CACCAGCCCCACCGCGCGCTCATCGAGGCCGTCTACCTGCGCACCCCTTCTCGGCCGTA
 ACGCCACCACCTAAATGCTACTTGCATGATGGCTGAGCCACAGGCTCCGGCGAGCAGG
 AGCTCAGGGCCATCATCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCTGGGCACCTTCGATAA
 GCGCTTCCCGGGATTCTATGGCCCCGACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGG
 CCGCGAGACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCCTTGCCTGGAACCCGCGCTCGAACACCTG
 CTACCTCTTCGACCCCTTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAGCAGATCTACCAGTTCGAG
 TACGAGGGCCTGCTGCGCCGTAGCGCCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCAACCTGGAA
 AAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGCCGCTGCGGGCTTCTGCTGCATGT
 TCCTGCACGCCTTCGTGCACTGGCCCCAGCCGCCATGGACAAGAACCCACCATGAACTT
 GCTGACGGGGGTGCCAACGGCATGCTCCAGTCCGCCAGGTGGAACCCACCTGCGCCG
 CAACCAGGAGGCGCTTACCGCTTCTCAACTCCCACTCCGCTACTTTGCTCCACCCG
 GCGCGCATCGAGAAGGCCACCGCTTCGACCGCATGAACAATCAAGACATGTAAACCGTG
 TGTGTATGTTAAAATATCTTTAATAAACAGCACTTTAATGTTACACATGCATCTGAGAT
 GATTTTATTTAGAAATCGAAAGGGTCTGCCGGTCTCGGCATGGCCCCGGGCGAGGGA
 CACGTTGCGGAACTGGTACTTGGCCAGCCACTTGAACCTGGGGATCAGCAGTTTGGGCAG

CGGGGTGTCGGGGAAGGAGTCCGTCACAGCTTCCGCGTCAGCTGCAGGGCGCCAGCAG
 GTCGGGCGCGGAGATCTTAAAATCGCAGTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGGAGAGTTGCG
 GTACACGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCGGGTGCTTACGCTCGCCAGCAC
 CGCCGCGTCGGTGATGCTCTCCACGTCGAGGTCTCGGCGTTGGCCATCCCGAAGGGGGT
 CATCTTGCAGGTCTGCCTTCCCATGGTGGGCACGCACCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAG
 TGCAGGGGATCAGCATCATCTGGGCCTGGTCGGCGTTTATCCCCGGGTACATGGCCTTCA
 TGAAAGCCTCAATTGCCTGAACGCTGCTGGGCCTTGGCTCCCTCGGTGAAGAAGACCC
 CGCAGGACTTGCTAGAGAACTGGTTGGTGGCACAGCCGGCATCGTGCACGCAGCAGCGCG
 CGTCGTTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGCCCCAGCGGTTCTGGGTGATCTTGGCCCG
 GTCGGGGTTCTCCTTACGCGCGCGCTGCCGTTCTCGCTCGCCACATCCATCTCGATCATG
 TGCTCCTTCTGGATCATGGTGGTCCCGTGCAGGCACCGCAGTTTGCCTCGGCTCGGTGC
 ACCCGTGCAGCCACAGCGCGACCCGGTGCCTCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAAT
 GCGCGTGCACGAACCCCTTGCAGGAAGCGGCCCATCATGGTCGTCAGGGTCTTGTGCTAG
 TGAAGGTCAACGGGATGCCGCGGTGCTCCTCGTTGATGTACAGGTGGCAGATGCGGCGGT
 ACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGTTGGAAGTTGGCTTTCAGGTGGTCTCCACGCGGTA
 GCGTCCATCAGCATAGTATGATTTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGAGACGATGGGCGAG
 GCTCATAGGGTTCTTACCATCATCTTAGCACTAGCAGCCGCGGCCAGGGGGTCTGCTCA
 TCCAGGGTCTCAAAGCTCCGCTTCCGCTCCTTCTCGGTGATCCGCACCGGGGGTAGCTGA
 AGCCACGGCCGCGCAGCTCCTCCTCGGCCTGTCTTTCGTCCTCGCTGTCTGGCTGACGTC
 CTGCATGACCACATGCTTGGTCTTGGCGGGTTTCTTCTTGGGCGGCAGTGGCGGGGAGAT
 GCTTGTGGCGAGGGGAGCGGAGTTCTCGCTCACCCTACTATCTCTCTCTTCTTGTGCT
 CCGAGGCCACGCGCGGTAGGTATGTCTCTTGGGGGCGAGGGCGGAGGGCAGCGGGCTCT
 CGCCCGCGGACTTGGCGGATGGCTGGCAGAGCCCTTCCGCGTTCGGGGGTGCGCTCCC
 GGCGGCGCTCTGACTGACTTCTCCGCGGCCGCCATTGTGTTCTCTAGGGAGGAACAAC
 AAGCATGGAGACTCAGCCATCGCCAACTCGCCATCTGCCCCACCGCCGGCGACGAGAA
 GCAGCAGCAGCAGAATGAAAGCTTAAACCGCCCCGCGCCAGCCCCGCTCCGACGCAGC
 CGCGGTCCCAGACATGCAAGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTATGTGAC
 GCGCGGAGCATGAGGAGGAGCTGGCAGTGGCTTCAATCGTCAAGCCAGGAAGATA
 AAGAACAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAACGAGCAGAGTCAAGGCTGGGCTCGAGCATGGC
 GACTACCTCCACCTGAGCGGGGAGGAGGACGCGCTCATCAAGCATCTGGCCCGGCGAGGCC
 ACCATCGTCAAGGACGCGCTGCTCGACCCGACCGAGGTGCCCTCAGCGTGGAGGAGCTC
 AGCCGCGCCTACGAGCTCAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCAAAGCGCCAGCCAAACG
 GCACCTGGAGCCCAACCCCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCCGAGGCCCT
 GGCCACCTACCACATCTTTTCAAGAACCAAAAAGATCCCCGCTCCTGCCGCGCCAACCGC
 ACCCGCGCGGACGCCCTCTTCAACCTGGGTCCCGGCGCCCGCCTACCTGATATCGCCTCCT
 TGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTTCGAGGGTCTGGGCAGCGCAGAGACTCGGGCCGCGAACG
 CTCTGCAAGGAGAAGGAGGAGGAGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTTCGAGTTGGAA
 GCGGACAACGCGCGGTGGCGGTGCTCAAAACGACGGTCGAGCTGACCCATTTGCTCTAC
 CCGGCTCTGAACTGCCCCGAAAGTATGAGCGCGGTGATGGACCAGGTGCTCATCAAG
 CGCGCGTCCGCCATCTCCGAGGACGAGGGCATGCAAGACTCCGAGGAGGGCAAGCCCGT
 GGTACGCGACGAGCAGCTGGCCCGGTGGCTGGGTCTAATGCTACCCCTCAAAGTTTGGGA
 AGAGCGGCGAAGCTCATGATGGCCGTGGTCTGGTGACCGTGGAGCTGGAGTGCCTGCG
 CCGCTTCTTCGCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTTCGAGGAGAACCTGCACTACCTCTT
 CAGGCACGGGTTCTGTCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGACCAACCTGGT
 CTCTACATGGGCATCTTGCACGAGAACCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCT
 GCGCGGGGAGGCCCGCGGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTCTACCTCTGCCACAC
 CTGGCAGACGGGCATGGGCGTGTGGCAGCAGTGTCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGC
 TCTGCAAGCTCCTGCAAAAGAACCTCAAGGGTCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGGACCA
 CCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATCTTCCCCGAGCGCCTCAGGCTGACGCTGCGCAACG
 GCCTGCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAACTTTCGCTCTTTCATCCTCGAACG
 CTCCGGAATCCTGCCCGCCACCTGCTCCGCGTGGCCTCGGACTTCGTGCCGCTGACCTTC
 CGCGAGTGCCCCCGCGCTGTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGCCTGGCCAACTACCTGG
 CCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCC
 GCTGCAACCTCTGCACGCCGACCGCTCCCTGGCCTGCAACCCCGAGCTGCTGAGCGAGA
 CCCAGATCATCGGCACCTTCGAGTTGCAAGGGCCAGCGAGGGCGAGGGAGCCAAGGGG
 GGTCTGAAACTACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCCTACTTGCGAAGTTTCGTGCCCGAG
 GATTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCAGCCGCCAAGGCCGAG

CTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCGATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAGAAA
 TCCCGCCAAGAATTCTTGCTGAAAAAGGGCCGCGGGTCTACCTCGACCCCCAGACCGGT
 GAGGAGCTCAACCCCGCTTCCCCAGGATGCCCGAGGAAACAAGAAGCTGAAAGTGG
 AGCTGCCGCCGTGGAGGATTTGGAGGAAGACTGGGAGAACAGCAGTCAGGCAGAGGAG
 ATGGAGGAAGACTGGGACAGCACTCAGGCAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGA
 GGAAGACGAGGAGGAGGCAGAGGAGGAGGTGGAAGAAGCAGCCGCCAGACCGTCC
 TCCTCGGCGGGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGGTCCGGGTCCC
 GCTCGGCCCCACAGTAGATGGGACGAGACCGGGCGATTCCCGAACCCACCACCCAGACC
 GGTAAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCTGGCGGGGGCACA AAAAACGCCATCGTCTC
 CTGCTTGCAAGGCTGCGGGGGCAACATCTCCTTACCCGGCGCTACCTGCTCTTCCACCGC
 GGGTGAACCTCCCCGCAACATCTTGCACTTACTACCGTACCTCCACAGCCCTACTACT
 TCCAAGAAGAGGCAGCAGCAGCAGaAAAAGACCAGAAAACCAGCTAGAAAAATCCACAGC
 GGCGGCAGCGGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGAACGAGCCGGCGCAGACCCGGGAGC
 TGAGGAACCGGATCTTCCACCCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAGTCGGGGGCAGGAGC
 AGGAACTGAAAGTCAAGAACCGTCTCTGCGCTCGCTCACCCGCAGTTGTCTGTATCACA
 GAGCGAAGACCAACTCAGCGCACTCGAGGACGCCGAGGCTCTTCAACAAGTACTG
 CGCGTCACTCTTAAAGAGTAGCCCGCGCCCGCCAGTCGCAGAAAAAGGCGGGAATTAC
 GTCACCTGTGCCCTTCGCCCTAGCCGCCTCCACCCAGCACCGCCATGAGCAAAGAGATTCC
 CACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGGGCTGGCCGCGGGCGCCGCCAGGA
 CTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCCCGCGATGATCTCACGGGTGAATGA
 CATCCGCGCCACCGAAACCAGATACTCTAGAACAGTCAGCGCTCACCGCCACGCCCGC
 CAATCACCTCAATCCCGTAATTGGCCCCGCGCCCTGGTGTACCAGGAAATTTCCAGCCCC
 ACGACCGTACTACTTCCGCGAGACGCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTC
 CAGCTGGCGGGCGGGCCACCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTG
 GTGATCCGGGGCAGAGGCACACAGCTCAACGACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTG
 CGACCTGACGAGTCTTCCAACTCGCCGATCGGGGAGATCTTCTTACCGCTCGTCAGG
 CGGTCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGGCGGCATCGGCACTCTCA
 GTTCGTGGAGGAGTTCACCTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGTCCCCGCGCC
 TACCCGGACGAGTTCATCCCGAACTTTGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCTACGAT
 TGATTAATTAATCAACTAACCCCTTACCCCTTACCCTCCAGTAAAAATAAAGATTA AAAA
 TGATTGAATTGATCAATAAAGAATCACTTACTTGAAATCTGAAACCAGGTCTCTGTCCATG
 TTTTCTGTGACGAGCACTTCACTCCCTCTTCCCAACTCTGGTACTGCAGGCCCGGGGG
 CTGCAAACTTCTCCACACTGTAAGGGGATGTCAAATTTCTCTGTCCTCAATCTTCAAT
 TTTATCTTCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGCGGGTGGATGATGGCTTCGACCCCGTGT
 ACCCTACGATGCAGACAACGCACCGACTGTGCCCTTCATCAACCCCTCCCTTCGTCTTTC
 AGATGGATTCCAAGAAAAGCCCCGGGGTGTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTCAC
 CACCAAGAAATGGGGCTGTACCCCTCAAGCTGGGGGAGGGGGTGGACCTCGACGACTCGG
 GAAAACTCATCTCAAAAAATGCCACCAAGGCCACTGCCCTCTCAGTATTTCCAACGGCA
 CCATTTCCCTTAACATGGCTGCCCTTTTACAACAACAATGGAACGTTAAGTCTCAATGT
 TTCTACACCATTAGCAGTATTTCCCACTTTTAAACTTTAGGTATCAGTCTTGAAACGGTC
 TTCAAACCTTCTAATAAGTTGCTGACTGTACAGTTAACTCATCCTCTTACATTCAGCTCAAT
 AGCATCACAGTAAAAACAGACAAAGGACTCTATATTAATTCTAGTGGAACAGAGGGCTT
 GAGGCTAACATAAGCCTAAAAAGAGGACTGATTTTGATGGTAATGCTATTGCAACATAC
 CTTGGAAGTGGTTAGACTATGGATCCTATGATAGCGATGGGAAAAACAAGACCCATCATC
 ACCAAAAATGGAGCAGGTTTGAATTTTGATGCTAATAATGCCATGGCTGTGAAGCTAGGC
 ACAGTTTAAAGTTTACTCTGCCGGTGCCTAACAGCTGGAAACAAAGAGGATGACAAG
 CTAACACTTTGGACTACACCTGACCCAAGCCCTAATTGTCAATTACTTTCAGACAGAGATG
 CCAAAATTTACCCTATGTCTTACAAAATGCGGTAGTCAAATACTAGGCACTGTTGCAGTAGC
 TGCTGTTACTGTAGGTTACGACTAAATCCAATTAATGACACAGTAAAAAGCGCCATAGT
 ATTCCTTAGATTTGACTCTGACGGTGTGCTCATGTCAAACCTCATCAATGGTAGGTGATTAC
 TGGAACCTTAGGGAAGGACAGACCACCCAAAGTGTGGCCTATACAAATGCTGTGGGATTC
 ATGCCCAATCTAGGTGCATATCTAAAACCCAAAGCAAAAACACCAAAAAATAGTATAGTA
 AGTCAGGTATATTTAAATGGAGAACTACTATGCCAATGACACTGACAATAACTTTCAAT
 GGCCTGATGAAAAAGACACAACACCTGTGAGCACTTACTCCATGACTTTTACATGGCAG
 TGGACTGGAGACTATAAGGACAAGAATATTACCTTTGCTACCAACTCCTTTACTTTCTCCT
 ACATGGCCCAAGAATAAACCTGCATGCCAACCCATTGTTCCACCACTATGGAAAACCT
 CTGAAGCAGaAAAAATAAAGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTACAGAAATTCG

AGTAGTTATTTTCCCTCCTCCCTCCCAACTCATGGAATACACCACCCTCTCCCCACGCACA
GCCTTAAACATCTGAATGCCATTGGTAATGGACATGGTTTTGGTCTCCACATTCCACACAG
TTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAAACCTCCGGGCACTCCTGCA
TCTGCACCTCAAAGTTCAGTAGCTGAGGGCTGTCTCGGTGGTCGGGATCACAGTTATCTG
GAAGAAGAGCGGTGAGAGTCATAATCCGCGAACCGGGATCGGGCGGTTGTGGCGCATCAG
GCCCCGCAGCAGTCGCTGTCTGCGCCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAAGGGGTCTGGGTCC
AGGGACTCCCTGCGCATGATGCCGATGGCCCTGAGCATCAGTCGCCTGGTGGCGGGGGG
CAGCAGCGGATGCGGATCTCACTCAGGTCCGAGCAGTACGTGCAGCACAGCACTACCAAG
TTGTTCAACAGTCCATAGTTCAACGTGCTCCAGCCAAAACCTCATCTGTGGAACATATGCTGC
CCACATGTCCATCGTACCAGATCCTGATGTAATCAGGTGGCGCCCCCTCCAGAACACACT
GCCCCATGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGCAGGTTACCACCTCCCGGTACCACATCACC
CGCTGGTTGAACATGCAGCCCTGGATAATCCTGCGGAACCAGATGGCCAGCACCCGCCCCG
CCCGCCATGCAGCGCAGGGACCCCGGGTCTGGCAATGGCAGTGGAGCACCCACCGCTCA
CGGCCGTGGATTAACCTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCACACGCTC
ATGCATGTCTTACAGCACTCTCAGTTCTCGGGGTTCAGGACCATGTCCCAGGGCACGGGG
AACTCTTGACAGGACAGTGAACCCGGCAGAACAGGGCAGCCCTCGCACACAACCTTACATTG
TGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCGGATGATCCTCCACCAGAGAAGCGGGG
GTCTCGGTCTCCTCACAGCGAGGTAAGGGGGCCGGCGGTTGGTACGGATGATGGCGGGAT
GACGCTAATCGTGTCTCGGATCGTGTGATGATGGAGCTGTTTCTGACATTTTCGTACTTCA
CGAAGCAGAACCTGGTACGGGCACTGCACACCGCTCGCCGGCGACGGTCTCGGGCGTTCG
AGCGCTCGGTGTTGAAGTTATAGAACAGCCACTCCCTCAGAGCGTGCAGTATCTCCTGAG
CCTCTTGGGTGATGAAAATCCCATCCGCTCTGATGGCTCTGATCACATCGGCCACGGTGGA
ATGGCCAGACCCAGCCAGATGATGCAATTTGTTGGGTTTCGGTGACGGAGGGAGAGGG
AAGAACAGGAAGAACCATGATTAACCTTATTCCAAACGGTCTCGGAGCACTTCAAATGC
AGGTCCCGGAGGTGGCACCTCTCGCCCCACTGTGTTGGTGGAAAATAACAGCCAGGTCA
AAGGTGACACGGTCTCGAGATGTTCCACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCACGCGCACA
TCCAGAAAACAAGAGGACAGCGAAAGCGGGAGCGTTTTCTAATTCCTCAATCATATTA
CACTCCTGCACCAATCCCAGATAATTTCAATTTTCCAGCCTGAATGATTTCGTATTAGTTC
CTGAGGTAATCCAAGCCAGCCATGATAAAAAAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCACCGCAT
TCTTAAGCACACCCTCATAATTCGAAGAGATTCTGCTCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTAA
CAATGGGAATATCAAAATCTCTGCCGCGATCCCTAAGCTCCTCCCTCAACAATAACTGTAT
GTAATCTTTCATATCATCTCCGAAATTTTAGCCATAGGGCCGCCAGGAATAAGAGCAGG
GCAAGCCACATTACAGATAAAGCGAAGTCCCTCCCAAGTGCAGCATTGCCAAATGTAAGATT
GAAATAAGCATGCTGGCTAGACCTGTGATATCTTCCAGATAACTGGACAGAAAATCAGG
CAAGCAATTTTAAAGAAAATCAACAAAAGAAAGTCCGTCAGGTGCAGGTTTAGAGCCTC
AGGAACAACGATGGAATAAGTGCAAGGAGTGCCTCCAGCATGGTTAGTGTTTTTTGGTG
ATCTGTAGAACAAAAATAAACATGCAATATTAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGG
GTAATCACTCTTCCAGCACAGGACAGGCTACGGGGTCTCCGGCGCGACCCCTCGTAGAA
GCTGTGCCATGATTGAAAAGCATCACCGAGAGACCTTCCCGGTGGCCGGCATGGATGAT
TCGAGAAGAAGCATACACTCCGGGAACATTGGCATCCGTGAGTGAAAAAaGCGACCTAT
AAAGCCTCGGGGCACTACAATGCTCAATCTCAATTCCAGCAAAGCCACCCATGCGGATG
GAGCACAATAATGGCAGGTGCGTAAAAAATGTAATTACTCCCTCCTGCACAGGCAGCAA
AGCCCCGCTCCCTCCAGAAACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGCAG
GCAGGCGCAAGAGTCAAGAAAAGGCTGAGCTTAACCTGACTGCCCGCTCCTGTGCTCA
ATATATAGCCCTAACCTACACTGACGTAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAAATG
ACACACAGCCCCAGCACACGCCCCAGAAACCGGTGACACACTCAAAAAAATACGTGCGCTT
CCTCAAACGCCAAACCGGCTCAATTTCCGGGTTCCACGCTACGTCACCGCTCAGCGACT
TTCAAATTCGCTCGACCGTTAAAAACGTCACCTCGCCCCGCCCTAACGGTCCGCTTCTCT
CGGCAATCACTTCTCCTTCCCAATTCAAACGCCTCATTTGCATATTAACGCGCACA
AAAAGTTTGAGGTATATATTTGAATGATG

SEC ID N° 39 (AdHu5 E4Orf6/7)

MTTSGVPFGMTLRPTRSRLSRRTYPYSRDRLPPFETETRAILEDHPLLPECNTLTMHNAWTSPP
PVKQPQVGGQVPAVQQLSDMNLSELPGEFINITDERLARQETVWNITPKNMSVTHDMMLFKA
SRGERTVYSVCWEGGRLNTRVL

SEO ID N° 40 (AdHu5 E4Orf6)

MTTSGVPFGMTLRPTRSRLSRRTYPYSRDRLPPFETETRAILEDHPLLPECNTLTMHNVSYVRG
LPCSVGFTLIQEWVVPWDMVLTREELVILRCKMHVCLCCANIDIMTSMMIHGYESWALHCHC
SSPGLQCIAGGQVLASWFRMVVDGAMFNQRFIYREVVNYNMPKEVMFMSSVFMGRHLI
YLRLWYDGHVGSVVPAMSFYGSALHCGILNNIVLCCSYCADLSEIRVRCCARRTRRLMLRA
VRIIAEETTAMLYSCRTERRRQQFIRALLQHHRPILMHDYDSTPM

5

SEC ID N° 41 (AdHu5 E4Orf4)

MVLPALPAPPVCD SQNECVGLGVAYS AVVDVIRAAHEGVYIEPEARGLDALREWIYYN
YYTERSKRRDRRRRSVCHARTWFCFRKYDYVRRSIWHDTTNTISVVSASHVQ

SEC ID N° 42 (Mycobacterium tuberculosis proteína Aq85A – Secuencia de ácido nucléico)

ATGGACGCCATGAAGAGGGGCTGTGCTGCGTGCTGCTGCTGTGTGGCGCCGTGTTCTGTG
TCCCCAGCCAGGAAATCCACGCCCGGTTTCAGACGGGGCAGCATGCAGCTGGTGGACAGA
GTCAGAGGCGCCGTGACCGGCATGAGCAGACGGCTGGTCTGGGAGCTGTCCGAGCCGCT
CTGGTGTCTGGA CTGTTGGGAGCCGTGGGCGGAACAGCTACAGCCGGCGCTTTCAGCAGA
CCCGGCCCTGCCCGTGGAAATCTGCAAGTCCCCAGCCCCAGCATGGGCCGGGACATCAAG
GTGCAGTTCCAGTCTGGCGGAGCCAACAGCCCTGCTGTACCTGCTGGACGGCCTGAGA
GCCCAGGACGACTTCAGCGGCTGGGACATCAACACCCCGCCTTCGAGTGGTACGACCAG
AGCGGCCTGTCTGTGGTCATGCCTGTGGGCGGCCAGAGCAGCTTCTACAGCGACTGGTAT
CAGCCCGCTGTGGCAAGGCCGGCTGCCAGACCTACAAGTGGGAGACATTCCTGACCAGC
GAGCTGCCCGGCTGGCTGCAGGCCAACAGACACGTGAAGCCCACCGGCTCTGCCGTGCTG
GGCCTGTCTATGGCTGCCAGCTCTGCCCTGACCCTGGCCATCTACCACCCCGAGCAGTTC
GTGTACGCTGGCGCCATGTCTGGCCTGCTGGATCCTTCTCAGGCCATGGGACCCACCCCTG
ATCGGACTGGCTATGGGAGATGCCGGCGGATAACAAGGCCAGCGACATGTGGGGCCCTAA
AGAGGACCCCGCCTGGCAGAGAAACGACCCCTGCTGAACGTGGGCAAGCTGATCGCCA
ACAACACCAGAGTGTGGGTGTACTGCGGCAACGGCAAGCTGAGCGACCTGGGCGGCAAC
AACCTGCCCGCCAAGTTCCTGGAAGGCTTCGTGCGGACCAGCAACATCAAGTTCAGGAC
GCCTACAACGCTGGCGGCGGACACAACGGCGTGTTCGACTTCCCGACAGCGGCACCCAC
AGCTGGGAGTATTGGGAGCCAGCTGAATGCCATGAAGCCCGACCTGCAGAGAGGCAG
CATCCCTAATCCTCTGCTGGGCCTGGACTGA

SEC ID N° 43 (Mycobacterium tuberculosis proteína Aq85A – Secuencia de aminoácido)

MDAMKRG LCCVLLLCGAVFVSPSQEI HARFRRGSMQLVDRVRGAVTGMSRRLVVGAVGAA
LVSLVGVAVGGTATAGAFSRPGLPVEYLQVPSPSMGRDIKVFQSGGANS PALYLLDGLRAQ
DDFSGWDINTPAFEWYDQSGLSVVMVPGQSSFYSDWYQPACGKAGCQTYK WETFLTSELP
GWLQANRHVKPTGSAVVGLSMAASSALTLAIYHPQQFVYAGAMSGLLDPSQAMGPTLIGLA
MGDAGGYKASDMWGPKEP AWQRNDPLLNVGKLIANNTRVWVYCGNGKLSDLGGNNLPA
KFLEGFVRTSNIKFQDAYNAGGGHNGVDFPDSGTHSWEYWGAQLNAMKPD LQRGSIPNPLL
GLD.

5

SEC ID N° 44 (péptido sintético correspondiente a los conocidos epítomos inmunodominantes de células T CD8+ H-2^d restringido en Aq85A - p11)

WYDQSGLSV

SEC ID N° 45 (péptido sintético correspondiente a los conocidos epítomos inmunodominantes de células T CD4+ H-2^d restringido en Aq85A - p15)

10

TFLTSELP GWLQANRHVKPT

SEC ID N° 46 (nucleoproteína (NP) y proteína de matriz 1 (M1) del virus de influenza A -Secuencia de ácido nucleico)

ATGGCCAGCCAGGGCACCAAGCGGAGCTACGAGCAGATGGAAACCGACGGCGACCGGCA
 GAACGCCACCGAGATCCGGGGCCAGCGTGGGCAAGATGATCGACGGCATCGGCCGGTTCTA
 CATCCAGATGTGCACCGAGCTGAACTGTCCGACTACGAGGGCCGGCTGATCCAGAACAG
 CCTGACCATCGAGAAGATGGTGCTGTCCGCCTTCGACGAGCGGCGGAACAGATACCTGGA
 AGAGCACCCAGCGCCGGCAAGGACCCCAAGAAAACCGGGCGGACCCATCTACCGGGGGG
 TGGACGGCAAGTGGATGCGGGAGCTGGTGCTGTACGACAAAAGAGGAAATCCGGCGGATC
 TGGCGGCAGGCAACAACGGCGAGGACGCCACAGCCGGCCTGACCCACATGATGATCTG
 GCACAGCAACCTGAACGACACCACCTACCAGCGGACCAGGGCCCTCGTGCGGACCGGCAT
 GGACCCCGGATGTGCAGCCTGATGCAGGGCAGCACACTGCCAGAAGAAGCGGAGCTG
 CCGGAGCCCGGTGAAGGGCATCGGCACCATGGTGATGGAACCTGATCCGGATGGTGAAGC
 GGGGCATCAACGACCGGAATTTTGGAGGGGCGAGAACGGCAGAAAGACTAGAAGCGCC
 TACGAGCGGATGTGCAACATCCTGAAGGGCAAGTTCCAGACAGCCGCCAGCGGGCATG
 GTGGACCAGGTCCGGGAGAGCCGGAACCCCGGCAACGCCGAGATCGAGGACCTGATCTTC
 CTGGCCCGGTCCGCCCTGATCCTGCGGGGACGCTGGCCACAAGAGCTGCCTGCCCGCC
 TGCGTGTACGGCCCTGCCGTGAGCAGCGGCTACGACTTCGAGAAAGAGGGCTACAGCCTG
 GTCGGCATCGACCCCTTCAAGCTGCTGCAGAACAGCCAGGTGTACAGCCTGATCCGGCCC
 AACGAGAACCCCGCCACAAGTCCCAGCTGGTCTGGATGGCTGCCACAGCGCCGCTTC
 GAGGATCTGCGGCTGCTGTCTTCATCCGGGGCACCAAGGTGTCCCCAGGGGCAAGCTG
 TCCACCAGAGGCGTGCAGATCGCCAGCAACGAGAACATGGACAACATGGGCAGCAGCAC
 CCTGGAAGTGCAGGAGCGGCTACTGGGCCATCCGGACCCGGTCCGGCGGCAACACCAACCA
 GCAGCGGGCCAGCGCCGACAGATCAGCGTGCAGCCACCTTCTCCGTGCAGCGGAACCT
 GCCCTTCGAGAAGAGCACCGTGTGATGGCCGCTTACCCGGCAACACCGAGGGCCGGACAG
 CGCATGCGGGCCGAGATTATCCGGATGATGGAAGGGCGCAAGCCCGAGGAAGTGAGCT
 TCCGGGCGAGGGCGGTTCGAGCTGTCGATGAGAAAGGCCACCAACCCCATCGTGCCCA
 GCTTCGAGATGAGCAACGAGGGCAGCTACTTCTTCGGCGACAACGCCGAGGAATACGACA
 ATGGCGGGGACCAGGGCGGGAATGAGCCTGCTGACCGAGGTGGAGACCTACGTGCTGT
 CCATCGTGCTAGCGGCCCTTGAAGGCCGAGATCGCCAGCGGCTGGAAGATGTGTTTCG
 CCGGCAAGAACAACCGACCTGGAAGCCCTGATGGAATGGCTGAAAACCCGGCCATCCTGA
 GCCCCGTGACCAAGGGCATCCTGGGCTTCGTGTTACCCCTGACCGTGCCAGCGAGCGGG
 GCCTGCAGCGGCGGAGATTCTGTCAGAACGCCCTGAACGGCAACGGCGACCCCAACAAC
 ATGGATAAGGCCGTGAAGCTGTACCGGAAGCTGAAGCGGGAGATCACCTTCCACGGCGCC
 AAAGAGATCGCCCTGAGCTACAGCGCCGGAGCCCTGGCCAGCTGCATGGGCCGTGATCTAC
 AACCGGATGGGCGCCGTGACCACCGAGGTGGCCCTTCGGCCTGGTCTGCGCCACCTGCGAG
 CAGATCGCCGACAGCCAGCACAGATCCCACCGCAGATGGTGGCCACAACCAACCCCTG
 ATCAAGCACGAGAACCGGATGGTGCTGGCTAGCACCAACCGCCAAGGCCATGGAACAGAT
 GGCGGCGAGCAGCGAGCAGGCCCGCAAGCCATGGAATCGCCAGCCAGGCCAGACAGA
 TGGTGCAGGCCATGCGGACCGTGGGCACCCACCCAGCAGCTCCACCGCCTGCGGGACG
 ACCTGCTGAAAACCTGCAGACCTACCAGAAAACGGATGGGGGTGCAGATGCAGCGGTTCA
 AGTGA

SEC ID N° 47 (nucleoproteína (NP) y proteína de matriz 1 (M1) del virus de influenza A – Secuencia de aminoácidos)

MASQGTKRSYEQMETDGDQRNATEIRASVKGKIDGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLIQNSLTI
 EKMVLSAFDERRNRYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVDGKWMRELVLYDKEIRRIWRQAN

NGEDATAGLTHMMIWHSNLNDTTYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQGSTLPRRSGAAGA AVK
 GIGTMVMELIRMVKGINDRNFWRGENGRKTRSA YERM CNILK GK FQ TAAQRAMVDQVRES
 RNPNGAEIEDLIFLARSALILRGSVAHK SCLPACVYGP AVSSGYDFEKEGYSLVGIDPFKLLQNS
 QVYSLIRPNENPAHKS QLVWMA CHSAAFEDLRLLSFIRGTKVSPRGK LSTRGVQIASNENMDN
 MGSSTLELRSGYWAIRTRSGGNTNQQRASAGQISVQPTFSVQRNLPFEKSTVMAAFTGNTEGR
 TSDMRAEIIIRMMEGAKPEEV SFRGRGVFELSDEKATNP IVP SFEMSNEGSYFFGDNAEEYDNG
 GPGGGMSLLTEVETYVLSIVPSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEALMEWLKTRPILSPLTKG
 ILGFVFTLTVPSERGLQRRRFVQNALNGNDPNNDKAVKLYRKLKREITFHGAKEIALSYSA
 GALASCMGLIYNRMGAVTTEVAFLVCATCEQIADSQHRSHRQMVATTNPLIKHENRMVLAS
 TTAKAMEQMAGSSEQA AEAMEIASARQMVQAMRTVGT HPSSTGLRDDLLENLQTYQKR
 MGVMQRFK.

5

SEC ID N° 48 (epítipo inmunodominante de células T CD8+ H-2^d restringido en NP)

TYQRTRALV

SEC ID N° 49 (Secuencia enlazadora)

IPNPLLGLD

10

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Isis Innovation Limited

<120> Vector

5 <130> P50631WO/JAV

<150> GB1108879.6

10 <151> 25-05-2011

<160> 49

<170> BiSSAP 1.0

15 <210> 1

<211> 36711

<212> ADN

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

20 <220>

<221> fuente

<222> 1..36711

<223> /mol_tipo="ADN" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

25 <400> 1

ccatcatcaa taatatacct caaacTTTT gtgcgcgTta atatgcaaT gaggcgTttg	60
aatttgggaa gggaggaagg tgattggccg agagaagggc gaccgTtagg ggcggggcga	120
gtgacgtTtt gatgacgtga ccgcgaggag gagccagTtt gcaagTtctc gtgggaaaag	180
tgacgtcaaa cgaggTgtgg tttgaacacg gaaatactca atTTTcccgc gctctctgac	240
aggaaatgag gtgtTtctag gcggatgcaa gtgaaaacgg gccatTtctg cgcgaaaact	300
gaatgaggaa gtgaaaatct gagtaattc gcgtTtatga cagggaggag tatttgccga	360
gggccgagta gactTtgacc gattacgtgg gggTtctgat taccgtgtt tTcacctaaa	420
TTTccgcgta cggtgtcaaa gtccggTgtt tTtacctagg tgtcagctga tccagggT	480
atTTaaacct gcgctctcca gtcaagaggc cactctTgag tgccagcgag aagagTtttc	540
tcttccgcgc cgcgagTcag atctacactt tgaaagatga ggcacctgag agacctgccc	600
gatgagaaaa tcatcatcgc ttccgggaac gagattctgg aactggtggT aatgccatg	660
atgggcgacg accctccgga gccccccacc ccattTgagg caccttctgct acacgattTg	720
tatgatctgg aggtggatgt gcccgaggac gaccccaacg agggaggcggT aatgattta	780
TTtagcgatg ccgcgctgct agctgccgag gaggcttca gccctagctc agacagcgac	840
tcttactgct atacccttag acccggcaga ggtgagaaaa agatccccga gcttaaaggT	900
gaagagatgg actTgcgctg ctatgaggaa tgcttgcccc cgagcgatga tgaggacgag	960
caggcgatcc agaacgcagc gagccagggg atgcaagccg ccagcgagag tttTgcgctg	1020
gactgcccgc ctctgcccgg acacggctgt aagtctTgtg aatttcatcg cttgaatact	1080
ggagataaag ctgtgttatg tgcactTtgc tatatgagag cttacaacca ttgtgtttac	1140
agtaagtgtg attaagttga actTtagagg gaggcagaga gcagggtgac tggcgatga	1200
ctggtttatt tatgtatata tgttctttat ataggtcccc tctctgacgc agatgatgag	1260

ES 2 659 183 T3

acccccacta cagagtccac ttcgtcacc ccagaaattg gcacatctcc acctgagaat 1320
 attgttagac cagttcctgt tagagccact gggaggagag cagctgtgga atgtttggat 1380
 gacttgctac aggctgggga tgaacctttg gacttgtgta cccggaaacg ccccaggcac 1440
 taagtgccac acatgtgtgt ttacttgagg tgatgtcagt atttataggg tgtggagtgc 1500
 aataaaaaat gtgttgactt taagtgcgtg gtttatgact caggggtggg gactgtgggt 1560
 atataagcag gtgcagacct gtgtggttag ctcagagcgg catggagatt tggacgatct 1620
 tggaagatct tcacaagact agacagctgc tagagaacgc ctcgaacgga gtctctcacc 1680
 tgtggagatt ctgcttcggt ggcgacctag ctaagctagt ctatagggcc aaacaggatt 1740
 atagcgaaca atttgaggtt attttgagag agtgtccggg tctttttgac gctcttaatt 1800
 tgggtcatca gactcacttt aaccagagga ttgtaagagc ctttgatttt actactcccg 1860
 gcagatccac tgccgcagta gcctttttt cttttcttct tgacaaatgg agtcaagaaa 1920
 cccatttcag cagggattac cagctggatt tcttagcagt agctttgtgg agaacatgga 1980
 aatcccagcg cctgaatgca atctcaggct acttgccggt acagccacta gacactctga 2040
 agatcctgaa tctccaggag agtcccaggg cacgccaacg tcgccggcag cagcagcggc 2100
 agcaggagga ggatcaagaa gagaaccgga gagccggcct ggaccctccg gcggaggagg 2160
 agtagctgac ctgtttcctg aactgcgccg ggtgctgact aggtcttcga gtggtcggga 2220
 gagggggatt aagcgggaga ggcatgatga gactaatcac agaactgaac tgactgtggg 2280
 tctgatgagc cgcaagcgtc cagaaacagt gtggtggcat gaggtgcagt cgactggcac 2340
 agatgagggt tcagtgatgc atgagagggt tccctagaa caagtcaaga cttgttggtt 2400
 agagcctgag gatgattggg aggtagccat caggaattat gccaaactgg ctctgaggcc 2460
 agacaagaag tacaagatta ctaagctgat aaatatcaga aatgcctgct acatctcagg 2520
 gaatggggct gaagtggaga tctgtcttca ggaagggtg gctttcagat gctgcatgat 2580
 gaatatgtac ccgggagtgg tgggcatgga tggggtcacc tttatgaaca tgaggttcag 2640
 gggagatggg tataatggca cggcttttat ggccaatacc aagctgacag ttcattggctg 2700
 ctccttcttt gggtttaata acacctgcat tgaggcctgg ggtcaggttg gtgtgagggg 2760
 ctgtagtttt tcagccaact ggatgggggt cgtgggcagg accaagagta tgctgtccgt 2820
 gaagaaatgc ttgttcgaga ggtgccacct gggggtgatg agcgagggcg aagccagaat 2880
 ccgccactgc gcctctaccg agacgggctg ttttgtgctg tgcaagggca atgctaagat 2940
 caagcataat atgatctgtg gagcctcgga cgagcgggc taccagatgc tgacctgcgc 3000
 cgggtgggaac agccatatgc tggccaccgt gcatgtggcc tcccatgccc gcaagccctg 3060
 gcccagattc gagcacaatg tcatgaccag gtgcaatatg catctggggg cccgccgagg 3120
 catgttcagt ccctatcagt gcaacctgaa ttatgtgaag gtgctgctgg agcccgatgc 3180
 catgtccaga gtgagcctga cgggggtgtt tgacatgaat gtggaggtgt ggaagattct 3240
 gagatatgat gaatccaaga ccagggtccg agcctgcgag tgcggagggg agcatgccag 3300

ES 2 659 183 T3

gttccagccc gtgtgtgtgg aggtgacgga ggacctgca cccgatcatt tgggtttgtc 3360
ctgcaccggg acggagttcg gttccagcgg ggaagaatct gactagagtg agtagtgttc 3420
tggggcggg gaggacctgc atgagggcca gaatgactga aatctgtgct tttctgtgtg 3480
ttgcagcatc atgagcggaa gcggctcctt tgagggaggg gtattcagcc cttatctgac 3540
ggggcgtctc cctcctggg cgggagtgcg tcagaatgtg atgggatcca cggtgacgg 3600
ccggcccgtg cagcccgcga actcttcaac cctgacctat gcaaccctga gctcttcgtc 3660
ggtgacgca gctgccggc cagctgtctg atccgccgc agcggcgtgc gcggaatggc 3720
catgggcgcc ggctactacg gactctggg ggccaactcg agttccacca ataatcccgc 3780
cagcctgaac gaggagaagc tgctgtgct gatggcccag ctgaggcct tgaccacgag 3840
cctgggcgag ctgaccacg aggtggctca gctgcaggag cagacgcggg ccgcggttgc 3900
cacggtgaaa tccaaataaa aaatgaatca ataaataaac ggagacggtt gttgatttta 3960
acacagatc tgaatcttta tttgattttt cgcgcgcggg aggccctgga ccaccggtct 4020
cgatcattga gcaccggtg gatcttttcc aggaccggg agaggtggg ttggatggtg 4080
aggtacatgg gcatgagccc gtcccggggg tggaggtagc tccattgagc ggctcgtgc 4140
tcgggggtg tgttgtaaat caccagtc tagcaggggc gcagggcgtg gtgttgaca 4200
atatctttga ggaggagact gatggccacg ggcagccctt tgggttaggt gttacaaat 4260
ctgttgagct gggagggatg catgcggggg gagatgaggt gcacttggc ctggatcttg 4320
agattggcga tgttaccgcc cagatcccgc ctggggttca tgttgtgagc gaccaccagc 4380
acggtgtatc cgggtgactt ggggaattta tcatgcaact tgggaaggaa ggcgtgaaag 4440
aatttgcgca cgcccttggt tccgccagg ttttccatgc actcatccat gatgatggca 4500
atgggcccggt gggcggcggc ctgggcaaag acgtttcggg ggtcggacac atcatagttg 4560
tggctctggg tgaggtcatc ataggccatt ttaatgaatt tggggcggag ggtgccggac 4620
tgggggacaa aggtaccctc gatcccgggg gcgtagtcc cctcacagat ctgcatctcc 4680
caggctttga gctcagaggg ggggatcatg tccacctgag gggcgataaa gaacacggtt 4740
tccggggcgg gggagatgag ctgggcccga agcaagtcc ggagcagctg ggacttgccg 4800
cagccgggtg ggcgtaaat gacccgatg accggctgca ggtggtagtt gagggagaga 4860
cagctgccgt cctcccggag gaggggggac acctcgttca tcatctcgcg cacgtgcatg 4920
ttctcgcgca ccagttccgc caggaggcgc tctccccca gagataggag ctctggagc 4980
gaggcgaagt ttttcagcgg cttgagtccg tcggccatgg gcattttgga gagggctctgt 5040
tgcaagagtt ccaagcggtc ccagagctcg gtgatgtgct ctacggcatc tcgatccagc 5100
agacctctc gtttcgcggg ttgggacgac tgcgggagta gggcaccaga cgatgggcgt 5160
ccagcgcagc cagggtcggg tccttcagg gccgcagcgt ccgcgtcagg gtggtctccg 5220
tcacggtgaa ggggtgcgcg ccgggctggg cgcttgcgag ggtgcgcttc aggtcatcc 5280
ggctggtcga aaaccgctcc cgatcggcgc cctgcgcgtc ggccaggtag caattgacca 5340

ES 2 659 183 T3

tgagttcgta gttgagcgcc tcggccgcgt ggcctttggc gcggagctta cctttggaag	5400
tctgcccgca ggcgggacag aggagggact tgagggcgta gagcttgggg gcgaggaaga	5460
cggaatcggg ggcgtaggcg tccgcgccgc agtgggcgca gacggtctcg cactccacga	5520
gccaggtgag gtcgggctgg tcggggtcaa aaaccagttt cccgccgttc tttttgatgc	5580
gtttcttacc tttggtctcc atgagctcgt gtccccgctg ggtgacaaag aggctgtccg	5640
tgtccccgta gaccgacttt atgggccggg cctcagcggt tgtgccgcgg tcctcctcgt	5700
agaggaaccc cgcccactcc gagacgaaag cccgggtcca ggccagcacg aaggaggcca	5760
cgtgggacgg gtagcggctg ttgtccacca gcggtccac tttttccagg gtatgcaaac	5820
acatgtcccc ctgctccaca tccaggaagg tgattggctt gtaagtgtag gccacgtgac	5880
cgggggtccc ggcggggggg gtataaaagg gggcgggcc ctgctcgtcc tcaactgtctt	5940
ccggtcgtct gtccaggagc gccagctgtt ggggtaggta ttccctctcg aaggcgggca	6000
tgacctcggc actcaggttg tcagtttcta gaaacgagga ggatttgata ttgacggtgc	6060
cagcggagat gcctttcaag agcccctcgt ccatctggtc agaaaagacg atttttttgt	6120
tgtcagcctt ggtggcgaag gagccgtaga gggcgttggg aaggagcttg gcgatggagc	6180
gcatggtctg gtttttttcc ttgtcggcgc gctccttggc cgcgatgttg agctgcacgt	6240
actcgcgcgc cacgcacttc cattcgggga agacggtggt catctcgtcg ggcacgattc	6300
tgacctgcca acctcgatta tgcaggggtga tgaggttccac actggtggcc acctcgccgc	6360
gcaggggctc gttggtccag cagagggcgc cgcccttgcg cgagcagaag gggggcagag	6420
ggtccagcat gacctcgtcg ggggggtcgg catcgatggt gaagatgccg ggcaggagat	6480
cggggtcgaa gtagctgatg gaagtggcca gatcgtccag ggaagcttgc cattcgcgca	6540
cggccagcgc gcgctcgtag ggactgaggg gcgtgcccc gggcatgggg tgggtgagcg	6600
cggaggcgta catgcccgag atgtcgtaga cgtagagggg ctccctcgagg atgccgatgt	6660
aggtggggta gcagcgcgcc ccgcggatgc tggcgcgcac gtagtcatac agctcgtcgc	6720
agggcgcgag gagccccggg cccaggttgg tgcgactggg cttttcggcg cggtagacga	6780
tctggcgaaa gatggcatgc gagttggagg agatggtggg cctttggaag atgttgaagt	6840
gggcgtgggg gaggccgacc gagtcgcgga tgaagtgggc gtaggagtct tgcagtttgg	6900
cgacgagctc ggcggtgacg aggacgtcca gagcgcagta gtcgagggtc tcctggatga	6960
tgtcatactt gagctggccc tttgttttcc acagctcgcg gttgagaagg aactcttcgc	7020
ggtccttcca gtactcttcg agggggaacc cgtcctgatc tgcacggtaa gagcctagca	7080
tgtagaactg gttgacggcc ttgtaggcgc agcagccctt ctccacgggg agggcgtagg	7140
cctgggcggc cttgcgcagg gaggtgtgctg tgagggcgaa ggtgtccctg accatgacct	7200
tgaggaactg gtgcttgaaa tcgatatcgt cgcagcccc ctgctcccag agctggaagt	7260
ccgtgcgctt cttgtaggcg gggttgggca aagcgaaggt aacatcgttg aaaaggatct	7320
tgcccgcgcg gggcataaag ttgcgagtga tgcggaaggt ctggggcacc tcggccccgt	7380

ES 2 659 183 T3

tgttgatgac ctgggcgcg agcacgatct cgtcgaacc gttgatgtg tggcccacga	7440
tgtagagttc cacgaatcgc gggcggccct tgacgtggg cagcttcttg agctcctcgt	7500
aggtgagctc gtcggggtcg ctgagaccgt gctgctcgag cgcccagtcg gcgagatggg	7560
ggttggcgcg gaggaaggaa gtccagagat ccacggccag ggcggtttgc agacggtccc	7620
ggtaactgacg gaactgctgc ccgacggcca ttttttcggg ggtgacgcag tagaagggtgc	7680
gggggtcccc gtgccagcgg tcccatttga gctggagggc gagatcgagg gcgagctcga	7740
cgaggcggtc gtcccctgag agtttcatga ccagcatgaa ggggacgagc tgcttgccga	7800
aggaccccat ccaggtgtag gtttccacat cgtaggtgag gaagagcctt tcggtgcbag	7860
gatgcbagcc gatggggaag aactggatct cctgccacca attggaggaa tggctgttga	7920
tgtgatggaa gtagaaatgc cgacggcgcg ccgaacactc gtgcttgtgt ttatacaagc	7980
ggccacagtg ctcgcaacgc tgacgggat gcacgtgctg cacgagctgt acctgagttc	8040
ctttgacgag gaatttcagt gggaaagtga gtcgtggcgc ctgcatctcg tgctgtacta	8100
cgctgtggtg gtcggcctgg cctcttctg cctcgatggt ggtcatgctg acgagcccgc	8160
gctgggagca ggtccagacc tcggcgcgag cgggtcggag agcgaggacg agggcgcgca	8220
ggccggagct gtccagggtc ctgagacgct gcggagtcag gtcagtgggc agcggcggcg	8280
cgcggtgac ttgcaggagt ttttccaggg cgcgcgggag gtccagatgg tacttgatct	8340
ccaccgcgcc gttggtggcg acgtcgatgg cttgcagggt cccgtgcccc tggggtgtga	8400
ccaccgtccc ccgtttctt ttgggaggct ggggcgacgg gggcgggtcc tcttccatgg	8460
ttagaagcgg cggcgaggac gcgcgccggg cggcagaggc ggctcggggc ccggaggcag	8520
gggcggcagg ggcacgtcgg cgcgcgcgc gggtaggttc tggtaactcg cccggagaag	8580
actggcgtga gcgacgacgc gacggttgac gtcctggatc tgacgcctct gggatgaaggc	8640
cacgggaccc gtgagtttga acctgaaaga gagttcgaca gaatcaatct cggtatcgtt	8700
gacgcggccc tgccgcagga tctcttgac gtcgcccag ttgtcctggt aggcgatctc	8760
ggtcatgaac tgctcgatct cctcctcctg aaggctctcc cgaccggcgc gctccacggt	8820
ggccgcgagg tcgttgagga tgccggccat gagctgcgag aaggcgttca tgccgcctc	8880
gttccagacg cggctgtaga ccacgacgcc ctcgggatcg cgggcgcgca tgaccacctg	8940
ggcgagggtg agctccacgt ggcgcgtgaa gaccgcgtag ttgcagaggc gctggtagag	9000
gtagttgagc gtggtggcga tgtgctcgtg gacgaagaaa tacatgatcc agcggcggag	9060
cggcatctcg ctgacgtcgc ccagcgcctc caagcgttcc atggcctcgt aaaagtccac	9120
ggcgaagttg aaaaactggg agttgcgcgc cgagacggtc aactcctcct ccagaagacg	9180
gatgagctcg gcgatggtg gcgcacctc gcgctcgaag gccccggga gttcctccac	9240
ttcctcctct tcttctcct cactaacat ctcttctact tctcctcag gcggtggtgg	9300
tggcggggga gggggcctgc gtcgccggcg gcgcacgggc agacggtcga tgaagcctc	9360
gatggtctcg ccgcgccggc gtcgatggt ctcggtgacg gcgcgccct cctcgcgggg	9420

ES 2 659 183 T3

ccgcagcgtg aagacgccgc cgcgcatctc caggtggccg ggggggtccc cgttgggcag 9480
 ggagagggcg ctgacgatgc atcttatcaa ttgccccgta gggactccgc gcaaggacct 9540
 gagcgtctcg agatccacgg gatctgaaaa ccggtgaacg aaggcttcga gccagtcgca 9600
 gtcgcaaggt aggctgagca cggtttcttc tgccgggtca tgttggggag cggggcgggc 9660
 gatgctgctg gtgatgaagt tgaaataggc ggttctgaga cggcggatgg tggcgaggag 9720
 caccaggtct ttgggcccg cttgctggat gcgcagacgg tcggccatgc cccaggcgtg 9780
 gtcctgacac ctggccaggt cctttagta gtcctgcatg agccgctcca cgggcacctc 9840
 ctctcgcgc gcgcggccgt gcatgcgcgt gagcccgaag ccgcgctggg gctggacgag 9900
 cgccaggtcg gcgacgacgc gctcggcgag gatggcctgc tggatctggg tgagggtggt 9960
 ctggaagtcg tcaaagtcga cgaagcggtg gtaggctccg gtgtgatgg tgtaggagca 10020
 gttggccatg acggaccagt tgacggctcg gtggcccgga cgcacgagct cgtggtactt 10080
 gaggcgcgag taggcgcgcg tgctgaagat gtagtcgttg caggtgcgca ccaggtactg 10140
 gtagccgatg aggaagtgcg gcggcggctg gcggtagagc ggccatcgtc cggtggcggg 10200
 ggcgccgggc gcgaggtcct cgagcatggt gcggtggtag ccgtagatgt acctggacat 10260
 ccaggtgatg ccggcggcgg tggtggaggc gcgcgggaac tcgcggacgc ggttccagat 10320
 gttgcgcagc ggcaggaagt agttcatggt gggcacggtc tggcccgtga ggcgcgcgca 10380
 gtcgtggatg ctctatacgg gcaaaaacga aagcggtcag cggctcgact ccgtggcctg 10440
 gaggctaagc gaacggggtg ggctgcgcgt gtaccccggg tcgaatctcg aatcaggctg 10500
 gagccgcagc taactggtg ctggcactcc cgtctcgacc caagcctgca ccaaccctcc 10560
 aggatacggg ggcgggtcgt tttgcaactt tttttggagg cgggaaatga aactagtaag 10620
 cgcggaaaag gcccgaccgc gatggctcgc tgccgtagtc tgagaagaa tcgccaggtt 10680
 tgcgttgccg tgtgccccgg ttcgagggcg gccggattcc gcggctaacg agggcgtggc 10740
 tgccccgctg tttccaagac cccatagcca gccgacttct ccagttacgg agcgagcccc 10800
 tcttttgttt tgtttgttt tgccagatgc atcccgtact gcggcagatg cgccccacc 10860
 acctccacc gcaacaacag ccccctctc cacagccggc gcttctgcc ccgccccagc 10920
 agcagcagca acttccagcc acgaccgccg cggccgccgt gagcggggct ggacagactt 10980
 ctcagtatga tcacctggcc ttggaagagg gcgaggggct ggcgcgcctg ggggcgtcgt 11040
 cgccggagcg gcaccgcgc gtgcagatga aaagggacgc tcgcgaggcc tacgtgccca 11100
 agcagaacct gttcagagac aggagcggcg aggagcccga ggagatgcgc gcggcccggg 11160
 tccacgcggg gcgggagctg cggcgcggcc tggaccgaaa gagggtgctg agggacgagg 11220
 atttcgaggc ggacgagctg acggggatca gccccgcgcg cgcgcacgtg gccgcggcca 11280
 acctggtcac ggcgtacgag cagaccgtga aggaggagag caacttcaa aaatccttca 11340
 acaaccacgt gcgcaccctg atcgcgcgcg agggagtgac cctgggcctg atgcacctgt 11400
 gggacctgct ggaggccatc gtgcagaacc ccaccagcaa gccgctgacg gcgcagctgt 11460

ES 2 659 183 T3

tcctggtggt gcagcatagt cgggacaacg aggcgttcag ggaggcgcctg ctgaatatca	11520
ccgagcccga gggccgctgg ctcttgacc tggatgaacat tctgcagagc atcgtggtgc	11580
aggagcgcgg gctgcccctg tccgagaagc tggcggccat caacttctcg gtgctgagtc	11640
tgggcaagta ctacgctagg aagatctaca agaccccgta cgtgcccata gacaaggagg	11700
tgaagatcga cgggttttac atgcgcatga ccctgaaagt gctgaccctg agcgacgatc	11760
tgggggtgta ccgcaacgac aggatgcacc gcgcggtgag cgccagcagg cggcgcgagc	11820
tgagcgacca ggagctgatg cacagcctgc agcggggcct gaccggggcc gggaccgagg	11880
gggagagcta ctttgacatg ggcgaggacc tgcactggca gccagccgc cgggccttgg	11940
aggcggcagg cgggtccccc tacatagaag aggtggacga tgaggtgagc gaggagggcg	12000
agtacctgga agactgatgg cgcgaccgta tttttgctag atgcaacaac agccacctcc	12060
tgatcccgcg atgcgggcgg cgctgcagag ccagccgtcc ggcattaact cctcggacga	12120
ttggacccag gccatgcaac gcatcatggc gctgacgacc cgcaaccccg aagcctttag	12180
acagcagccc caggccaacc ggctctcggc catcctggag gccgtggtgc cctcgcgctc	12240
caaccccacg cacgagaagc tcctggccat cgtgaacgcg ctggtggaga acaaggccat	12300
ccgcggcgac gaggccggcc tgggtgtaca cgcgctgctg gaggcgcgtg cccgctacaa	12360
cagcaccaac gtgcagacca acctggaccg catggtgacc gacgtgcgcg aggccgtggc	12420
ccagcgcgag cggttccacc gcgagtcaa cctgggatcc atggtggcgc tgaacgcctt	12480
cctcagcacc cagcccgcc aactgcccgc gggccaggag gactacacca acttcatcag	12540
cgccctgcgc ctgatggtga ccgagggtcc ccagagcgag gtgtaccagt ccgggcccga	12600
ctacttcttc cagaccagtc gccagggtct gcagaccgtg aacctgagcc aggcgttcaa	12660
gaacttgacg ggcctgtggg gcgtgcaggc cccggctcggg gaccgcgcga cgggtgacgag	12720
cctgctgacg ccgaactcgc gcctgctgct gctgctggtg gcccccttca cggacagcgg	12780
cagcatcaac cgcaactcgt acctgggcta cctgattaac ctgtaccgcg aggccatcgg	12840
ccaggcgcac gtggacgagc agacctacca ggagatcacc cacgtgagcc gcgccctggg	12900
ccaggacgac cggggcaatc tggagccac cctgaacttt ttgctgacca accggtcgcg	12960
gaagatcccg ccccagtaca cgctcagcgc cgaggaggag cgcacccctg gatacgtgca	13020
gcagagcgtg ggccctgtcc tgatgcagga gggggccacc cccagcgcg cgctcgacat	13080
gaccgcgcgc aacatggagc ccagcatgta cgccagcaac cgcccgttca tcaataaact	13140
gatggactac ttgcatcggg cggccgccat gaactctgac tatttcacca acgccatcct	13200
gaatccccac tggctcccgc gcgccgggtt ctacacgggc gactacgaca tgcccgaccc	13260
caatgacggg ttctctgtgg acgatgtgga cagcagcgtg ttctccccc gaccgggtgc	13320
taacgagcgc cccttgtgga agaaggaagg cagcgaccga cgcccgtcct cggcgcgtgc	13380
cggccgcgag ggtgctgccg cggcgggtcc cgaggccgcc agtcccttcc cgagcttgcc	13440
cttctcgtg aacagtattc gcagcagcga gctgggcagg atcacgcgcc cgcgcttgc	13500

ES 2 659 183 T3

gggcgaggag gagtacttga atgactcgct gttgagacct gagcgggaga agaacttccc 13560
 caataacggg atagagagcc tgggtggacaa gatgagccgc tggaaagacgt atgcgcagga 13620
 gcacagggac gatccgtcgc agggggccac gagccggggc agcgcgccc gtaaaccgag 13680
 gtggcacgac aggcagcggg gactgatgtg ggacgatgag gattccgccc acgacagcag 13740
 cgtgttgagc ttgggtggga gtggaacct gttcgtcac ctgcgcccc gcatcgggag 13800
 catgatgtaa gagaaaccga aaataaatga tactaccaaa ggccatggcg accagcgtgc 13860
 gttcgtttct tctctgttgt tgtatctagt atgatgaggc gtgcgtacct ggagggtcct 13920
 cctccctcgt acgagagcgt gatgcagcag gcgatggcg cggcggcggc gatgcagccc 13980
 ccgctggagg ctcttacgt gccccgcgg tacctggcg ctacggaggg gcggaacagc 14040
 attcgttact cggagctggc accctgttac gataccacc ggtgtacct ggtggacaac 14100
 aagtcggcgg acatcgcctc gctgaactac cagaacgacc acagcaactt cctgaccacc 14160
 gtggtgcaga acaatgactt caccaccag gaggccagca cccagaccat caactttgac 14220
 gagcgtcgc ggtggggcgg tcagctgaaa accatcatgc acaccaacat gcccaacgtg 14280
 aacgagtta tgtacagcaa caagttcaag gcgcgggtga tggctcccc caagaccccc 14340
 aacggggtga cagtgcagca tggtagtcag gatattctgg agtatgaat ggtggagttt 14400
 gagctgccc aaggcaactt ctggtgacc atgaccatcg acctgatgaa caacgccatc 14460
 atcgacaatt acttggcggg ggggcggcag aacggggtcc tggagagcga tatcggcgtg 14520
 aagttcgaca ctaggaactt caggctgggc tgggacccc tgaccgagct ggtcatgccc 14580
 ggggtgtaca ccaacgaggc cttcaccacc gatattgtct tgcctgccc ctgcgggggtg 14640
 gacttcaccg agagccgcct cagcaacctg ctgggcattc gcaagaggca gcccttcag 14700
 gagggcttcc agatcatgta cgaggatctg gaggggggca acatccccgc gctcctggat 14760
 gtcgagcct atgagaaaag caaggaggag agcgcgccc cggcgactgc agctgtagcc 14820
 accgcctcta ccgaggtcag gggcgataat tttgccagcc ctgcagcagt ggcagcggcc 14880
 gaggcggctg aaaccgaaag taagatagtc attcagccg tggagaagga tagcaaggac 14940
 aggagctaca acgtgctgcc ggacaagata aacaccgctt accgcagctg gtacctggcc 15000
 tacaactatg gcgaccccga gaagggcgtg cgctcctgga cgctgctcac cacctcggac 15060
 gtcacctgag gcgtggagca agtctactgg tcgctgccc acatgatgca agaccggctc 15120
 acctccgct ccacgcgtca agttagcaac taccgggtg tgggcgccc gctcctgccc 15180
 gtctactcca agagcttctt caacgagcag gccgtctact cgcagcagct gcgcgccttc 15240
 acctcgtca cgcagctctt caaccgctt cccgagaacc agatcctcgt ccgcccgcc 15300
 gcgcccacca ttaccaccgt cagtgaaaac gttcctgctc tcacagatca cgggacctg 15360
 ccgctgcgca gcagtaccg gggagtccag cgcgtgaccg ttactgacgc cagacgccgc 15420
 acctgcccct acgtctacaa ggccctggg atagtcgcgc cgcgcgtcct ctcgagccgc 15480
 accttctaaa aaatgtccat tctcatctcg cccagtaata acaccggtt gggcctgccc 15540

ES 2 659 183 T3

gcgcccagca agatgtacgg aggcgctcgc caacgctcca cgcaacaccc cgtgcgcgtg 15600
 cgcgggcact tccgcgctcc ctggggcgcc ctcaagggcc gcgtgcggtc gcgcaccacc 15660
 gtcgacgacg tgatcgacca ggtggtggcc gacgcgcgca actacacccc cgccgccgcy 15720
 cccgtctcca ccgtggacgc cgtcatcgac agcgtggtgg ccgacgcgcy ccggtacgcc 15780
 cgcgccaaga gccggcggyg gcgcatcgcc cggcggcacc ggagcacccc cgccatgcgc 15840
 gcggcgcyg ccttgctcgc cagggccagg cgcacgggac gcagggccat gctcagggcy 15900
 gccagacgcy cggcttcagg cgccagcgcc ggcaggaccc ggagacgcgc ggccacggcy 15960
 gcggcagcgy ccacgcccag catgtcccgc ccgcygcgag ggaacgtgta ctgggtgcgc 16020
 gacgccgcca ccggtgtcgc cgtgcccgty cgcacccgcc cccctcgcac ttgaagatgt 16080
 tcacttcgcy atgttgatgt gtcccagcgy cgaggaggat gtccaagcgc aaattcaagg 16140
 aagagatgct ccaggctacg gcgcctgaga tctacggccc cgcggtggtg aaggaggaaa 16200
 gaaagccccg caaatcaag cgggtcaaaa aggacaaaaa ggaagaagat gacgatctgy 16260
 tggagtttgt gcgcgagttc gcccccggy ggcygcgtca gtggcgcygy cggaaagtgc 16320
 acccgytgyt gagaccggyt accaccgtgy tcttcacgcc cggcygagcgc tccgcygcy 16380
 cttccaagcy ctctacgac gaggtgtacg gggacgagga catcctcgyt caggcygcy 16440
 agcgcctggy cagattgtct tacggaagc gcagccgccc cgcctgaag gaagaggygy 16500
 tgtccatccc gctggaccac ggcaaccca cgcgagcct caagccgtyt accctgcagc 16560
 aggtgctgcy gagcgcagcy ccgcgccgyy ggttcaagcy cgagggcgag gatctgtacc 16620
 ccaccatgca gctgatggtg cccaagcgc agaagctgga agacgtgctg gagaccatga 16680
 aggtggacc cggcgtgcyt cccgaggtca aggtgcygcy catcaagcag gtggccccgy 16740
 gcctgggcyt gcagaccgty gacatcaaga tccccagga gcccatggaa acgcagaccg 16800
 agcccatgat caagccagc accagacca tggaggtgca gacggatccc tggatgccat 16860
 cggctcctag ccgaagacc cggcgaagt acggcgygyt cagcctgctg atgccaact 16920
 acgcygctga tcttccatc atccccagc cgggctaccy cggcagcgc ttctaccgy 16980
 gtcatacaac cagccgcyt cgaagacca ccaccgcyt ccgcygcyt cgcacagcy 17040
 ctgcatctac ccctgcyt ctggtgcyga gagtgtaccy ccgcygcyt gcgcctctga 17100
 ccctaccgyt cgcgcyt caccgagca tcgccattta aactttcgyt tgctttgcyt 17160
 atggccctca catgcyt ccgcytccc attacgggct accgaggaag aaaaccgcyt 17220
 cgtagaaggyt tggcgygyy cgggatgcyt cgcaccacc atcggcygyt gcgcgcyt 17280
 agcaagcgyt tgggggyy cttcctgccc gcgctgatcc ccatcatcgc cgcgcyt 17340
 gggcgatcc ccgcytgc ttcgtygyt gtgagcyt ctcagcyt ctgagacact 17400
 tggaaaacat ctgtaataa accaatggac tctgagcctc ctggtcctgt gatgtgttt 17460
 cgtagacaga tggagacat caatttctc tccctgctc cgcgacaggy cagcygcyt 17520
 ttcaggyt cctgagcyt catcggcacc agccaactga acggggcyt cttcaattgy 17580

ES 2 659 183 T3

agcagtctct ggagcgggct taagaatttc ggggccacgc ttaaaccta tggcagcaag 17640
 gcgtggaaca gcaccacagg gcaggcgctg agggataagc tgaaagagca gaacttccag 17700
 cagaaggtgg tcgatgggct cgcctcgggc atcaacgggg tggtagacct ggccaaccag 17760
 gccgtgcagc ggccagatcaa cagccgcctg gacccgggtc cggccgccgg ctccgtggag 17820
 atgccgcagg tggaggagga gctgcctccc ctggacaagc ggggcgagaa gcgaccccgc 17880
 cccgacgcgg aggagacgct gctgacgcac acggacgagc cgccccgta cgaggaggcg 17940
 gtgaaactgg gtctgcccac cacgcggccc atcgcgcccc tggccaccgg ggtgctgaaa 18000
 cccgaaagta ataagcccgc gaccctggac ttgcctctc ccgcttcccg cccctctaca 18060
 gtggctaagc ccctgccgcc ggtggccgtg gccgcgcgc gacccggggg ctccgccgcg 18120
 cctcatgcga actggcagag cactctgaac agcatcgtgg gtctgggagt gcagagtgtg 18180
 aagcgcgcc gctgctatta aacctaccgt agcgcctaac ttgcttctgt gtgtgtgtat 18240
 gtattatgtc gccgctgtcc gccagaagga ggagtgaaga ggcgcgtcgc cgagttgcaa 18300
 gatggccacc ccatcgatgc tgccccagtg ggcgtacatg cacatcgccg gacaggacgc 18360
 ttcggagtac ctgagtccgg gtctggtgca gttcgcgccg gccacagaca cctacttcag 18420
 tctggggaac aagtttagga accccacggt ggcgcccacg cacgatgtga ccaccgaccg 18480
 cagccagcgg ctgacgctgc gcttcgtgcc cgtggaccgc gaggacaaca cctactcgta 18540
 caaagtgcgc tacacgctgg ccgtgggcga caaccgcgtg ctggacatgg ccagcaccta 18600
 ctttgacatc cgcggcgtgc tggatcgggg ccctagcttc aaaccctact ccggcaccgc 18660
 ctacaacagc ctggctccca agggagcgcc caattccagc cagtgggagc aaaaaaggc 18720
 aggcaatggt gacactatgg aaacacacac atttgggtgt gccccaatgg gcggtgagaa 18780
 tattacaatc gacggattac aaattggaac tgacgctaca gctgatcagg ataaaccaat 18840
 ttatgctgac aaaacattcc agcctgaacc tcaagtagga gaagaaaatt ggcaagaaac 18900
 tgaaagcttt tatggcggtg gggctcttaa aaaagacaca agcatgaaac cttgctatgg 18960
 ctccatgct agaccacca atgtaaaggg aggtcaagct aaacttaaag ttggagctga 19020
 tggagttcct accaaagaat ttgacataga cctggctttc ttgatactc ccggtggcac 19080
 agtgaatgga caagatgagt ataaagcaga cattgtcatg tataccgaaa acacgtatct 19140
 ggaaactcca gacacgcatg tggatataca accaggcaag gatgatgcaa gttctgaaat 19200
 taacctggtt cagcagttca tgcccaatag acccaactat attgggttca gagacaactt 19260
 tattgggctc atgtattaca acagtactgg caatatgggg gtgctggctg gtcaggcctc 19320
 acagctgaat gctgtggtcg acttgcaaga cagaacacc gagctgtcat accagctctt 19380
 gcttgactct ttgggtgaca gaacccggtg tttcagtatg tggaatcagg cggtggacag 19440
 ttatgatcct gatgtgcgca ttattgaaaa ccatgggtgt gaagacgaac ttccaacta 19500
 ttgcttccc ctggatgggt ctggcactaa tgccgcttac caaggtgtga aagtaaaaaa 19560
 tggaacgat ggtgatgtt agagcgaatg ggaaaatgat gatactgtcg cagctcgaaa 19620

ES 2 659 183 T3

tcaattatgc aagggcaaca tttttgccat ggaaattaac ctccaagcca acctgtggag	19680
aagtttcctc tactcgaacg tggccctgta cctgcccgac tcttacaagt acacgccagc	19740
caacatcacc ctgcccacca acaccaacac ttatgattac atgaacggga gagtggtgcc	19800
tcctcgtctg gtggacgcct acatcaacat cggggcgcgc tggtcgctgg accccatgga	19860
caacgtcaat cccttcaacc accaccgcaa cgcgggcctg cgctaccgct ccatgctcct	19920
gggcaacggg cgctacgtgc ccttccacat ccagggtccc cagaaatttt tcgccatcaa	19980
gagcctcctg ctccctgccg ggtcctacac ctacgagtg aacttccgca aggacgtcaa	20040
catgatcctg cagagctccc tcggcaacga cctgcgcacg gacggggcct ccatctcctt	20100
caccagcacc aacctctacg ccaccttctt ccccatggcg cacaacacgg cctccacgct	20160
cgaggccatg ctgcgcaacg acaccaacga ccagtcctc aacgactacc tctcggcggc	20220
caacatgctc taccatcacc cggccaacgc caccaacgtg cccatctcca tcccctcgcg	20280
caactgggcc gccttccgcg gctggctcct cacgcgcctc aagaccaagg agacgcctc	20340
gctgggctcc gggttcgacc cctacttctg ctactcgggc tccatcccct acctcgacgg	20400
caccttctac ctcaaccaca ccttcaagaa ggtctccatc accttcgact cctccgtag	20460
ctggcccggc aacgaccggc tcctgacgcc caacgagttc gaaatcaagc gcaccgtcga	20520
cggcgaggga tacaacgtgg ccagtgcaa catgaccaag gactgggtcc tggccagat	20580
gctggcccac tacaacatcg gctaccaggg cttctacgtg cccgagggct acaaggaccg	20640
catgtactcc ttcttccgca acttccagcc catgagccgc cagggtggtg acgaggtaa	20700
ctacaaggac taccaggccg tcaccctggc ctaccagcac aacaactcgg gcttcgtagc	20760
ctacctcgcg cccacatgc gccagggcca gccctacccc gccaaactacc cgtaccgcct	20820
catcggcaag agcgcctca ccagcgtcac ccagaaaaag ttctctcgcg acagggtcat	20880
gtggcgcacc cccttctcca gcaacttcat gtccatgggc gcgctaccg acctcgcca	20940
gaacatgctc tatgccaaact ccgcccacgc gctagacatg aatttcgaag tcgaccccat	21000
ggatgagtcc acccttctct atgttgctt cgaagtcttc gacgtcgtcc gagtgcacca	21060
gccccaccgc ggcgtcatcg aggccgtcta cctgcgcacc cccttctcgg ccggtaacgc	21120
caccacctaa attgctactt gcatgatggc tgagcccaca ggctccggcg agcaggagct	21180
cagggccatc atccgcgacc tgggctgcgg gccctacttc ctgggcacct tcgataagcg	21240
cttcccggga ttcattggccc cgcacaagct ggccctgcgc atcgtcaaca cggccggccg	21300
cgagaccggg ggcgagcact ggctggcctt cgcctggaac ccgcgctcga acacctgta	21360
cctcttcgac cccttcgggt tctcggacga gcgcctcaag cagatctacc agttcgagta	21420
cgagggcctg ctgcgccgta gcgccctggc caccgaggac cgctgcgtca ccctggaaaa	21480
gtccaccag accgtgcagg gtccgcgctc ggccgcctgc gggctcttct gctgcatgtt	21540
cctgcacgcc ttcgtgact ggcccgaccg ccccatggac aagaacccca ccatgaactt	21600
gctgacgggg gtgcccacg gcatgtcca gtcgccccag gtggaaccca ccctgcgccg	21660

ES 2 659 183 T3

caaccaggag gcgctctacc gcttcctcaa ctcccactcc gcctactttc gctcccaccg 21720
cgcgcgcatc gagaaggcca ccgccttcga ccgcatgaac aatcaagaca tgtaaaccgt 21780
gtgtgtatgt ttaaaatadc ttttaataaa cagcacttta atgttacaca tgcactgag 21840
atgattttat ttagaaaatc gaaagggttc tgccgggtct cggcatggcc cgcgggcagg 21900
gacacgttgc ggaactggta cttggccagc cacttgaact cggggatcag cagtttgggc 21960
agcgggggtg cggggaagga gtcggccac agcttccgcg tcagctgcag ggcgcccagc 22020
aggtcgggag cggagatcct gaaatcgag ttgggacccg cgttctgcgc gcgagagttg 22080
cggtagacgg ggttgagca ctggaacacc atcagggccg ggtgcttcac gctcgcagc 22140
accgccggt cggtagtct ctccacgctc aggtcctcgg cgttggccat cccgaagggg 22200
gtcatcttgc aggtctgct tcccatggtg ggcacgcacc cgggcttgtg gttgcaatc 22260
cagtgcaggg ggatcagcat catctgggcc tggctggcgt tcacccccg gtacatggcc 22320
ttcatgaaag cctccaatg cctgaacgcc tgctgggctc tggctccctc ggtgaagaag 22380
acccgcagc acttgctaga gaactgggtg gtggcacagc cggcatcgtg cagcagcag 22440
cgcgcgctgt tgttggccag ctgcaccacg ctgcgcccc agcggttctg ggtgatctt 22500
gccccgctg ggttctcct cagcgcgcgc tgcccgttct cgtcgcacc atccatctc 22560
atcatgtgct ctttctggat catggtggtc ccgtgcaggc accgcagttt gccctcggcc 22620
tcggtgcacc cgtgcagcca cagcgcgcac ccggtgcact cccagttctt gtgggcgatc 22680
tgggaatgc cgtgcacgaa cccttgagc aagcggccca tcatggtcgt cagggtctt 22740
ttgctagtga aggtcaacgg gatgccgagc tgctcctcgt tgatgtacag gtggcagatg 22800
cggcggtaga cctcgcctg ctcgggcatc agttggaagt tggctttcag gtcggtctcc 22860
acgcggtagc ggtccatcag catagtcagc atttccatgc ctttctcca ggcgagacg 22920
atgggcaggc tcatagggtt cttaccatc atcttagcac tagcagccgc gccaggggg 22980
tcgctctcat ccagggtctc aaagctccgc ttgccgtcct tctcgggtgat ccgcaccggg 23040
gggtagctga agcccacggc cgcagctcc tcctcggcct gtctttcgtc ctgctgtcc 23100
tggctgagct cctgcatgac cacatgctt gtcttgcggg gtttcttctt gggcggcagt 23160
ggcggcggag atgcttgtgg cgagggggag cgcgagttct cgtcaccac tactatctct 23220
tcctcttctt ggtccgagc cagcggcgg taggtatgtc tcttcggggg cagaggcggg 23280
ggcgacgggc tctcgcgcc gcgacttggc ggatggctgg cagagcccct tccgcgttcg 23340
ggggtgcgct cccggcggcg ctctgactga ctctcctcgc gccggccat tgtgttctcc 23400
tagggaggaa caacaagcat ggagactcag ccacgccaa cctcgcctc tgccccacc 23460
gccggcgacg agaagcagca gcagcagaat gaaagctaa ccgccccgc gccagcccc 23520
gcctccgacg cagccgcggt cccagacatg caagagatgg aggaatccat cgagattgac 23580
ctgggctatg tgacgccgc ggagcatgag gaggagctgg cagtgcgctt tcaatcgtca 23640
agccaggaag ataaagaaca gccagagcag gaagcagaga acgagcagag tcaggctggg 23700

ES 2 659 183 T3

ctcgagcatg gcgactacct ccacctgagc ggggaggagg acgcgctcat caagcatctg	23760
gccccgcagg ccaccatcgt caaggacgcg ctgctcgacc gcaccgaggt gcccctcagc	23820
gtggaggagc tcagccgcgc ctacgagctc aacctcttct cgccgcgcgt gcccccaag	23880
cgccagccca acggcacctg cgagcccaac ccccgctca acttctaccc ggtcttcgcg	23940
gtgcccgagg ccctggccac ctaccacatc tttttcaaga accaaaagat ccccgctctc	24000
tgccgcgcca accgcaccg cgccgacgcc ctcttcaacc tgggtcccgg cgccgccta	24060
cctgatatcg cctccttggg agaggttccc aagatcttcg agggctctggg cagcgcgag	24120
actcgggccg cgaacgctct gcaaggagaa ggaggaggag agcatgagca ccacagcgcc	24180
ctggtcgagt tggaaaggca caacgcgcgg ctggcgggtc tcaaacgcac ggtcgagctg	24240
acccatttcg cctaccggc tctgaacctg cccccgaaag tcatgagcgc ggtcatggac	24300
cagggtctca tcaagcgcgc gtcgcccac tccgaggacg agggcatgca agactccgag	24360
gagggcaagc ccgtggtcag cgacgagcag ctggcccggg ggctgggtcc taatgctacc	24420
cctcaaagtt tggaaagcgc gcgcaagctc atgatggccg tggctctggt gaccgtggag	24480
ctggagtgcc tgcgcccgtt cttcgccgac gcggagacc tgcgcaaggt cgaggagaac	24540
ctgcaactacc tcttcaggca cgggttcgtg cgccaggcct gcaagatctc caacgtggag	24600
ctgaccaacc tggctctcta catgggcac ttgacagaga accgcctggg gcagaacgtg	24660
ctgcacacca ccctgcgcgg ggaggcccgc cgcgactaca tccgcgactg cgtctacctc	24720
tacctctgcc acacctggca gacgggcatg ggcgtgtggc agcagtgctt ggaggagcag	24780
aacctgaaag agctctgcaa gctcctgcaa aagaacctca agggctctgtg gaccgggttc	24840
gacgagcgga ccaccgcctc ggacctggcc gacctcatct tccccgagcg cctcaggtg	24900
acgctgcgca acggcctgcc cgactttatg agccaaagca tgttgcaaaa ctttcgctct	24960
ttcatcctcg aacgctccgg aatcctgccc gccacctgct ccgcgctgcc ctcggacttc	25020
gtgccgctga ctttccgca gtgcccccg ccgctgtgga gccactgcta cctgctgcgc	25080
ctggccaact acctggccta ccaactcggac gtgatcgagg acgtcagcgg cgagggcctg	25140
ctcgagtgcc actgcccgtg caacctctgc acgcccacc gctcccctggc ctgcaacccc	25200
cagctgctga gcgagaccca gatcatcggc accttcgagt tgcaagggcc cagcgagggc	25260
gagggagcca aggggggtct gaaactcacc ccggggctgt ggacctcggc ctacttgcg	25320
aagttcgtgc ccgaggatta ccatcccttc gagatcaggt tctacgagga ccaatcccag	25380
ccgccaagc ccgagctgtc ggctcgcgtc atcaccagg gggcgatcct ggccaattg	25440
caagccatcc agaaatcccg ccaagaattc ttgctgaaaa agggccgcgg ggtctacctc	25500
gacccccaga ccggtgagga gctcaacccc ggcttcccc aggatgcccc gaggaacaa	25560
gaagctgaaa gtggagctgc cgcccgtgga ggatttgag gaagactggg agaacagcag	25620
tcaggcagag gagatggagg aagactggga cagcactcag gcagaggagg acagcctgca	25680
agacagtctg gaggaagacg agggaggagg agaggaggag gtggaagaag cagccgccc	25740

ES 2 659 183 T3

cagaccgtcg tcctcggcgg gggagaaagc aagcagcacg gataccatct ccgctccggg 25800
 tcgggggtccc gctcggcccc acagtagatg ggacgagacc gggcgattcc cgaacccccac 25860
 caccagacc ggtaagaagg agcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc acaaaaacgc 25920
 catcgtctcc tgcttgacag cctgcggggg caacatctcc ttcacccggc gctacctgct 25980
 cttccaccgc ggggtgaact tccccgcaa catcttgcat tactaccgtc acctccacag 26040
 cccctactac ttccaagaag aggcagcagc agcagaaaaa gaccagaaaa ccagctagaa 26100
 aatccacagc ggcggcagcg gcaggtggac tgaggatcgc ggcgaacgag ccggcgcaga 26160
 cccgggagct gaggaaccgg atctttccca cctctatgc catcttcag cagagtcggg 26220
 ggcaggagca ggaactgaaa gtcaagaacc gttctctgcg ctgctcacc cgcagttgct 26280
 tgtatcacia gagcgaagac caacttcagc gcactctcga ggacgccgag gctctcttca 26340
 acaagtactg cgcgctcact cttaaagagt agcccgcgcc cgcccagtcg cagaaaaagg 26400
 cgggaattac gtcacctgtg ccttcgccc tagccgctc caccagcac cgccatgagc 26460
 aaagagattc ccacgcctta catgtggagc taccagcccc agatgggcct ggccgccggc 26520
 gccgcccagg actactccac ccgcatgaat tggctcagcg ccgggcccgc gatgatctca 26580
 cgggtgaatg acatccgcgc ccaccgaaac cagatactcc tagaacagtc agcgtcacc 26640
 gccacgcccc gcaatcacct caatccgctg aattggcccc ccgcccctgg gtaccaggaa 26700
 attccccagc ccacgaccgt actacttccg cgagacgccc aggccgaagt ccagctgact 26760
 aactcaggtg tccagctggc gggcggcgcc acctgtgtc gtcaccgccc cgctcagggg 26820
 ataaagcggc tggatgatcc gggcagaggc acacagctca acgacgaggt ggtgagctct 26880
 tcgctgggct tgcgacctga cggagtcttc caactcgccg gatcggggag atcttccttc 26940
 acgcctcgtc aggcggctct gactttggag agttcgtctt cgcagccccg ctcgggcggc 27000
 atcggcactc tccagttcgt ggaggagttc actccctcgg tctacttcaa ccccttctcc 27060
 ggctccccgc gccactaccg ggacgagttc atcccgaact ttgacgccat cagcgagtcg 27120
 gtggacggct acgattgaat gtcccatggt ggcgcgctg acctagctcg gcttcgacac 27180
 ctggaccact gccgcccgtt tcgctgcttc gctcgggacc tcgccgagtt cacctacttt 27240
 gagctgcccc agggagcatcc tcagggcccc gccacggag tgccggtcgt cgtcgaaggg 27300
 ggcctagact cccacctgct tcggatcttc agccagcgcg cgatcctggt cgagcgccaa 27360
 cagggcaaca cctcctgac cctctactgc atctcgcacc accccggcct gcatgaaagt 27420
 ctttgttgtc tgctgtgtac tgagtataat aaaagctgag atcagcgact actccggact 27480
 caactgtggt gtttctgcat ccataatcg gtctctgacc ttcaccggga acgagaccga 27540
 gctccaggtc cagtgtaacg cccacaagaa gtacctcacc tggtgttacc agggctcccc 27600
 gatcggcgtt gtttaaccact gcgacgacga cggagtcctg ctgaacggcc ccgccaacct 27660
 tactttttcc acccgcagaa gcaagctact gctcttccga ccttctctcc ccggcaccta 27720
 tcagtgatc tcgggaccct gccatcacac cttccacctg atcccgaata ccacctcttc 27780

ES 2 659 183 T3

cccagcaccg ctccccacta acaaccaaac taaccaccac caacgctacc gacgcgacct 27840
 cgtttctgaa tctaatacca cccacaccgg aggtgagctc cgaggtcgca aaccctctgg 27900
 gatttattac ggcccctggg aggtggtggg gttaatagct ttaggcttag tggcgggtgg 27960
 gcttttggtc ctctgctacc tatacctccc ttgcttttcc tacttagtggtg tgctttgttg 28020
 ctggtttaag aaatggggaa gatcaccta gtgtgcggtg tgctggtgac ggtggtgctt 28080
 tcgattctgg gagggggaag cgcggctgta gtgacggaga agaaggccga tccctgcttg 28140
 actttcaacc ccgataaatg ccggctgagt tttcagcccg atggcaatcg gtgcgcgggtg 28200
 ttgatcaagt gcggatggga atgcgagagc gtgttggtcc agtataaaaa caagacctgg 28260
 aacaatactc tcgctccac atggcagccc ggggaccccg agtggtacac cgtctctgtc 28320
 cctggtgctg acggtcctc cgcacgggtg aacaacactt tcatttttga gcacatgtgc 28380
 gagaccgcca tgttcatgag caagcagtac ggtatgtggc cccacgtaa agagaatattc 28440
 gtggtcttct ccatacctta cagcgcgtgc acggtgctaa tcaccgcgat cgtgtgcctg 28500
 agcattcaca tgctcatcgc tattcgcctc agaataatg ccgagaaaga gaaacagcca 28560
 taacacactt ttcacatacc ttttccagac catggcctct gttacaatcc ttatttattt 28620
 tttgggactt gtgggcacta gcagcacttt tcagcatata aacaaaactg tttatgctgg 28680
 ttcaaattct gtgttagctg gacatcagtc ataccagaaa gtttcatggt actggtatga 28740
 taaaaatcaa acaccctgta cactctgcaa gggctccaaa cagcccgtaa accgtagtgg 28800
 gatttttttt agctgtaatc ataataatat cacactactt tcaattacaa agcactatgc 28860
 tggaaacttac tatggaacca atttcaatat caaacatgac acttactata gtgtcagagt 28920
 attgatcca actaccctca gaacaactac aaagcccacc acaactaaga agcccactac 28980
 acctaagaag cctaccacgc ccaaaaccac taagacaact actaagacca ctaccacaga 29040
 gccaacccaca accagcacc acacttgcta taactacaca cacacacaca cactgagctg 29100
 acctcacagg caactactga aaatggtttt gccctgttac aaaaggggga aaacagtagc 29160
 agcagtcctc tgcttaccac ccccagtgag gaaataccta aatccatggt tggcattatc 29220
 gctgctgtag tgggtgtgat gctgattatc atcttgtgca tgatgtacta tgcttctac 29280
 tacagaaaac acaggctgaa caacaagctg gaccccctac tgaatgttga tttttaattt 29340
 tttagaacca tgaagatcct aagccttttt tgtttttcta taattattac ctctgctatt 29400
 tgtaactcag tggataagga cgttactgtc accactggct ctaattatac actgaaagga 29460
 cctccctcag gtatgctttc gtggtattgc tttttggaa ctgatgtttc acaaactgaa 29520
 ttgtgtaatt ttcaaaaagg caaaacccaa aatcctaaa ttcataacta tcaatgcaat 29580
 ggtactgatt tagtactggt caatatcacg aaaacatatg ctggaagtta ttactgcccg 29640
 ggagataatg ttgacaatat gattttttac gaattacaag tagttgatcc cactactcca 29700
 gcaccaccca ccacaactac caaggcacat agcacagaca cacaggaaac cactccagag 29760
 gcagaagtag cagagttagc aaagcagatt catgaagatt cctttgttgc caatacccc 29820

ES 2 659 183 T3

acacaccccg gaccgcaatg tccagggcca ttagtcagcg gcattgtcgg tgtgctttgc 29880
 gggttagcag ttataatcat ctgcatgttc atttttgctt gctgctacag aaggcttcac 29940
 cgacaaaaat cagaccact gctgaacctc tatgtttaat ttttgatttt ccagagccat 30000
 gaaggcactt agcactttag tttttttgac cttgattggc attgttttta atagtaaaat 30060
 taccaggggt agctttctca aacatgttaa tgttactgaa ggaaataata tcacactagt 30120
 aggtgtagaa ggtgctcaaa acaccacctg gacaaaatac catctcgggt ggaaagatat 30180
 ttgcacctgg aatgtcactt atttttgcat aggagttaat cttaccattg ttaatgctaa 30240
 tcaatctcag aatggattaa ttaaagggca gagcgtgagt gttaccagtg atgggtacta 30300
 taccagcat aatttcaact acaacattac tgttatacca ctgccaacac ctagcccacc 30360
 tagcactact cagaccacac aaacaactca cactacacag agctccacaa ctaccatgca 30420
 gaccactcag acaaccacat acaactcttc ccctcagccc accaccacta cagcagaggc 30480
 gagtagctca cccaccatca aagtggcatt ttaaatgctg gccccatcta gcagtcccac 30540
 tgctagtacc aatgagcaga ctactgaatt tttgtccact attcagagca gcaccacagc 30600
 tacctcgagt gccttctcta gcaccgcaa tctcactctg ctttctcta tgccaatcag 30660
 taatgctact acctcccccg ctctctctcc cactcctctg aagcaatccg agtcagcac 30720
 gcagctgcag atcaccctgc tcatttgtat cggggtggtc atcctggcag tgctgctcta 30780
 ctttatcttc tgccgtcgca tccccaacgc aaagccggcc tacaagccca ttgttatcgg 30840
 gagcccgag ccgcttcagg tggagggagg tctaaggaat cttctcttct cttttacagt 30900
 atggtgattt gaactatgat tcctagacat ttcattatca cttctctaata ctgtgtgctc 30960
 caagtctgtg ccaccctcgc tctcgtggct aacgcgagtc cagactgcat tggagcgttc 31020
 gcctcctacg tgctctttgc cttcatcacc tgcatctgct gctgtagcat agtctgcctg 31080
 cttatcacct tcttccagtt cgttgactgg gtctttgtgc gcacgccta cctgcgccac 31140
 cacccccagt accgagacca gagagtggcg caactgttga gactcatctg atgataagca 31200
 tgccggctct gctactactt ctgcgccttc tgctagctcc cctcgcgcc cccctatccc 31260
 tcaaatcccc caccagctcc cctgaagagg ttcgaaaatg taaattccaa gaaccctgga 31320
 aattcctttc atgctacaaa ctcaaatcag aaatgcaccc cagctggatc atgatcgttg 31380
 gaatcgtgaa catccttgcc tgtaccctct tctcctttgt gatttaccac cgctttgact 31440
 ttgggtggaa cgcacccgag gcgctctggc tcccgcctga tcccgcacaca ccaccacagc 31500
 agcagcagca aaatcaggca caggcacacg caccaccaca gcctaggcca caatacatgc 31560
 ccatcttaaa ctatgaggcc gaggcacagc gagccatgct tcctgctatt agttacttca 31620
 atctaaccgg cggagatgac tgaccccatg gccaaacaac ccgtcaacga cctcctggac 31680
 atggacggcc gcgcctcgga gcagcgactc gcccaactcc gcacccgcca gcagcaggag 31740
 agagccgtca aggagctgca ggatgcggtg gccatccacc agtgcaagag aggcattctc 31800
 tgcttggatg agcaggccaa gatctccttc gaggtcacgt ccaccgacca tcgcctctcc 31860

ES 2 659 183 T3

tacgagctcc tgcagcagcg ccagaagttc acctgcctgg tcggagtcaa ccccatcgtc 31920
 atcaccagc agtctggcga taccaagggg tgcattccact gctcctgcga ctccccgag 31980
 tgcggttcaca cctgatcaa gacctctgc ggctccgcg acctcctccc catgaactaa 32040
 tcaactaacc cctaccctc ttaccctcca gtaaaaataa agattaataa tgattgaatt 32100
 gatcaataaa gaatcactta ctgaaatct gaaaccaggt ctctgtccat gttttctgtc 32160
 agcagcactt cactcccctc ttcccactc tggactgca ggccccggcg ggctgcaaac 32220
 ttctccaca ctctgaaggg gatgtcaaat tcctcctgtc cctcaatctt catttttctc 32280
 ttctatcaga tgtccaaaaa gcgcgcgcg gtggatgatg gcttcgacct cgtgtacccc 32340
 tacgatgcag acaacgcacc gactgtgccc ttcattcaacc ctcccttctg ctcttcagat 32400
 ggattccaag aaaagcccct ggggggtgtg tccttgcgac tggccgacct cgtcaccacc 32460
 aagaatgggg ctgtcaccct caagctgggg gagggggtgg acctcgacga ctcgggaaaa 32520
 ctcatctcca aaaatgccac caaggccact gccctctca gtatttccaa cggcaccatt 32580
 tccttaaca tggctgcccc tttttacaac acaatggaa cgttaagtct caatgtttct 32640
 acaccattag cagtatttcc cacttttaac actttaggta tcagtcttgg aaacggctct 32700
 caaacttcta ataagttgct gactgtacag ttaactcatc ctcttacatt cagctcaaat 32760
 agcatcacag taaaaacaga caaaggactc tatattaatt ctagtggaaa cagagggctt 32820
 gaggctaaca taagcctaaa aagaggactg atttttgatg gtaatgctat tgcaacatac 32880
 cttggaagtg gtttagacta tggatcctat gatagcgatg ggaaaacaag acccatcatc 32940
 accaaaattg gagcaggttt gaattttgat gctaataatg ccatggctgt gaagctaggc 33000
 acaggtttaa gttttgactc tgccggtgcc ttaacagctg gaaacaaga ggatgacaag 33060
 ctaacacttt ggactacacc tgaccaagc cctaattgtc aattactttc agacagagat 33120
 gccaaattha cctatgtct taaaaatgc gtagtcaaa tactaggcac tgttgagta 33180
 gctgctgtha ctgtaggttc agcactaaat ccaattaatg acacagtaaa aagcgccata 33240
 gtattcctta gatttgactc tgacggtgtg ctcatgtcaa actcatcaat ggtaggatg 33300
 tactggaact ttagggaagg acagaccacc caaagtgtgg cctatacaaa tgctgtggga 33360
 ttcatgcca atctaggtgc atatcctaaa acccaaagca aaacaccaa aatagata 33420
 gtaagtcagg tatattttaa tggagaaact actatgcaa tgacactgac aataactttc 33480
 aatggcactg atgaaaaaga cacacacct gtgagcactt actccatgac ttttcatgg 33540
 cagtggactg gagactataa ggacaagaat attaccttg ctaccaactc ctttactttc 33600
 tcctacatgg cccaagaata aacctgcat gccaaccca ttgttcccac cactatggaa 33660
 aactctgaag cagaaaaaa taaagtcaa gtgttttatt gattcaacag tttcacaga 33720
 attcgagtag ttattttccc tcctccctcc caactcatgg aatacaccac cctctccca 33780
 cgcacagcct taaacatctg aatgccattg gtaatggaca tggttttggg ctccacattc 33840
 cacacagttt cagagcagc cagtctcggg tcggtcaggg agatgaaacc ctccgggcac 33900

ES 2 659 183 T3

tectgcatct	gcacctcaaa	gttcagtagc	tgagggetgt	cctcgggtgt	cgggatcaca	33960
gttatctgga	agaagagcgg	tgagagtc	aatccgcgaa	cgggatcggg	cggttggtggc	34020
gcatcagggc	ccgcagcagt	cgctgtctgc	gccgctccgt	caagctgctg	ctcaaggggt	34080
ctgggtccag	ggactccctg	cgcatgatgc	cgatggccct	gagcatcagt	cgcttggtgc	34140
ggcgggcgca	gcagcggatg	cggatctcac	tcaggtcggg	gcagtacgtg	cagcacagca	34200
ctaccaagtt	gttcaacagt	ccatagttca	acgtgctcca	gccaaaactc	atctgtggaa	34260
ctatgctgcc	cacatgtcca	tcgtaccaga	tcctgatgta	aatcaggtgg	cgccccctcc	34320
agaacacact	gcccatgtac	atgatctcct	tgggcatgtg	caggttcacc	acctcccggg	34380
accacatcac	ccgctggttg	aacatgcagc	cctggataat	cctgcggaac	cagatggcca	34440
gcaccgcccc	gcccgccatg	cagcgcaggg	accccgggtc	ctggcaatgg	cagtggagca	34500
cccaccgctc	acggccgttg	attaactggg	agctgaacaa	gtctatggtg	gcacagcaca	34560
ggcacacgct	catgcatgtc	ttcagcactc	tcagttcctc	gggggtcagg	accatgtccc	34620
agggcacggg	gaactcttgc	aggacagtga	acccggcaga	acagggcagc	cctcgcacac	34680
aacttacatt	gtgcatggac	agggtatcgc	aatcaggcag	caccggatga	tcctccacca	34740
gagaagcgcg	ggtctcggtc	tcctcacagc	gaggtaaggg	ggccggcggg	tggtacggat	34800
gatggcggga	tgacgcta	cggttcttgg	atcgtgtcat	gatggagctg	tttctgaca	34860
ttttcgtact	tcacgaagca	gaacctggtg	cgggcactgc	acaccgctcg	ccggcgacgg	34920
tctcggcgct	tcgagcgtc	ggtgttgaag	ttatagaaca	gccactccct	cagagcgtgc	34980
agtatctcct	gagcctcttg	ggtgatgaaa	atcccatccg	ctctgatggc	tctgatcaca	35040
tcggccacgg	tggaatgggc	cagaccagc	cagatgatgc	aattttgttg	ggtttcggtg	35100
acggaggggag	aggaagaac	aggaagaacc	atgattaact	ttattccaaa	cggtctcgga	35160
gcacttcaaa	atgcaggtcc	cggaggtggc	acctctcgcc	cccactgtgt	tggtggaaaa	35220
taacagccag	gtcaaagggtg	acacggttct	cgagatgttc	cacggtggtc	tccagcaaag	35280
cctccacgcg	cacatccaga	aacaagagga	cagcgaagc	gggagcgttt	tctaattcct	35340
caatcatcat	attacactcc	tgaccatcc	ccagataatt	ttcatttttc	cagccttgaa	35400
tgattcgtat	tagttcctga	ggtaaatcca	agccagccat	gataaaaagc	tcgcgagag	35460
cgccctccac	cggcattctt	aagcacacc	tcataattcc	aagagattct	gctcctggtt	35520
cacctgcagc	agattaacaa	tgggaatata	aaaatctctg	ccgcgatccc	taagctcctc	35580
cctcaacaat	aactgtatgt	aatctttcat	atcatctccg	aaatttttag	ccatagggcc	35640
gccaggaata	agagcagggc	aagccacatt	acagataaag	cgaagtcctc	cccagtgagc	35700
attgccaaat	gtaagattga	aataagcatg	ctggctagac	cctgtgatat	cttccagata	35760
actggacaga	aaatcaggca	agcaattttt	aagaaaatca	acaaaagaaa	agtcgtccag	35820
gtgcaggttt	agagcctcag	gaacaacgat	ggaataagtg	caaggagtgc	gttccagcat	35880
ggttagtgtt	tttttggtga	tctgtagaac	aaaaataaaa	catgcaatat	taaaccatgc	35940

ES 2 659 183 T3

```

tagcctggcg aacaggtggg taaatcactc tttccagcac caggcaggct acggggtctc 36000
cggcgcgacc ctcgtagaag ctgtcgccat gattgaaaag catcaccgag agaccttccc 36060
ggtggccggc atggatgatt cgagaagaag catacactcc gggaacattg gcatccgtga 36120
gtgaaaaaaaa gcgacctata aagcctcggg gactacaat gctcaatctc aattccagca 36180
aagccacccc atgcggatgg agcacaaaat tggcagggtgc gtaaaaaatg taattactcc 36240
cctcctgcac aggcagcaaa gcccccgctc cctccagaaa cacatacaaa gcctcagcgt 36300
ccatagctta ccgagcacgg caggcgcaag agtcagagaa aaggctgagc tctaacctga 36360
ctgccgctc ctgtgctcaa tatatagccc taacctacac tgacgtaaag gccaaagtct 36420
aaaaatcccc gccaaaatga cacacacgcc cagcacacgc ccagaaaccg gtgacacact 36480
caaaaaata cgtgcgcttc ctcaaacgcc caaacggcg tcatttccgg gttcccacgc 36540
tacgtcaccg ctcagcgact ttcaaattcc gtcgaccgtt aaaaacgtca ctgccccgc 36600
ccctaacggt gcgcccttctc tcggccaatc accttctcctc cttcccaaat tcaaacgcct 36660
catttgcata ttaacgcgca caaaaagttt gaggtatata tttgaatgat g 36711

```

<210> 2

<211> 942

5 <212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..942

<223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 2

```

Met Ala Thr Pro Ser Met Leu Pro Gln Trp Ala Tyr Met His Ile Ala
1 5 10 15
Gly Gln Asp Ala Ser Glu Tyr Leu Ser Pro Gly Leu Val Gln Phe Ala
20 25 30
Arg Ala Thr Asp Thr Tyr Phe Ser Leu Gly Asn Lys Phe Arg Asn Pro
35 40 45
Thr Val Ala Pro Thr His Asp Val Thr Thr Asp Arg Ser Gln Arg Leu
50 55 60
Thr Leu Arg Phe Val Pro Val Asp Arg Glu Asp Asn Thr Tyr Ser Tyr
65 70 75 80
Lys Val Arg Tyr Thr Leu Ala Val Gly Asp Asn Arg Val Leu Asp Met
85 90 95
Ala Ser Thr Tyr Phe Asp Ile Arg Gly Val Leu Asp Arg Gly Pro Ser
100 105 110
Phe Lys Pro Tyr Ser Gly Thr Ala Tyr Asn Ser Leu Ala Pro Lys Gly
115 120 125
Ala Pro Asn Ser Ser Gln Trp Glu Gln Lys Lys Ala Gly Asn Gly Asp
130 135 140
Thr Met Glu Thr His Thr Phe Gly Val Ala Pro Met Gly Gly Glu Asn
145 150 155 160
Ile Thr Ile Asp Gly Leu Gln Ile Gly Thr Asp Ala Thr Ala Asp Gln
165 170 175
Asp Lys Pro Ile Tyr Ala Asp Lys Thr Phe Gln Pro Glu Pro Gln Val
180 185 190
Gly Glu Glu Asn Trp Gln Glu Thr Glu Ser Phe Tyr Gly Gly Arg Ala
195 200 205
Leu Lys Lys Asp Thr Ser Met Lys Pro Cys Tyr Gly Ser Tyr Ala Arg
210 215 220

```

ES 2 659 183 T3

Pro Thr Asn Val Lys Gly Gly Gln Ala Lys Leu Lys Val Gly Ala Asp
 225 230 235 240
 Gly Val Pro Thr Lys Glu Phe Asp Ile Asp Leu Ala Phe Phe Asp Thr
 245 250 255
 Pro Gly Gly Thr Val Asn Gly Gln Asp Glu Tyr Lys Ala Asp Ile Val
 260 265 270
 Met Tyr Thr Glu Asn Thr Tyr Leu Glu Thr Pro Asp Thr His Val Val
 275 280 285
 Tyr Lys Pro Gly Lys Asp Asp Ala Ser Ser Glu Ile Asn Leu Val Gln
 290 295 300
 Gln Ser Met Pro Asn Arg Pro Asn Tyr Ile Gly Phe Arg Asp Asn Phe
 305 310 315 320
 Ile Gly Leu Met Tyr Asn Ser Thr Gly Asn Met Gly Val Leu Ala
 325 330 335
 Gly Gln Ala Ser Gln Leu Asn Ala Val Val Asp Leu Gln Asp Arg Asn
 340 345 350
 Thr Glu Leu Ser Tyr Gln Leu Leu Asp Ser Leu Gly Asp Arg Thr
 355 360 365
 Arg Tyr Phe Ser Met Trp Asn Gln Ala Val Asp Ser Tyr Asp Pro Asp
 370 375 380
 Val Arg Ile Ile Glu Asn His Gly Val Glu Asp Glu Leu Pro Asn Tyr
 385 390 395 400
 Cys Phe Pro Leu Asp Gly Ser Gly Thr Asn Ala Ala Tyr Gln Gly Val
 405 410 415
 Lys Val Lys Asn Gly Asn Asp Gly Asp Val Glu Ser Glu Trp Glu Asn
 420 425 430
 Asp Asp Thr Val Ala Ala Arg Asn Gln Leu Cys Lys Gly Asn Ile Phe
 435 440 445
 Ala Met Glu Ile Asn Leu Gln Ala Asn Leu Trp Arg Ser Phe Leu Tyr
 450 455 460
 Ser Asn Val Ala Leu Tyr Leu Pro Asp Ser Tyr Lys Tyr Thr Pro Ala
 465 470 475 480
 Asn Ile Thr Leu Pro Thr Asn Thr Asn Thr Tyr Asp Tyr Met Asn Gly
 485 490 495
 Arg Val Val Pro Ser Leu Val Asp Ala Tyr Ile Asn Ile Gly Ala
 500 505 510
 Arg Trp Ser Leu Asp Pro Met Asp Asn Val Asn Pro Phe Asn His His
 515 520 525
 Arg Asn Ala Gly Leu Arg Tyr Arg Ser Met Leu Leu Gly Asn Gly Arg
 530 535 540
 Tyr Val Pro Phe His Ile Gln Val Pro Gln Lys Phe Phe Ala Ile Lys
 545 550 555 560
 Ser Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ser Tyr Thr Tyr Glu Trp Asn Phe Arg
 565 570 575
 Lys Asp Val Asn Met Ile Leu Gln Ser Ser Leu Gly Asn Asp Leu Arg
 580 585 590
 Thr Asp Gly Ala Ser Ile Ser Phe Thr Ser Ile Asn Leu Tyr Ala Thr
 595 600 605
 Phe Phe Pro Met Ala His Asn Thr Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Leu
 610 615 620
 Arg Asn Asp Thr Asn Asp Gln Ser Phe Asn Asp Tyr Leu Ser Ala Ala
 625 630 635 640
 Asn Met Leu Tyr Pro Ile Pro Ala Asn Ala Thr Asn Val Pro Ile Ser
 645 650 655
 Ile Pro Ser Arg Asn Trp Ala Ala Phe Arg Gly Trp Ser Phe Thr Arg
 660 665 670
 Leu Lys Thr Lys Glu Thr Pro Ser Leu Gly Ser Gly Phe Asp Pro Tyr
 675 680 685
 Phe Val Tyr Ser Gly Ser Ile Pro Tyr Leu Asp Gly Thr Phe Tyr Leu
 690 695 700
 Asn His Thr Phe Lys Lys Val Ser Ile Thr Phe Asp Ser Ser Val Ser
 705 710 715 720
 Trp Pro Gly Asn Asp Arg Leu Leu Thr Pro Asn Glu Phe Glu Ile Lys
 725 730 735
 Arg Thr Val Asp Gly Glu Gly Tyr Asn Val Ala Gln Cys Asn Met Thr
 740 745 750
 Lys Asp Trp Phe Leu Val Gln Met Leu Ala His Tyr Asn Ile Gly Tyr
 755 760 765

ES 2 659 183 T3

Gln Gly Phe Tyr Val Pro Glu Gly Tyr Lys Asp Arg Met Tyr Ser Phe
 770 775 780
 Phe Arg Asn Phe Gln Pro Met Ser Arg Gln Val Asp Glu Val Asn
 785 790 795 800
 Tyr Lys Asp Tyr Gln Ala Val Thr Leu Ala Tyr Gln His Asn Asn Ser
 805 810 815
 Gly Phe Val Gly Tyr Leu Ala Pro Thr Met Arg Gln Gly Gln Pro Tyr
 820 825 830
 Pro Ala Asn Tyr Pro Tyr Pro Leu Ile Gly Lys Ser Ala Val Thr Ser
 835 840 845
 Val Thr Gln Lys Lys Phe Leu Cys Asp Arg Val Met Trp Arg Ile Pro
 850 855 860
 Phe Ser Ser Asn Phe Met Ser Met Gly Ala Leu Thr Asp Leu Gly Gln
 865 870 875 880
 Asn Met Leu Tyr Ala Asn Ser Ala His Ala Leu Asp Met Asn Phe Glu
 885 890 895
 Val Asp Pro Met Asp Glu Ser Thr Leu Leu Tyr Val Val Phe Glu Val
 900 905 910
 Phe Asp Val Val Arg Val His Gln Pro His Arg Gly Val Ile Glu Ala
 915 920 925
 Val Tyr Leu Arg Thr Pro Phe Ser Ala Gly Asn Ala Thr Thr
 930 935 940

<210> 3

<211> 532

5 <212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..532

<223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 3

Met Met Arg Arg Ala Tyr Pro Glu Gly Pro Pro Pro Ser Tyr Glu Ser
 1 5 10 15
 Val Met Gln Gln Ala Met Ala Ala Ala Ala Met Gln Pro Pro Leu
 20 25 30
 Glu Ala Pro Tyr Val Pro Pro Arg Tyr Leu Ala Pro Thr Glu Gly Arg
 35 40 45
 Asn Ser Ile Arg Tyr Ser Glu Leu Ala Pro Leu Tyr Asp Thr Thr Arg
 50 55 60
 Leu Tyr Leu Val Asp Asn Lys Ser Ala Asp Ile Ala Ser Leu Asn Tyr
 65 70 75 80
 Gln Asn Asp His Ser Asn Phe Leu Thr Thr Val Val Gln Asn Asn Asp
 85 90 95
 Phe Thr Pro Thr Glu Ala Ser Thr Gln Thr Ile Asn Phe Asp Glu Arg
 100 105 110
 Ser Arg Trp Gly Gly Gln Leu Lys Thr Ile Met His Thr Asn Met Pro
 115 120 125
 Asn Val Asn Glu Phe Met Tyr Ser Asn Lys Phe Lys Ala Arg Val Met
 130 135 140
 Val Ser Arg Lys Thr Pro Asn Gly Val Thr Val Thr Asp Gly Ser Gln
 145 150 155 160
 Asp Ile Leu Glu Tyr Glu Trp Val Glu Phe Glu Leu Pro Glu Gly Asn
 165 170 175
 Phe Ser Val Thr Met Thr Ile Asp Leu Met Asn Asn Ala Ile Ile Asp
 180 185 190
 Asn Tyr Leu Ala Val Gly Arg Gln Asn Gly Val Leu Glu Ser Asp Ile
 195 200 205
 Gly Val Lys Phe Asp Thr Arg Asn Phe Arg Leu Gly Trp Asp Pro Val
 210 215 220
 Thr Glu Leu Val Met Pro Gly Val Tyr Thr Asn Glu Ala Phe His Pro
 225 230 235 240
 Asp Ile Val Leu Leu Pro Gly Cys Gly Val Asp Phe Thr Glu Ser Arg
 245 250 255
 Leu Ser Asn Leu Leu Gly Ile Arg Lys Arg Gln Pro Phe Gln Glu Gly

ES 2 659 183 T3

Phe Gln Ile Met Tyr Glu Asp Leu Glu Gly Gly Asn Ile Pro Ala Leu
 260 275 280 285 270
 Leu Asp Val Asp Ala Tyr Glu Lys Ser Lys Glu Glu Ser Ala Ala Ala
 290 295 300
 Ala Thr Ala Ala Val Ala Thr Ala Ser Thr Glu Val Arg Gly Asp Asn
 305 310 315 320
 Phe Ala Ser Pro Ala Ala Val Ala Ala Ala Glu Ala Glu Thr Glu
 325 330 335
 Ser Lys Ile Val Ile Gln Pro Val Glu Lys Asp Ser Lys Asp Arg Ser
 340 345 350
 Tyr Asn Val Leu Pro Asp Lys Ile Asn Thr Ala Tyr Arg Ser Trp Tyr
 355 360 365
 Leu Ala Tyr Asn Tyr Gly Asp Pro Glu Lys Gly Val Arg Ser Trp Thr
 370 375 380
 Leu Leu Thr Thr Ser Asp Val Thr Cys Gly Val Glu Gln Val Tyr Trp
 385 390 395 400
 Ser Leu Pro Asp Met Met Gln Asp Pro Val Thr Phe Arg Ser Thr Arg
 405 410 415
 Gln Val Ser Asn Tyr Pro Val Val Gly Ala Glu Leu Leu Pro Val Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Ser Phe Phe Asn Glu Gln Ala Val Tyr Ser Gln Gln Leu Arg
 435 440 445
 Ala Phe Thr Ser Leu Thr His Val Phe Asn Arg Phe Pro Glu Asn Gln
 450 455 460
 Ile Leu Val Arg Pro Pro Ala Pro Thr Ile Thr Thr Val Ser Glu Asn
 465 470 475 480
 Val Pro Ala Leu Thr Asp His Gly Thr Leu Pro Leu Arg Ser Ser Ile
 485 490 495
 Arg Gly Val Gln Arg Val Thr Val Thr Asp Ala Arg Arg Arg Thr Cys
 500 505 510
 Pro Tyr Val Tyr Lys Ala Leu Gly Ile Val Ala Pro Arg Val Leu Ser
 515 520 525
 Ser Arg Thr Phe
 530

<210> 4

<211> 443

<212> PRT

5 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..443

<223> /mol_tipo="proteina"/organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

10 <400> 4

Met Ser Lys Lys Arg Ala Arg Val Asp Asp Gly Phe Asp Pro Val Tyr
 1 5 10 15
 Pro Tyr Asp Ala Asp Asn Ala Pro Thr Val Pro Phe Ile Asn Pro Pro
 20 25 30
 Phe Val Ser Ser Asp Gly Phe Gln Glu Lys Pro Leu Gly Val Leu Ser
 35 40 45
 Leu Arg Leu Ala Asp Pro Val Thr Thr Lys Asn Gly Ala Val Thr Leu
 50 55 60
 Lys Leu Gly Glu Gly Val Asp Leu Asp Asp Ser Gly Lys Leu Ile Ser
 65 70 75 80
 Lys Asn Ala Thr Lys Ala Thr Ala Pro Leu Ser Ile Ser Asn Gly Thr
 85 90 95
 Ile Ser Leu Asn Met Ala Ala Pro Phe Tyr Asn Asn Asn Gly Thr Leu
 100 105 110
 Ser Leu Asn Val Ser Thr Pro Leu Ala Val Phe Pro Thr Phe Asn Thr
 115 120 125
 Leu Gly Ile Ser Leu Gly Asn Gly Leu Gln Thr Ser Asn Lys Leu Leu
 130 135 140
 Thr Val Gln Leu Thr His Pro Leu Thr Phe Ser Ser Asn Ser Ile Thr
 145 150 155 160

ES 2 659 183 T3

Val Lys Thr Asp Lys Gly Leu Tyr Ile Asn Ser Ser Gly Asn Arg Gly
 165 170 175
 Leu Glu Ala Asn Ile Ser Leu Lys Arg Gly Leu Ile Phe Asp Gly Asn
 180 185 190
 Ala Ile Ala Thr Tyr Leu Gly Ser Gly Leu Asp Tyr Gly Ser Tyr Asp
 195 200 205
 Ser Asp Gly Lys Thr Arg Pro Ile Ile Thr Lys Ile Gly Ala Gly Leu
 210 215 220
 Asn Phe Asp Ala Asn Asn Ala Met Ala Val Lys Leu Gly Thr Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Phe Asp Ser Ala Gly Ala Leu Thr Ala Gly Asn Lys Glu Asp Asp
 245 250 255
 Lys Leu Thr Leu Trp Thr Thr Pro Asp Pro Ser Pro Asn Cys Gln Leu
 260 265 270
 Leu Ser Asp Arg Asp Ala Lys Phe Thr Leu Cys Leu Thr Lys Cys Gly
 275 280 285
 Ser Gln Ile Leu Gly Thr Val Ala Val Ala Ala Val Thr Val Gly Ser
 290 295 300
 Ala Leu Asn Pro Ile Asn Asp Thr Val Lys Ser Ala Ile Val Phe Leu
 305 310 315 320
 Arg Phe Asp Ser Asp Gly Val Leu Met Ser Asn Ser Ser Met Val Gly
 325 330 335
 Asp Tyr Trp Asn Phe Arg Glu Gly Gln Thr Thr Gln Ser Val Ala Tyr
 340 345 350
 Thr Asn Ala Val Gly Phe Met Pro Asn Leu Gly Ala Tyr Pro Lys Thr
 355 360 365
 Gln Ser Lys Thr Pro Lys Asn Ser Ile Val Ser Gln Val Tyr Leu Asn
 370 375 380
 Gly Glu Thr Thr Met Pro Met Thr Leu Thr Ile Thr Phe Asn Gly Thr
 385 390 395 400
 Asp Glu Lys Asp Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Ser Met Thr Phe Thr
 405 410 415
 Trp Gln Trp Thr Gly Asp Tyr Lys Asp Lys Asn Ile Thr Phe Ala Thr
 420 425 430
 Asn Ser Phe Thr Phe Ser Tyr Met Ala Gln Glu
 435 440

<210> 5

<211> 257

5 <212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..257

<223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 5

Met Arg His Leu Arg Asp Leu Pro Asp Glu Lys Ile Ile Ile Ala Ser
 1 5 10 15
 Gly Asn Glu Ile Leu Glu Leu Val Val Asn Ala Met Met Gly Asp Asp
 20 25 30
 Pro Pro Glu Pro Pro Thr Pro Phe Glu Ala Pro Ser Leu His Asp Leu
 35 40 45
 Tyr Asp Leu Glu Val Asp Val Pro Glu Asp Asp Pro Asn Glu Glu Ala
 50 55 60
 Val Asn Asp Leu Phe Ser Asp Ala Ala Leu Leu Ala Ala Glu Glu Ala
 65 70 75 80
 Ser Ser Pro Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Leu His Thr Pro Arg Pro
 85 90 95
 Gly Arg Gly Glu Lys Lys Ile Pro Glu Leu Lys Gly Glu Glu Met Asp
 100 105 110
 Leu Arg Cys Tyr Glu Glu Cys Leu Pro Pro Ser Asp Asp Glu Asp Glu
 115 120 125
 Gln Ala Ile Gln Asn Ala Ala Ser Gln Gly Met Gln Ala Ala Ser Glu
 130 135 140
 Ser Phe Ala Leu Asp Cys Pro Pro Leu Pro Gly His Gly Cys Lys Ser

ES 2 659 183 T3

145 150 155 160
 Cys Glu Phe His Arg Leu Asn Thr Gly Asp Lys Ala Val Leu Cys Ala
 165 170 175
 Leu Cys Tyr Met Arg Ala Tyr Asn His Cys Val Tyr Ser Pro Val Ser
 180 185 190
 Asp Ala Asp Asp Glu Thr Pro Thr Thr Glu Ser Thr Ser Ser Pro Pro
 195 200 205
 Glu Ile Gly Thr Ser Pro Pro Glu Asn Ile Val Arg Pro Val Pro Val
 210 215 220
 Arg Ala Thr Gly Arg Arg Ala Ala Val Glu Cys Leu Asp Asp Leu Leu
 225 230 235 240
 Gln Ala Gly Asp Glu Pro Leu Asp Leu Cys Thr Arg Lys Arg Pro Arg
 245 250 255
 His

<210> 6
 <211> 187
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..187
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé "

<400> 6
 Met Glu Ile Trp Thr Ile Leu Glu Asp Leu His Lys Thr Arg Gln Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Asn Ala Ser Asn Gly Val Ser His Leu Trp Arg Phe Cys Phe
 20 25 30
 Gly Gly Asp Leu Ala Lys Leu Val Tyr Arg Ala Lys Gln Asp Tyr Ser
 35 40 45
 Glu Gln Phe Glu Val Ile Leu Arg Glu Cys Pro Gly Leu Phe Asp Ala
 50 55 60
 Leu Asn Leu Gly His Gln Thr His Phe Asn Gln Arg Ile Val Arg Ala
 65 70 75 80
 Leu Asp Phe Thr Thr Pro Gly Arg Ser Thr Ala Ala Val Ala Phe Phe
 85 90 95
 Ala Phe Leu Leu Asp Lys Trp Ser Gln Glu Thr His Phe Ser Arg Asp
 100 105 110
 Tyr Gln Leu Asp Phe Leu Ala Val Ala Leu Trp Arg Thr Trp Lys Ser
 115 120 125
 Gln Arg Leu Asn Ala Ile Ser Gly Tyr Leu Pro Val Gln Pro Leu Asp
 130 135 140
 Thr Leu Lys Ile Leu Asn Leu Gln Glu Ser Pro Arg Ala Arg Gln Arg
 145 150 155 160
 Arg Arg Gln Gln Gln Arg Gln Gln Glu Glu Asp Gln Glu Glu Asn Pro
 165 170 175
 Arg Ala Gly Leu Asp Pro Pro Ala Glu Glu Glu
 180 185

15 <210> 7
 <211> 499
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

20 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..499
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé "

25 <400> 7
 Met Glu Ser Arg Asn Pro Phe Gln Gln Gly Leu Pro Ala Gly Phe Leu
 1 5 10 15
 Ser Ser Ser Phe Val Glu Asn Met Glu Ile Pro Ala Pro Glu Cys Asn

ES 2 659 183 T3

Leu Arg Leu Leu Ala Gly Thr Ala Thr Arg His Ser Glu Asp Pro Glu
 Ser Pro Gly Glu Ser Gln Gly Thr Pro Thr Ser Pro Ala Ala Ala Ala
 Ala Ala Gly Gly Gly Ser Arg Arg Glu Pro Glu Ser Arg Pro Gly Pro
 Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Asp Leu Phe Pro Glu Leu Arg Arg Val
 Leu Thr Arg Ser Ser Ser Gly Arg Glu Arg Gly Ile Lys Arg Glu Arg
 His Asp Glu Thr Asn His Arg Thr Glu Leu Thr Val Gly Leu Met Ser
 Arg Lys Arg Pro Glu Thr Val Trp Trp His Glu Val Gln Ser Thr Gly
 Thr Asp Glu Val Ser Val Met His Glu Arg Phe Ser Leu Glu Gln Val
 Lys Thr Cys Trp Leu Glu Pro Glu Asp Asp Trp Glu Val Ala Ile Arg
 Asn Tyr Ala Lys Leu Ala Leu Arg Pro Asp Lys Lys Tyr Lys Ile Thr
 Lys Leu Ile Asn Ile Arg Asn Ala Cys Tyr Ile Ser Gly Asn Gly Ala
 Glu Val Glu Ile Cys Leu Gln Glu Arg Val Ala Phe Arg Cys Cys Met
 Met Asn Met Tyr Pro Gly Val Val Gly Met Asp Gly Val Thr Phe Met
 Asn Met Arg Phe Arg Gly Asp Gly Tyr Asn Gly Thr Val Phe Met Ala
 Asn Thr Lys Leu Thr Val His Gly Cys Ser Phe Phe Gly Phe Asn Asn
 Thr Cys Ile Glu Ala Trp Gly Gln Val Gly Val Arg Gly Cys Ser Phe
 Ser Ala Asn Trp Met Gly Val Val Gly Arg Thr Lys Ser Met Leu Ser
 Val Lys Lys Cys Leu Phe Glu Arg Cys His Leu Gly Val Met Ser Glu
 Gly Glu Ala Arg Ile Arg His Cys Ala Ser Thr Glu Thr Gly Cys Phe
 Val Leu Cys Lys Gly Asn Ala Lys Ile Lys His Asn Met Ile Cys Gly
 Ala Ser Asp Glu Arg Gly Tyr Gln Met Leu Thr Cys Ala Gly Gly Asn
 Ser His Met Leu Ala Thr Val His Val Ala Ser His Ala Arg Lys Pro
 Trp Pro Glu Phe Glu His Asn Val Met Thr Arg Cys Asn Met His Leu
 Gly Ser Arg Arg Gly Met Phe Met Pro Tyr Gln Cys Asn Leu Asn Tyr
 Val Lys Val Leu Leu Glu Pro Asp Ala Met Ser Arg Val Ser Leu Thr
 Gly Val Phe Asp Met Asn Val Glu Val Trp Lys Ile Leu Arg Tyr Asp
 Glu Ser Lys Thr Arg Cys Arg Ala Cys Glu Cys Gly Gly Lys His Ala
 Arg Phe Gln Pro Val Cys Val Glu Val Thr Glu Asp Leu Arg Pro Asp
 His Leu Val Leu Ser Cys Thr Gly Thr Glu Phe Gly Ser Ser Gly Glu
 Glu Ser Asp

<210> 8

<211> 142

5 <212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..142

<223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé "

<400> 8

ES 2 659 183 T3

Met Ser Gly Ser Gly Ser Phe Glu Gly Gly Val Phe Ser Pro Tyr Leu
 1 5 10 15
 Thr Gly Arg Leu Pro Ser Trp Ala Gly Val Arg Gln Asn Val Met Gly
 20 25 30
 Ser Thr Val Asp Gly Arg Pro Val Gln Pro Ala Asn Ser Ser Thr Leu
 35 40 45
 Thr Tyr Ala Thr Leu Ser Ser Ser Val Asp Ala Ala Ala Ala
 50 55 60
 Ala Ala Ala Ser Ala Ala Ser Ala Val Arg Gly Met Ala Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Gly Tyr Tyr Gly Thr Leu Val Ala Asn Ser Ser Thr Asn Asn Pro
 85 90 95
 Ala Ser Leu Asn Glu Glu Lys Leu Leu Leu Leu Met Ala Gln Leu Glu
 100 105 110
 Ala Leu Thr Gln Arg Leu Gly Glu Leu Thr Gln Gln Val Ala Gln Leu
 115 120 125
 Gln Glu Gln Thr Arg Ala Ala Val Ala Thr Val Lys Ser Lys
 130 135 140

<210> 9

<211> 449

5 <212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..449

<223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 9

Met Glu Thr Lys Gly Arg Arg Arg Ser Gly Ala Val Phe Asp Gln Pro
 1 5 10 15
 Asp Glu Pro Glu Ala His Pro Arg Lys Arg Pro Ala Arg Arg Ala Pro
 20 25 30
 Leu His Arg Asp Gly Asp His Pro Asp Ala Asp Ala Ala Leu Glu
 35 40 45
 Gly Pro Asp Pro Gly Cys Ala Gly Arg Pro Ser Ser Gly Ala Leu Leu
 50 55 60
 Pro Gln Ser Ser Gln Pro Ala Lys Arg Gly Gly Leu Leu Asp Arg Asp
 65 70 75 80
 Ala Val Glu His Ile Thr Glu Leu Trp Asp Arg Leu Glu Leu Leu Gln
 85 90 95
 Gln Thr Leu Ser Lys Met Pro Met Ala Asp Gly Leu Lys Pro Leu Lys
 100 105 110
 Asn Phe Ala Ser Leu Gln Glu Leu Ser Leu Gly Gly Glu Arg Leu
 115 120 125
 Leu Ala Glu Leu Val Arg Glu Asn Met His Val Arg Glu Met Met Asn
 130 135 140
 Glu Val Ala Pro Leu Leu Arg Glu Asp Gly Ser Cys Leu Ser Leu Asn
 145 150 155 160
 Tyr His Leu Gln Pro Val Ile Gly Val Ile Tyr Gly Pro Thr Gly Cys
 165 170 175
 Gly Lys Ser Gln Leu Leu Arg Asn Leu Leu Ser Ala Gln Leu Ile Ser
 180 185 190
 Pro Ala Pro Glu Thr Val Phe Phe Ile Ala Pro Gln Val Asp Met Ile
 195 200 205
 Pro Pro Ser Glu Leu Lys Ala Trp Glu Met Gln Ile Cys Glu Gly Asn
 210 215 220
 Tyr Ala Pro Gly Ile Glu Gly Thr Phe Val Pro Gln Ser Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Arg Pro Lys Phe Ile Lys Met Ala Tyr Asp Asp Leu Thr Gln Asp His

ES 2 659 183 T3

Asn Tyr Asp Val Ser Asp Pro Arg Asn Val Phe Ala Gln Ala Ala Ala
 245 250 255
 260 265 270
 His Gly Pro Ile Ala Ile Ile Met Asp Glu Cys Met Glu Asn Leu Gly
 275 280 285
 Gly His Lys Gly Val Ala Lys Phe Phe His Ala Phe Pro Ser Lys Leu
 290 295 300
 His Asp Lys Phe Pro Lys Cys Thr Gly Tyr Thr Val Leu Val Val Leu
 305 310 315 320
 His Asn Met Asn Pro Arg Arg Asp Leu Gly Gly Asn Ile Ala Asn Leu
 325 330 335
 Lys Ile Gln Ala Lys Met His Leu Ile Ser Pro Arg Met His Pro Ser
 340 345 350
 Gln Leu Asn Arg Phe Val Asn Thr Tyr Thr Lys Gly Leu Pro Val Ala
 355 360 365
 Ile Ser Leu Leu Leu Lys Asp Ile Val Gln His His Ala Leu Arg Pro
 370 375 380
 Cys Tyr Asp Trp Val Ile Tyr Asn Thr Thr Pro Glu His Glu Ala Leu
 385 390 395 400
 Gln Trp Ser Tyr Leu His Pro Arg Asp Gly Leu Met Pro Met Tyr Leu
 405 410 415
 Asn Ile Gln Ala His Leu Tyr Arg Val Leu Glu Lys Ile His Arg Val
 420 425 430
 Leu Asn Asp Arg Asp Arg Trp Ser Arg Ala Tyr Arg Ala Arg Lys Ile
 435 440 445
 Lys

<210> 10
 <211> 1196
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..1196
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 10
 Met Ala Leu Val Gln Thr His Gly Ser Arg Gly Leu His Pro Glu Ala
 1 5 10 15
 Ser Asp Pro Gly Arg Gln Pro Ser Arg Arg Arg Ser Arg Gln Ser Ser
 20 25 30
 Pro Gly Ala Val Pro Glu Pro Thr Arg Ala Arg Arg Arg Ala Pro
 35 40 45
 Ala Ala Pro Ala Ser Gly Pro Arg Ala Ala Ser Ala Ala Arg Arg Ala
 50 55 60
 Ser Ser Pro Pro Leu Leu Thr Met Glu Glu Ala Pro Pro Pro Ser Pro
 65 70 75 80
 Gln Pro Pro Lys Lys Lys Arg Gly Thr Val Val Thr Pro Gln Gly His
 85 90 95
 Gly Thr Leu Gln Ala Ile Asp Val Ala Thr Asn Gly Ala Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Tyr His Leu Asp Leu Pro Arg Ala Leu Glu Lys Leu Leu Gln Val
 115 120 125
 Asn Arg Ala Pro Pro Leu Pro Thr Asp Leu Thr Pro Gln Arg Leu Arg
 130 135 140
 Thr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Arg Ala Leu Val Leu Ala Leu Arg Pro
 145 150 155 160
 Ala Arg Ala Glu Val Trp Thr Cys Leu Pro Arg Gly Leu Val Ser Met
 165 170 175
 Thr Thr Ile Glu Ala Glu Glu Gly Gln Ala Asp His His Asp Val Val
 180 185 190
 Gln His Glu Met Gln Ala Pro Arg Leu His Phe Pro Leu Lys Phe Leu
 195 200 205
 Val Lys Gly Thr Gln Val Gln Leu Val Gln His Val His Pro Val Gln
 210 215 220

ES 2 659 183 T3

Arg Cys Glu His Cys Gly Arg Leu Tyr Lys His Lys His Glu Cys Ser
 225 230 235 240
 Ala Arg Arg Arg His Phe Tyr Phe His His Ile Asn Ser His Ser Ser
 245 250 255
 Asn Trp Trp Gln Glu Ile Gln Phe Phe Pro Ile Gly Ser His Pro Arg
 260 265 270
 Thr Glu Arg Leu Phe Leu Thr Tyr Asp Val Glu Thr Tyr Thr Trp Met
 275 280 285
 Gly Ser Phe Gly Lys Gln Leu Val Pro Phe Met Leu Val Met Lys Leu
 290 295 300
 Ser Gly Asp Asp Arg Leu Val Glu Leu Ala Leu Asp Leu Ala Leu Gln
 305 310 315 320
 Leu Lys Trp Asp Arg Trp His Gly Asp Pro Arg Thr Phe Tyr Cys Val
 325 330 335
 Thr Pro Glu Lys Met Ala Val Gly Gln Gln Phe Arg Gln Tyr Arg Asp
 340 345 350
 Arg Leu Gln Thr Ala Leu Ala Val Asp Leu Trp Thr Ser Phe Leu Arg
 355 360 365
 Ala Asn Pro His Leu Ala Asp Trp Ala Leu Glu Gln His Gly Leu Ser
 370 375 380
 Asp Pro Asp Glu Leu Thr Tyr Glu Glu Leu Lys Lys Leu Pro His Val
 385 390 395 400
 Lys Gly Arg Pro Arg Phe Val Glu Leu Tyr Ile Val Gly His Asn Ile
 405 410 415
 Asn Gly Phe Asp Glu Ile Val Leu Ala Ala Gln Val Ile Asn Asn Arg
 420 425 430
 Ala Glu Val Pro Gln Pro Phe Arg Ile Thr Arg Asn Phe Met Pro Arg
 435 440 445
 Ala Gly Lys Ile Leu Phe Asn Asp Val Thr Phe Ala Leu Pro Asn Pro
 450 455 460
 Ala Tyr Lys Lys Arg Thr Asp Phe Gln Leu Trp Glu Gln Gly Gly Cys
 465 470 475 480
 Asp Asp Ile Asp Phe Lys His Gln Phe Leu Lys Val Met Val Arg Asp
 485 490 495
 Thr Phe Ala Leu Thr His Thr Ser Leu Arg Lys Ala Ala Gln Ala Tyr
 500 505 510
 Ala Leu Pro Val Glu Lys Gly Cys Ala Tyr Lys Ala Val Asn Gln
 515 520 525
 Phe Tyr Met Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Asp Gln Asp Gly Phe Pro Leu
 530 535 540
 Glu Glu Tyr Trp Lys Asp Arg Glu Glu Phe Leu Leu Asn Arg Glu Leu
 545 550 555 560
 Trp Lys Gln Lys Gly Gln Leu Lys Tyr Asp Ile Ile Gln Glu Thr Leu
 565 570 575
 Asp Tyr Cys Ala Leu Asp Val Leu Val Thr Ala Glu Leu Val Ala Lys
 580 585 590
 Leu Gln Asp Ser Tyr Ala His Phe Ile Arg Asp Ser Val Gly Leu Pro
 595 600 605
 His Ala His Phe Asn Ile Phe Gln Arg Pro Thr Ile Ser Ser Asn Ser
 610 615 620
 His Ala Ile Phe Arg Gln Ile Val Tyr Arg Ala Glu Lys Pro Ser Arg
 625 630 635 640
 Thr Asn Leu Gly Pro Gly Leu Leu Ala Pro Ser His Glu Leu Tyr Asp
 645 650 655
 Tyr Val Arg Ala Ser Ile Arg Gly Gly Arg Cys Tyr Pro Thr Tyr Ile
 660 665 670
 Gly Ile Leu Glu Glu Pro Leu Tyr Val Tyr Asp Ile Cys Gly Met Tyr
 675 680 685
 Ala Ser Ala Leu Thr His Pro Met Pro Trp Gly Thr Pro Leu Ser Pro
 690 695 700
 Tyr Glu Arg Ala Leu Ala Val Arg Glu Trp Gln Ala Ser Leu Asp Asp
 705 710 715 720
 Leu Ala Thr Ser Ile Ser Tyr Phe Asp Pro Asp Leu Leu Pro Gly Ile
 725 730 735
 Phe Thr Ile Asp Ala Asp Pro Pro Asp Glu Val Met Leu Asp Pro Leu
 740 745 750
 Pro Pro Phe Cys Ser Arg Lys Gly Gly Arg Leu Cys Trp Thr Asn Glu
 755 760 765

Pro Leu Arg Gly Glu Val Ala Thr Ser Val Asp Leu Ile Thr Leu His
 770 775 780
 Asn Arg Gly Trp Gln Val Arg Ile Val Pro Asp Glu Met Thr Thr Val
 785 790 795 800
 Phe Pro Glu Trp Lys Cys Val Ala Arg Glu Tyr Val Gln Leu Asn Ile
 805 810 815
 Ala Ala Lys Glu Arg Ala Asp Lys Glu Lys Asn Gln Thr Met Arg Ser
 820 825 830
 Ile Ala Lys Leu Leu Ser Asn Ala Leu Tyr Gly Ser Phe Ala Thr Lys
 835 840 845
 Leu Asp Asn Lys Lys Ile Val Phe Ser Asp Gln Met Asp Glu Gly Leu
 850 855 860
 Leu Lys Gly Ile Ser Ala Gly Thr Val Asn Ile Lys Ser Ser Ser Phe
 865 870 875 880
 Leu Glu Thr Asp Asn Leu Ser Ala Glu Val Met Pro Ala Phe Glu Arg
 885 890 895
 Glu Tyr Leu Pro Gln Gln Leu Ala Leu Leu Asp Ser Asp Pro Glu Asp
 900 905 910
 Ser Glu Asp Glu Gln Gly Pro Ala Pro Phe Tyr Thr Pro Pro Ala Gly
 915 920 925
 Thr Pro Gly His Val Ala Tyr Thr Tyr Lys Pro Ile Thr Phe Leu Asp
 930 935 940
 Val Asp Glu Gly Asp Met Cys Leu His Thr Leu Glu Lys Val Asp Pro
 945 950 955 960
 Leu Val Asp Asn Asp Arg Tyr Pro Ser His Val Ala Ser Phe Val Leu
 965 970 975
 Ala Trp Thr Arg Ala Phe Val Ser Glu Trp Ala Gly Phe Leu Tyr Glu
 980 985 990
 Glu Asp Arg Gly Thr Pro Leu Glu Asp Arg Pro Ile Lys Ser Val Tyr
 995 1000 1005
 Gly Asp Thr Asp Ser Leu Phe Val Thr Gln Arg Gly His Glu Leu Met
 1010 1015 1020
 Glu Thr Lys Gly Lys Lys Arg Ile Lys Lys Asn Gly Gly Lys Leu Val
 1025 1030 1035 1040
 Phe Asp Pro Asp Gln Pro Asp Leu Thr Trp Leu Val Glu Cys Glu Thr
 1045 1050 1055
 Val Cys Ala His Cys Gly Ala Asp Ala Tyr Ala Pro Asp Ser Val Phe
 1060 1065 1070
 Leu Ala Pro Lys Leu Tyr Ala Leu Lys Ser Leu Leu Cys Pro Ala Cys
 1075 1080 1085
 Gly Gln Thr Ser Lys Gly Lys Leu Arg Ala Lys Gly His Ala Ala Glu
 1090 1095 1100
 Ala Leu Asn Tyr Glu Leu Met Val Asn Cys Tyr Leu Ala Asp Ala Gln
 1105 1110 1115 1120
 Gly Ala Asp Arg Glu Arg Phe Ser Thr Ser Arg Met Ser Leu Lys Arg
 1125 1130 1135
 Thr Leu Ala Ser Ala Gln Pro Gly Ala His Pro Phe Thr Val Thr Glu
 1140 1145 1150
 Thr Thr Leu Thr Arg Thr Leu Arg Pro Trp Lys Asp Arg Thr Leu Ala
 1155 1160 1165
 Ala Leu Asp Ala His Arg Leu Val Pro Tyr Ser Arg Ser Arg Pro Asn
 1170 1175 1180
 Pro Arg Asn Glu Glu Val Cys Trp Ile Glu Met Pro
 1185 1190 1195

<210> 11

<211> 646

5 <212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..646

<223> /mol_tipo="proteína" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 11

Met Ala Leu Ser Ile His Asp Cys Ala Arg Leu Thr Gly Gln Thr Val

ES 2 659 183 T3

1 Pro Thr Met Asn Tyr Phe Leu Pro Leu Arg Asn Ile Trp Asn Arg Val
 20 25 30
 Arg Glu Phe Pro Arg Ala Ser Thr Thr Ala Ala Gly Ile Thr Trp Met
 35 40 45
 Ser Arg Tyr Ile Tyr Gly Tyr His Arg Thr Met Leu Glu Asp Leu Ala
 50 55 60
 Pro Gly Ala Pro Ala Thr Glu Arg Trp Pro Leu Tyr Arg Gln Pro Pro
 65 70 75 80
 Pro His Phe Leu Ile Gly Tyr Gln Tyr Leu Val Arg Thr Cys Asn Asp
 85 90 95
 Tyr Ile Phe Asp Thr Arg Ala Tyr Ser Arg Leu Lys Tyr His Glu Leu
 100 105 110
 Val Arg Pro Gly His Gln Thr Val Asn Trp Ser Val Met Ala Asn Cys
 115 120 125
 Ser Tyr Thr Ile Asn Thr Gly Ala Tyr His Arg Phe Val Asp Phe Asp
 130 135 140
 Asp Phe Gln Thr Thr Leu Thr Gln Ile Gln Gln Ala Ile Leu Ala Glu
 145 150 155 160
 Arg Val Val Ala Asp Leu Ala Leu Val Gln Pro Gln Arg Gly Phe Gly
 165 170 175
 Leu Thr Arg Met His Gly Arg Ala Gly Glu Glu Glu Val Pro Val Glu
 180 185 190
 Arg Leu Met Gln Asp Tyr Tyr Lys Asp Leu Ala Arg Cys Gln Asp His
 195 200 205
 Ala Trp Gly Met Ala Asp Arg Leu Arg Ile Gln Gln Ala Gly Pro Lys
 210 215 220
 Asp Leu Val Leu Leu Ala Thr Ile Arg Arg Leu Arg Thr Ala Tyr Phe
 225 230 235 240
 Asn Phe Ile Thr Ser Ser Ile Ala Arg Pro Ala Pro Gln His Asp Pro
 245 250 255
 Ala Glu Glu Thr Val Leu Ser Leu Pro Cys Asp Cys Asp Trp Leu Glu
 260 265 270
 Ala Phe Val Gln Arg Phe Ser Asp Pro Val Asp Leu Glu Thr Leu Arg
 275 280 285
 Ser Leu Arg Gly Val Pro Thr Gly Gln Leu Ile Arg Cys Ile Val Ser
 290 295 300
 Ala Leu Ser Leu Pro Asn Gly Asp Pro Pro Gly His Leu Glu Met Arg
 305 310 315 320
 Gly Gly Val Phe Thr Leu Arg Pro Arg Glu Asp Gly Arg Ala Val Thr
 325 330 335
 Glu Thr Met Arg Arg Arg Arg Gly Glu Thr Ile Glu Arg Phe Ile Asp
 340 345 350
 Arg Leu Pro Val Arg Arg Arg Arg Arg Pro Pro Pro Pro Pro Pro
 355 360 365
 Pro Pro Pro Glu Glu Glu Val Glu Glu Met Leu Val Glu Glu Glu Glu
 370 375 380
 Glu Glu Glu Val Glu Glu Leu Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Val Arg
 385 390 395 400
 Ala Thr Ile Ala Glu Leu Ile Arg Leu Leu Glu Glu Glu Leu Thr Val
 405 410 415
 Ser Ala Arg Asn Ser Gln Phe Phe Asn Phe Ala Val Asp Phe Tyr Glu
 420 425 430
 Ala Met Glu Arg Leu Glu Ala Leu Gly Asp Val Ser Glu Met Pro Leu
 435 440 445
 Arg Arg Trp Ile Met Tyr Phe Phe Val Thr Glu His Ile Ala Thr Thr
 450 455 460
 Leu Asn Tyr Leu Tyr Gln Arg Leu Cys Asn Tyr Ala Val Phe Thr Arg
 465 470 475 480
 His Val Glu Leu Asn Leu Ala Gln Val Val Met Arg Ala Arg Asp Pro
 485 490 495
 Glu Gly Val Val Tyr Ser Arg Val Trp Asn Glu Ala Gly Met Asn
 500 505 510
 Ala Phe Ser Gln Leu Met Gly Arg Ile Ser Asn Asp Leu Ala Ala Thr
 515 520 525
 Val Glu Arg Ala Gly Arg Gly Asp Leu Gln Glu Glu Glu Ile Glu Gln
 530 535 540
 Phe Met Thr Glu Ile Ala Tyr Gln Asp Asn Ser Gly Asp Val Gln Glu
 545 550 555 560
 Ile Leu Arg Gln Ala Ala Val Asn Asp Thr Glu Ile Asp Ser Val Glu
 565 570 575
 Leu Ser Phe Arg Phe Lys Leu Thr Gly Pro Val Ala Phe Thr Gln Arg
 580 585 590
 Arg Gln Ile Gln Asp Val Asn Arg Arg Val Val Ala His Ala Ser Leu
 595 600 605
 Leu Arg Ala Gln Tyr Gln Asn Leu Pro Ala Arg Gly Ala Asp Val Pro
 610 615 620
 Leu Pro Pro Leu Pro Pro Gly Pro Glu Pro Pro Leu Pro Pro Gly Ala
 625 630 635 640
 Arg Pro Arg Arg Arg Phe
 645

ES 2 659 183 T3

<210> 12
 <211> 396
 <212> PRT
 5 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..396
 10 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 12
 Met His Pro Val Leu Arg Gln Met Arg Pro His His Pro Pro Pro Gln
 1 5 10 15
 Gln Gln Pro Pro Pro Pro Gln Pro Ala Leu Leu Pro Pro Pro Gln Gln
 20 25 30
 Gln Gln Gln Leu Pro Ala Thr Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala
 35 40 45
 Gly Gln Thr Ser Gln Tyr Asp His Leu Ala Leu Glu Glu Gly Glu Gly
 50 55 60
 Leu Ala Arg Leu Gly Ala Ser Ser Pro Glu Arg His Pro Arg Val Gln
 65 70 75 80
 Met Lys Arg Asp Ala Arg Glu Ala Tyr Val Pro Lys Gln Asn Leu Phe
 85 90 95
 Arg Asp Arg Ser Gly Glu Glu Pro Glu Glu Met Arg Ala Ala Arg Phe
 100 105 110
 His Ala Gly Arg Glu Leu Arg Arg Gly Leu Asp Arg Lys Arg Val Leu
 115 120 125
 Arg Asp Glu Asp Phe Glu Ala Asp Glu Leu Thr Gly Ile Ser Pro Ala
 130 135 140
 Arg Ala His Val Ala Ala Asn Leu Val Thr Ala Tyr Glu Gln Thr
 145 150 155 160
 Val Lys Glu Glu Ser Asn Phe Gln Lys Ser Phe Asn Asn His Val Arg
 165 170 175
 Thr Leu Ile Ala Arg Glu Glu Val Thr Leu Gly Leu Met His Leu Trp
 180 185 190
 Asp Leu Leu Glu Ala Ile Val Gln Asn Pro Thr Ser Lys Pro Leu Thr
 195 200 205
 Ala Gln Leu Phe Leu Val Val Gln His Ser Arg Asp Asn Glu Ala Phe
 210 215 220
 Arg Glu Ala Leu Leu Asn Ile Thr Glu Pro Glu Gly Arg Trp Leu Leu
 225 230 235 240
 Asp Leu Val Asn Ile Leu Gln Ser Ile Val Val Gln Glu Arg Gly Leu
 245 250 255
 Pro Leu Ser Glu Lys Leu Ala Ala Ile Asn Phe Ser Val Leu Ser Leu
 260 265 270
 Gly Lys Tyr Tyr Ala Arg Lys Ile Tyr Lys Thr Pro Tyr Val Pro Ile
 275 280 285
 Asp Lys Glu Val Lys Ile Asp Gly Phe Tyr Met Arg Met Thr Leu Lys
 290 295 300
 Val Leu Thr Leu Ser Asp Asp Leu Gly Val Tyr Arg Asn Asp Arg Met
 305 310 315 320
 His Arg Ala Val Ser Ala Ser Arg Arg Arg Glu Leu Ser Asp Gln Glu
 325 330 335
 Leu Met His Ser Leu Gln Arg Ala Leu Thr Gly Ala Gly Thr Glu Gly
 340 345 350
 Glu Ser Tyr Phe Asp Met Gly Ala Asp Leu His Trp Gln Pro Ser Arg
 355 360 365
 Arg Ala Leu Glu Ala Ala Gly Gly Pro Pro Tyr Ile Glu Glu Val Asp
 370 375 380
 Asp Glu Val Asp Glu Glu Gly Glu Tyr Leu Glu Asp
 385 390 395

15 <210> 13
 <211> 589
 <212> PRT
 20 <213> adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..589
 25 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 13

ES 2 659 183 T3

Met Gln Gln Gln Pro Pro Pro Asp Pro Ala Met Arg Ala Ala Leu Gln
1 5 10 15
Ser Gln Pro Ser Gly Ile Asn Ser Ser Asp Asp Trp Thr Gln Ala Met
20 25 30
Gln Arg Ile Met Ala Leu Thr Thr Arg Asn Pro Glu Ala Phe Arg Gln
35 40 45
Gln Pro Gln Ala Asn Arg Leu Ser Ala Ile Leu Glu Ala Val Val Pro
50 55 60
Ser Arg Ser Asn Pro Thr His Glu Lys Val Leu Ala Ile Val Asn Ala
65 70 75 80
Leu Val Glu Asn Lys Ala Ile Arg Gly Asp Glu Ala Gly Leu Val Tyr
85 90 95
Asn Ala Leu Leu Glu Arg Val Ala Arg Tyr Asn Ser Thr Asn Val Gln
100 105 110
Thr Asn Leu Asp Arg Met Val Thr Asp Val Arg Glu Ala Val Ala Gln
115 120 125
Arg Glu Arg Phe His Arg Glu Ser Asn Leu Gly Ser Met Val Ala Leu
130 135 140
Asn Ala Phe Leu Ser Thr Gln Pro Ala Asn Val Pro Arg Gly Gln Glu
145 150 155 160
Asp Tyr Thr Asn Phe Ile Ser Ala Leu Arg Leu Met Val Thr Glu Val
165 170 175
Pro Gln Ser Glu Val Tyr Gln Ser Gly Pro Asp Tyr Phe Phe Gln Thr
180 185 190
Ser Arg Gln Gly Leu Gln Thr Val Asn Leu Ser Gln Ala Phe Lys Asn
195 200 205
Leu Gln Gly Leu Trp Gly Val Gln Ala Pro Val Gly Asp Arg Ala Thr
210 215 220
Val Ser Ser Leu Leu Thr Pro Asn Ser Arg Leu Leu Leu Leu Val
225 230 235 240
Ala Pro Phe Thr Asp Ser Gly Ser Ile Asn Arg Asn Ser Tyr Leu Gly
245 250 255
Tyr Leu Ile Asn Leu Tyr Arg Glu Ala Ile Gly Gln Ala His Val Asp
260 265 270
Glu Gln Thr Tyr Gln Glu Ile Thr His Val Ser Arg Ala Leu Gly Gln
275 280 285
Asp Asp Pro Gly Asn Leu Glu Ala Thr Leu Asn Phe Leu Leu Thr Asn
290 295 300
Arg Ser Gln Lys Ile Pro Pro Gln Tyr Thr Leu Ser Ala Glu Glu Glu
305 310 315 320
Arg Ile Leu Arg Tyr Val Gln Gln Ser Val Gly Leu Phe Leu Met Gln
325 330 335
Glu Gly Ala Thr Pro Ser Ala Ala Leu Asp Met Thr Ala Arg Asn Met
340 345 350
Glu Pro Ser Met Tyr Ala Ser Asn Arg Pro Phe Ile Asn Lys Leu Met
355 360 365
Asp Tyr Leu His Arg Ala Ala Ala Met Asn Ser Asp Tyr Phe Thr Asn
370 375 380
Ala Ile Leu Asn Pro His Trp Leu Pro Pro Pro Gly Phe Tyr Thr Gly
385 390 395 400
Glu Tyr Asp Met Pro Asp Pro Asn Asp Gly Phe Leu Trp Asp Asp Val
405 410 415
Asp Ser Ser Val Phe Ser Pro Arg Pro Gly Ala Asn Glu Arg Pro Leu
420 425 430
Trp Lys Lys Glu Gly Ser Asp Arg Arg Pro Ser Ser Ala Leu Ser Gly
435 440 445
Arg Glu Gly Ala Ala Ala Ala Val Pro Glu Ala Ala Ser Pro Phe Pro
450 455 460
Ser Leu Pro Phe Ser Leu Asn Ser Ile Arg Ser Ser Glu Leu Gly Arg
465 470 475 480
Ile Thr Arg Pro Arg Leu Leu Gly Glu Glu Tyr Leu Asn Asp Ser
485 490 495
Leu Leu Arg Pro Glu Arg Glu Lys Asn Phe Pro Asn Asn Gly Ile Glu
500 505 510
Ser Leu Val Asp Lys Met Ser Arg Trp Lys Thr Tyr Ala Gln Glu His
515 520 525
Arg Asp Asp Pro Ser Gln Gly Ala Thr Ser Arg Gly Ser Ala Ala Arg
530 535 540
Lys Arg Arg Trp His Asp Arg Gln Arg Gly Leu Met Trp Asp Asp Glu
545 550 555 560
Asp Ser Ala Asp Asp Ser Ser Val Leu Asp Leu Gly Gly Ser Gly Asn
565 570 575
Pro Phe Ala His Leu Arg Pro Arg Ile Gly Arg Met Met
580 585

<210> 14
<211> 193
<212> PRT

5

ES 2 659 183 T3

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

5 <222> 1..193

<223> /mol_tipo="proteína" /organismo="adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 14

```

Met Ser Ile Leu Ile Ser Pro Ser Asn Asn Thr Gly Trp Gly Leu Arg
1      5      10      15
Ala Pro Ser Lys Met Tyr Gly Gly Ala Arg Gln Arg Ser Thr Gln His
20      25      30
Pro Val Arg Val Arg Gly His Phe Arg Ala Pro Trp Gly Ala Leu Lys
35      40      45
Gly Arg Val Arg Ser Arg Thr Thr Val Asp Asp Val Ile Asp Gln Val
50      55      60
Val Ala Asp Ala Arg Asn Tyr Thr Pro Ala Ala Ala Pro Val Ser Thr
65      70      75      80
Val Asp Ala Val Ile Asp Ser Val Val Ala Asp Ala Arg Arg Tyr Ala
85      90      95
Arg Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ile Ala Arg Arg His Arg Ser Thr
100     105     110
Pro Ala Met Arg Ala Ala Arg Ala Leu Leu Arg Arg Ala Arg Arg Thr
115     120     125
Gly Arg Arg Ala Met Leu Arg Ala Ala Arg Arg Ala Ala Ser Gly Ala
130     135     140
Ser Ala Gly Arg Thr Arg Arg Arg Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala
145     150     155     160
Ile Ala Ser Met Ser Arg Pro Arg Arg Gly Asn Val Tyr Trp Val Arg
165     170     175
Asp Ala Ala Thr Gly Val Arg Val Pro Val Arg Thr Arg Pro Pro Arg
180     185     190
Thr
    
```

10

<210> 15

<211> 340

<212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

15

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..340

<223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

20

<400> 15

Met Ser Lys Arg Lys Phe Lys Glu Glu Met Leu Gln Val Ile Ala Pro
 1 5 10 15
 Glu Ile Tyr Gly Pro Ala Val Val Lys Glu Glu Arg Lys Pro Arg Lys
 20 25 30
 Ile Lys Arg Val Lys Lys Asp Lys Lys Glu Glu Asp Asp Asp Leu Val
 35 40 45
 Glu Phe Val Arg Glu Phe Ala Pro Arg Arg Arg Val Gln Trp Arg Gly
 50 55 60
 Arg Lys Val His Pro Val Leu Arg Pro Gly Thr Thr Val Val Phe Thr
 65 70 75 80
 Pro Gly Glu Arg Ser Gly Ser Ala Ser Lys Arg Ser Tyr Asp Glu Val
 85 90 95
 Tyr Gly Asp Glu Asp Ile Leu Glu Gln Ala Ala Glu Arg Leu Gly Glu
 100 105 110
 Phe Ala Tyr Gly Lys Arg Ser Arg Pro Ala Leu Lys Glu Glu Ala Val
 115 120 125
 Ser Ile Pro Leu Asp His Gly Asn Pro Thr Pro Ser Leu Lys Pro Val
 130 135 140
 Thr Leu Gln Gln Val Leu Pro Ser Ala Ala Pro Arg Arg Gly Phe Lys
 145 150 155 160
 Arg Glu Gly Glu Asp Leu Tyr Pro Thr Met Gln Leu Met Val Pro Lys
 165 170 175
 Arg Gln Lys Leu Glu Asp Val Leu Glu Thr Met Lys Val Asp Pro Asp
 180 185 190
 Val Gln Pro Glu Val Lys Val Arg Pro Ile Lys Gln Val Ala Pro Gly
 195 200 205
 Leu Gly Val Gln Thr Val Asp Ile Lys Ile Pro Thr Glu Pro Met Glu
 210 215 220
 Thr Gln Thr Glu Pro Met Ile Lys Pro Ser Thr Ser Thr Met Glu Val
 225 230 235 240
 Gln Thr Asp Pro Trp Met Pro Ser Ala Pro Ser Arg Arg Pro Arg Arg
 245 250 255
 Lys Tyr Gly Ala Ala Ser Leu Leu Met Pro Asn Tyr Ala Leu His Pro
 260 265 270
 Ser Ile Ile Pro Thr Pro Gly Tyr Arg Gly Thr Arg Phe Tyr Arg Gly
 275 280 285
 His Thr Thr Ser Arg Arg Arg Lys Thr Thr Thr Arg Arg Arg Arg Arg
 290 295 300
 Arg Thr Ala Ala Ala Ser Thr Pro Ala Ala Leu Val Arg Arg Val Tyr
 305 310 315 320
 Arg Arg Gly Arg Ala Pro Leu Thr Leu Pro Arg Ala Arg Tyr His Pro
 325 330 335
 Ser Ile Ala Ile
 340

<210> 16
 <211> 77
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..77
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 16
 Met Ala Leu Thr Cys Arg Leu Arg Val Pro Ile Thr Gly Tyr Arg Gly
 1 5 10 15
 Arg Lys Pro Arg Arg Arg Arg Leu Ala Gly Asn Gly Met Arg Arg His
 20 25 30
 His His Arg Arg Arg Arg Ala Ile Ser Lys Arg Leu Gly Gly Gly Phe
 35 40 45
 Leu Pro Ala Leu Ile Pro Ile Ile Ala Ala Ala Ile Gly Ala Ile Pro
 50 55 60
 Gly Ile Ala Ser Val Ala Val Gln Ala Ser Gln Arg His
 65 70 75

<210> 17
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 20 <222> 1..243

ES 2 659 183 T3

<223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 17

Met Glu Asp Ile Asn Phe Ser Ser Leu Ala Pro Arg His Gly Thr Arg
 1 5 10 15
 Pro Phe Met Gly Thr Trp Ser Asp Ile Gly Thr Ser Gln Leu Asn Gly
 20 25 30
 Gly Ala Phe Asn Trp Ser Ser Leu Trp Ser Gly Leu Lys Asn Phe Gly
 35 40 45
 Ser Thr Leu Lys Thr Tyr Gly Ser Lys Ala Trp Asn Ser Thr Thr Gly
 50 55 60
 Gln Ala Leu Arg Asp Lys Leu Lys Glu Gln Asn Phe Gln Gln Lys Val
 65 70 75 80
 Val Asp Gly Leu Ala Ser Gly Ile Asn Gly Val Val Asp Leu Ala Asn
 85 90 95
 Gln Ala Val Gln Arg Gln Ile Asn Ser Arg Leu Asp Pro Val Pro Pro
 100 105 110
 Ala Gly Ser Val Glu Met Pro Gln Val Glu Glu Glu Leu Pro Pro Leu
 115 120 125
 Asp Lys Arg Gly Glu Lys Arg Pro Arg Pro Asp Ala Glu Thr Leu
 130 135 140
 Leu Thr His Thr Asp Glu Pro Pro Pro Tyr Glu Ala Val Lys Leu
 145 150 155 160
 Gly Leu Pro Thr Thr Arg Pro Ile Ala Pro Leu Ala Thr Gly Val Leu
 165 170 175
 Lys Pro Glu Ser Asn Lys Pro Ala Thr Leu Asp Leu Pro Pro Ala
 180 185 190
 Ser Arg Pro Ser Thr Val Ala Lys Pro Leu Pro Pro Val Ala Val Ala
 195 200 205
 Arg Ala Arg Pro Gly Gly Ser Ala Arg Pro His Ala Asn Trp Gln Ser
 210 215 220
 Thr Leu Asn Ser Ile Val Gly Leu Gly Val Gln Ser Val Lys Arg Arg
 225 230 235 240
 Arg Cys Tyr

5

<210> 18

<211> 209

<212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

10

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..209

<223> /mol_tipo="proteina" /organismo="adenovirus AdY25 de chimpancé"

15

<400> 18

Met Ala Glu Pro Thr Gly Ser Gly Glu Gln Glu Leu Arg Ala Ile Ile
 1 5 10 15
 Arg Asp Leu Gly Cys Gly Pro Tyr Phe Leu Gly Thr Phe Asp Lys Arg
 20 25 30
 Phe Pro Gly Phe Met Ala Pro His Lys Leu Ala Cys Ala Ile Val Asn
 35 40 45
 Thr Ala Gly Arg Glu Thr Gly Gly Glu His Trp Leu Ala Phe Ala Trp
 50 55 60
 Asn Pro Arg Ser Asn Thr Cys Tyr Leu Phe Asp Pro Phe Gly Phe Ser
 65 70 75 80
 Asp Glu Arg Leu Lys Gln Ile Tyr Gln Phe Glu Tyr Glu Gly Leu Leu
 85 90 95
 Arg Arg Ser Ala Leu Ala Thr Glu Asp Arg Cys Val Thr Leu Glu Lys
 100 105 110
 Ser Thr Gln Thr Val Gln Gly Pro Arg Ser Ala Ala Cys Gly Leu Phe
 115 120 125
 Cys Cys Met Phe Leu His Ala Phe Val His Trp Pro Asp Arg Pro Met
 130 135 140
 Asp Lys Asn Pro Thr Met Asn Leu Leu Thr Gly Val Pro Asn Gly Met
 145 150 155 160
 Leu Gln Ser Pro Gln Val Glu Pro Thr Leu Arg Arg Asn Gln Glu Ala
 165 170 175
 Leu Tyr Arg Phe Leu Asn Ser His Ser Ala Tyr Phe Arg Ser His Arg
 180 185 190
 Ala Arg Ile Glu Lys Ala Thr Ala Phe Asp Arg Met Asn Asn Gln Asp
 195 200 205
 Met

<210> 19

<211> 512
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

5 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..512
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

10 <400> 19
 Met Ala Gly Arg Gly Gly Ser Gln Ser Glu Arg Arg Arg Glu Arg Thr
 1 5 10 15
 Pro Glu Arg Gly Arg Gly Ser Ala Ser His Pro Pro Ser Arg Gly Gly
 20 25 30
 Glu Ser Pro Ser Pro Pro Leu Pro Pro Lys Arg His Thr Tyr Arg
 35 40 45
 Arg Val Ala Ser Asp Gln Glu Glu Glu Ile Val Val Val Ser Glu
 50 55 60
 Asn Ser Arg Ser Pro Ser Pro Gln Ala Ser Pro Pro Leu Pro Pro
 65 70 75 80
 Lys Lys Lys Pro Arg Lys Thr Lys His Val Val Met Gln Asp Val Ser
 85 90 95
 Gln Asp Ser Glu Asp Glu Arg Gln Ala Glu Glu Glu Leu Ala Ala Val
 100 105 110
 Gly Phe Ser Tyr Pro Pro Val Arg Ile Thr Glu Lys Asp Gly Lys Arg
 115 120 125
 Ser Phe Glu Thr Leu Asp Glu Ser Asp Pro Leu Ala Ala Ala Ala Ser
 130 135 140
 Ala Lys Met Met Val Lys Asn Pro Met Ser Leu Pro Ile Val Ser Ala
 145 150 155 160
 Trp Glu Lys Gly Met Glu Ile Met Thr Met Leu Met Asp Arg Tyr Arg
 165 170 175
 Val Glu Thr Asp Leu Lys Ala Asn Phe Gln Leu Met Pro Glu Gln Gly
 180 185 190
 Glu Val Tyr Arg Arg Ile Cys His Leu Tyr Ile Asn Glu Glu His Arg
 195 200 205
 Gly Ile Pro Leu Thr Phe Thr Ser Asn Lys Thr Leu Thr Thr Met Met
 210 215 220
 Gly Arg Phe Leu Gln Gly Phe Val His Ala His Ser Gln Ile Ala His
 225 230 235 240
 Lys Asn Trp Glu Cys Thr Gly Cys Ala Leu Trp Leu His Gly Cys Thr
 245 250 255
 Glu Ala Glu Gly Lys Leu Arg Cys Leu His Gly Thr Thr Met Ile Gln
 260 265 270
 Lys Glu His Met Ile Glu Met Asp Val Ala Ser Glu Asn Gly Gln Arg
 275 280 285
 Ala Leu Lys Glu Asn Pro Asp Arg Ala Lys Ile Thr Gln Asn Arg Trp
 290 295 300
 Gly Arg Ser Val Val Gln Leu Ala Asn Asn Asp Ala Arg Cys Cys Val
 305 310 315 320
 His Asp Ala Gly Cys Ala Thr Asn Gln Phe Ser Ser Lys Ser Cys Gly
 325 330 335
 Val Phe Phe Thr Glu Gly Ala Lys Ala Gln Gln Ala Phe Arg Gln Leu
 340 345 350
 Glu Ala Phe Met Lys Ala Met Tyr Pro Gly Met Asn Ala Asp Gln Ala
 355 360 365
 Gln Met Met Leu Ile Pro Leu His Cys Asp Cys Asn His Lys Pro Gly
 370 375 380
 Cys Val Pro Thr Met Gly Arg Gln Thr Cys Lys Met Thr Pro Phe Gly
 385 390 395 400
 Met Ala Asn Ala Glu Asp Leu Asp Val Glu Ser Ile Thr Asp Ala Ala
 405 410 415
 Val Leu Ala Ser Val Lys His Pro Ala Leu Met Val Phe Gln Cys Cys
 420 425 430
 Asn Pro Val Tyr Arg Asn Ser Arg Ala Gln Asn Ala Gly Pro Asn Cys
 435 440 445
 Asp Phe Lys Ile Ser Ala Pro Asp Leu Leu Gly Ala Leu Gln Leu Thr
 450 455 460
 Arg Lys Leu Trp Thr Asp Ser Phe Pro Asp Thr Pro Leu Pro Lys Leu
 465 470 475 480
 Leu Ile Pro Glu Phe Lys Trp Leu Ala Lys Tyr Gln Phe Arg Asn Val
 485 490 495
 Ser Leu Pro Ala Gly His Ala Glu Thr Arg Gln Asn Pro Phe Asp Phe
 500 505 510

<210> 20

<211> 802
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

5 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..802
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"
 <4> 20

```

Met Glu Thr Gln Pro Ser Pro Thr Ser Pro Ser Ala Pro Thr Ala Gly
1      5      10      15
Asp Glu Lys Gln Gln Gln Asn Glu Ser Leu Thr Ala Pro Pro Pro
20      25      30
Ser Pro Ala Ser Asp Ala Ala Ala Val Pro Asp Met Gln Glu Met Glu
35      40      45
Glu Ser Ile Glu Ile Asp Leu Gly Tyr Val Thr Pro Ala Glu His Glu
50      55      60
Glu Glu Leu Ala Val Arg Phe Gln Ser Ser Ser Gln Glu Asp Lys Glu
65      70      75      80
Gln Pro Glu Gln Glu Ala Glu Asn Glu Gln Ser Gln Ala Gly Leu Glu
85      90      95
His Gly Asp Tyr Leu His Leu Ser Gly Glu Glu Asp Ala Leu Ile Lys
100     105     110
His Leu Ala Arg Gln Ala Thr Ile Val Lys Asp Ala Leu Leu Asp Arg
115     120     125
Thr Glu Val Pro Leu Ser Val Glu Glu Leu Ser Arg Ala Tyr Glu Leu
130     135     140
    
```

10

ES 2 659 183 T3

Asn Leu Phe Ser Pro Arg Val Pro Pro Lys Arg Gln Pro Asn Gly Thr
 145 150 155 160
 Cys Glu Pro Asn Pro Arg Leu Asn Phe Tyr Pro Val Phe Ala Val Pro
 165 170 175
 Glu Ala Leu Ala Thr Tyr His Ile Phe Phe Lys Asn Gln Lys Ile Pro
 180 185 190
 Val Ser Cys Arg Ala Asn Arg Thr Arg Ala Asp Ala Leu Phe Asn Leu
 195 200 205
 Gly Pro Gly Ala Arg Leu Pro Asp Ile Ala Ser Leu Glu Glu Val Pro
 210 215 220
 Lys Ile Phe Glu Gly Leu Gly Ser Asp Glu Thr Arg Ala Ala Asn Ala
 225 230 235 240
 Leu Gln Gly Glu Gly Gly Glu His Glu His His Ser Ala Leu Val
 245 250 255
 Glu Leu Glu Gly Asp Asn Ala Arg Leu Ala Val Leu Lys Arg Thr Val
 260 265 270
 Glu Leu Thr His Phe Ala Tyr Pro Ala Leu Asn Leu Pro Pro Lys Val
 275 280 285
 Met Ser Ala Val Met Asp Gln Val Leu Ile Lys Arg Ala Ser Pro Ile
 290 295 300
 Ser Glu Asp Glu Gly Met Gln Asp Ser Glu Glu Gly Lys Pro Val Val
 305 310 315 320
 Ser Asp Glu Gln Leu Ala Arg Trp Leu Gly Pro Asn Ala Thr Pro Gln
 325 330 335
 Ser Leu Glu Glu Arg Arg Lys Leu Met Met Ala Val Val Leu Val Thr
 340 345 350
 Val Glu Leu Glu Cys Leu Arg Arg Phe Phe Ala Asp Ala Glu Thr Leu
 355 360 365
 Arg Lys Val Glu Glu Asn Leu His Tyr Leu Phe Arg His Gly Phe Val
 370 375 380
 Arg Gln Ala Cys Lys Ile Ser Asn Val Glu Leu Thr Asn Leu Val Ser
 385 390 395 400
 Tyr Met Gly Ile Leu His Glu Asn Arg Leu Gly Gln Asn Val Leu His
 405 410 415
 Thr Thr Leu Arg Gly Glu Ala Arg Arg Asp Tyr Ile Arg Asp Cys Val
 420 425 430
 Tyr Leu Tyr Leu Cys His Thr Trp Gln Thr Gly Met Gly Val Trp Gln
 435 440 445
 Gln Cys Leu Glu Glu Gln Asn Leu Lys Glu Leu Cys Lys Leu Leu Gln
 450 455 460
 Lys Asn Leu Lys Gly Leu Trp Thr Gly Phe Asp Glu Arg Thr Thr Ala
 465 470 475 480
 Ser Asp Leu Ala Asp Leu Ile Phe Pro Glu Arg Leu Arg Leu Thr Leu
 485 490 495
 Arg Asn Gly Leu Pro Asp Phe Met Ser Gln Ser Met Leu Gln Asn Phe
 500 505 510
 Arg Ser Phe Ile Leu Glu Arg Ser Gly Ile Leu Pro Ala Thr Cys Ser
 515 520 525
 Ala Leu Pro Ser Asp Phe Val Pro Leu Thr Phe Arg Glu Cys Pro Pro
 530 535 540
 Pro Leu Trp Ser His Cys Tyr Leu Leu Arg Leu Ala Asn Tyr Leu Ala
 545 550 555 560
 Tyr His Ser Asp Val Ile Glu Asp Val Ser Gly Glu Gly Leu Leu Glu
 565 570 575
 Cys His Cys Arg Cys Asn Leu Cys Thr Pro His Arg Ser Leu Ala Cys
 580 585 590
 Asn Pro Gln Leu Leu Ser Glu Thr Gln Ile Ile Gly Thr Phe Glu Leu
 595 600 605
 Gln Gly Pro Ser Glu Gly Glu Gly Ala Lys Gly Gly Leu Lys Leu Thr
 610 615 620
 Pro Gly Leu Trp Thr Ser Ala Tyr Leu Arg Lys Phe Val Pro Glu Asp
 625 630 635 640
 Tyr His Pro Phe Glu Ile Arg Phe Tyr Glu Asp Gln Ser Gln Pro Pro
 645 650 655
 Lys Ala Glu Leu Ser Ala Cys Val Ile Thr Gln Gly Ala Ile Leu Ala
 660 665 670
 Gln Leu Gln Ala Ile Gln Lys Ser Arg Gln Glu Phe Leu Leu Lys Lys
 675 680 685

ES 2 659 183 T3

Gly Arg Gly Val Tyr Leu Asp Pro Gln Thr Gly Glu Glu Leu Asn Pro
 690 695 700
 Gly Phe Pro Gln Asp Ala Pro Arg Lys Gln Glu Ala Glu Ser Gly Ala
 705 710 715 720
 Ala Ala Arg Gly Gly Phe Gly Gly Arg Leu Gly Glu Gln Gln Ser Gly
 725 730 735
 Arg Gly Asp Gly Gly Arg Leu Gly Gln His Ser Gly Arg Gly Gly Gln
 740 745 750
 Pro Ala Arg Gln Ser Gly Gly Arg Arg Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly
 755 760 765
 Gly Arg Ser Ser Arg Arg Gln Thr Val Val Leu Gly Gly Gly Glu Ser
 770 775 780
 Lys Gln His Gly Tyr His Leu Arg Ser Gly Ser Gly Ser Arg Ser Ala
 785 790 795 800
 Pro Gln

<210> 21
 <211> 184
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..184
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 21
 Met Pro Arg Gly Asn Lys Lys Leu Lys Val Glu Leu Pro Pro Val Glu
 1 5 10 15
 Asp Leu Glu Glu Asp Trp Glu Asn Ser Ser Gln Ala Glu Glu Met Glu
 20 25 30
 Glu Asp Trp Asp Ser Thr Gln Ala Glu Glu Asp Ser Leu Gln Asp Ser
 35 40 45
 Leu Glu Glu Asp Glu Glu Glu Ala Glu Glu Glu Val Glu Glu Ala Ala
 50 55 60
 Ala Ala Arg Pro Ser Ser Ser Ala Gly Glu Lys Ala Ser Ser Thr Asp
 65 70 75 80
 Thr Ile Ser Ala Pro Gly Arg Gly Pro Ala Arg Pro His Ser Arg Trp
 85 90 95
 Asp Glu Thr Gly Arg Phe Pro Asn Pro Thr Thr Gln Thr Gly Lys Lys
 100 105 110
 Glu Arg Gln Gly Tyr Lys Ser Trp Arg Gly His Lys Asn Ala Ile Val
 115 120 125
 Ser Cys Leu Gln Ala Cys Gly Asn Ile Ser Phe Thr Arg Arg Tyr
 130 135 140
 Leu Leu Phe His Arg Gly Val Asn Phe Pro Arg Asn Ile Leu His Tyr
 145 150 155 160
 Tyr Arg His Leu His Ser Pro Tyr Tyr Phe Gln Glu Glu Ala Ala Ala
 165 170 175
 Ala Glu Lys Asp Gln Lys Thr Ser
 180

15 <210> 22
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 20 <222> 1..219
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

25 <400> 22
 Met Pro Arg Gly Asn Lys Lys Leu Lys Val Glu Leu Pro Pro Val Glu
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Glu Asp Trp Glu Asn Ser Ser Gln Ala Glu Glu Met Glu
 20 25 30
 Glu Asp Trp Asp Ser Thr Gln Ala Glu Glu Asp Ser Leu Gln Asp Ser
 35 40 45
 Leu Glu Glu Asp Glu Glu Glu Ala Glu Glu Val Glu Glu Ala Ala
 50 55 60
 Ala Ala Arg Pro Ser Ser Ala Gly Glu Lys Ala Ser Ser Thr Asp
 65 70 75 80
 Thr Ile Ser Ala Pro Gly Arg Gly Pro Ala Arg Pro His Ser Arg Trp
 85 90 95
 Asp Glu Thr Gly Arg Phe Pro Asn Pro Thr Thr Gln Thr Ala Pro Thr
 100 105 110
 Thr Ser Lys Lys Arg Gln Gln Gln Gln Lys Lys Thr Arg Lys Pro Ala
 115 120 125
 Arg Lys Ser Thr Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Leu Arg Ile Ala Ala
 130 135 140
 Asn Glu Pro Ala Gln Thr Arg Glu Leu Arg Asn Arg Ile Phe Pro Thr
 145 150 155 160
 Leu Tyr Ala Ile Phe Gln Gln Ser Arg Gly Gln Glu Gln Glu Leu Lys
 165 170 175
 Val Lys Asn Arg Ser Leu Arg Ser Leu Thr Arg Ser Cys Leu Tyr His
 180 185 190
 Lys Ser Glu Asp Gln Leu Gln Arg Thr Leu Glu Asp Ala Glu Ala Leu
 195 200 205
 Phe Asn Lys Tyr Cys Ala Leu Thr Leu Lys Glu
 210 215

<210> 23

<211> 227

5 <212> PRT

<213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..227

<223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 23

Met Ser Lys Glu Ile Pro Thr Pro Tyr Met Trp Ser Tyr Gln Pro Gln
 1 5 10 15
 Met Gly Leu Ala Ala Gly Ala Ala Gln Asp Tyr Ser Thr Arg Met Asn
 20 25 30
 Trp Leu Ser Ala Gly Pro Ala Met Ile Ser Arg Val Asn Asp Ile Arg
 35 40 45
 Ala His Arg Asn Gln Ile Leu Glu Gln Ser Ala Leu Thr Ala Thr
 50 55 60
 Pro Arg Asn His Leu Asn Pro Arg Asn Trp Pro Ala Ala Leu Val Tyr
 65 70 75 80
 Gln Glu Ile Pro Gln Pro Thr Thr Val Leu Leu Pro Arg Asp Ala Gln
 85 90 95
 Ala Glu Val Gln Leu Thr Asn Ser Gly Val Gln Leu Ala Gly Gly Ala
 100 105 110
 Thr Leu Cys Arg His Arg Pro Ala Gln Gly Ile Lys Arg Leu Val Ile
 115 120 125
 Arg Gly Arg Gly Thr Gln Leu Asn Asp Glu Val Val Ser Ser Ser Leu
 130 135 140
 Gly Leu Arg Pro Asp Gly Val Phe Gln Leu Ala Gly Ser Gly Arg Ser
 145 150 155 160
 Ser Phe Thr Pro Arg Gln Ala Val Leu Thr Leu Glu Ser Ser Ser Ser
 165 170 175
 Gln Pro Arg Ser Gly Gly Ile Gly Thr Leu Gln Phe Val Glu Glu Phe
 180 185 190
 Thr Pro Ser Val Tyr Phe Asn Pro Phe Ser Gly Ser Pro Gly His Tyr
 195 200 205
 Pro Asp Glu Phe Ile Pro Asn Phe Asp Ala Ile Ser Glu Ser Val Asp
 210 215 220
 Gly Tyr Asp

15 225

<210> 24

<211> 106

<212> PRT

20 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>

<221> FUENTE
 <222> 1..106
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

5 <400> 24
 Met Ser His Gly Gly Ala Ala Asp Leu Ala Arg Leu Arg His Leu Asp
 1 5 10 15
 His Cys Arg Arg Phe Arg Cys Phe Ala Arg Asp Leu Ala Glu Phe Thr
 20 25 30
 Tyr Phe Glu Leu Pro Glu Glu His Pro Gln Gly Pro Ala His Gly Val
 35 40 45
 Arg Ile Val Val Glu Gly Gly Leu Asp Ser His Leu Arg Ile Phe
 50 55 60
 Ser Gln Arg Pro Ile Leu Val Glu Arg Gln Gln Gly Asn Thr Leu Leu
 65 70 75 80
 Thr Leu Tyr Cys Ile Cys Asp His Pro Gly Leu His Glu Ser Leu Cys
 85 90 95
 Cys Leu Leu Cys Thr Glu Tyr Asn Lys Ser
 100 105

<210> 25
 <211> 212
 10 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 15 <222> 1..212
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 25
 Met Lys Val Phe Val Val Cys Cys Val Leu Ser Ile Ile Lys Ala Glu
 1 5 10 15
 Ile Ser Asp Tyr Ser Gly Leu Asn Cys Gly Val Ser Ala Ser Ile Asn
 20 25 30
 Arg Ser Leu Thr Phe Thr Gly Asn Glu Thr Glu Leu Gln Val Gln Cys
 35 40 45
 Lys Pro His Lys Lys Tyr Leu Thr Trp Leu Tyr Gln Gly Ser Pro Ile
 50 55 60
 Ala Val Val Asn His Cys Asp Asp Asp Gly Val Leu Leu Asn Gly Pro
 65 70 75 80
 Ala Asn Leu Thr Phe Ser Thr Arg Arg Ser Lys Leu Leu Leu Phe Arg
 85 90 95
 Pro Phe Leu Pro Gly Thr Tyr Gln Cys Ile Ser Gly Pro Cys His His
 100 105 110
 Thr Phe His Leu Ile Pro Asn Thr Thr Ser Ser Pro Ala Pro Leu Pro
 115 120 125
 Thr Asn Asn Gln Thr Asn His His Gln Arg Tyr Arg Arg Asp Leu Val
 130 135 140
 Ser Glu Ser Asn Thr Thr His Thr Gly Gly Glu Leu Arg Gly Arg Lys
 145 150 155 160
 Pro Ser Gly Ile Tyr Tyr Gly Pro Trp Glu Val Val Gly Leu Ile Ala
 165 170 175
 Leu Gly Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Ala Leu Cys Tyr Leu Tyr Leu
 180 185 190
 Pro Cys Phe Ser Tyr Leu Val Val Leu Cys Cys Trp Phe Lys Lys Trp
 195 200 205
 Gly Arg Ser Pro

20 210
 <210> 26
 <211> 176
 <212> PRT
 25 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..176
 30 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 26

ES 2 659 183 T3

Met Gly Lys Ile Thr Leu Val Cys Gly Val Leu Val Thr Val Val Leu
 1 5 10 15
 Ser Ile Leu Gly Gly Ser Ala Ala Val Val Thr Glu Lys Lys Ala
 20 25 30
 Asp Pro Cys Leu Thr Phe Asn Pro Asp Lys Cys Arg Leu Ser Phe Gln
 35 40 45
 Pro Asp Gly Asn Arg Cys Ala Val Leu Ile Lys Cys Gly Trp Glu Cys
 50 55 60
 Glu Ser Val Leu Val Gln Tyr Lys Asn Lys Thr Trp Asn Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Ala Ser Thr Trp Gln Pro Gly Asp Pro Glu Trp Tyr Thr Val Ser Val
 85 90 95
 Pro Gly Ala Asp Gly Ser Leu Arg Thr Val Asn Asn Thr Phe Ile Phe
 100 105 110
 Glu His Met Cys Glu Thr Ala Met Phe Met Ser Lys Gln Tyr Gly Met
 115 120 125
 Trp Pro Arg Lys Glu Asn Ile Val Val Phe Ser Ile Ala Tyr Ser
 130 135 140
 Ala Cys Thr Val Leu Ile Thr Ala Ile Val Cys Leu Ser Ile His Met
 145 150 155 160
 Leu Ile Ala Ile Arg Pro Arg Asn Asn Ala Glu Lys Glu Lys Gln Pro
 165 170 175

<210> 27
 <211> 209
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..209
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 27
 Met Lys Ile Leu Ser Leu Phe Cys Phe Ser Ile Ile Ile Thr Ser Ala
 1 5 10 15
 Ile Cys Asn Ser Val Asp Lys Asp Val Thr Val Thr Thr Gly Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Thr Leu Lys Gly Pro Pro Ser Gly Met Leu Ser Trp Tyr Cys Tyr
 35 40 45
 Phe Gly Thr Asp Val Ser Gln Thr Glu Leu Cys Asn Phe Gln Lys Gly
 50 55 60
 Lys Thr Gln Asn Pro Lys Ile His Asn Tyr Gln Cys Asn Gly Thr Asp
 65 70 75 80
 Leu Val Leu Phe Asn Ile Thr Lys Thr Tyr Ala Gly Ser Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Pro Gly Asp Asn Val Asp Asn Met Ile Phe Tyr Glu Leu Gln Val Val
 100 105 110
 Asp Pro Thr Thr Pro Ala Pro Pro Thr Thr Thr Thr Lys Ala His Ser
 115 120 125
 Thr Asp Thr Gln Glu Thr Thr Pro Glu Ala Glu Val Ala Glu Leu Ala
 130 135 140
 Lys Gln Ile His Glu Asp Ser Phe Val Ala Asn Thr Pro Thr His Pro
 145 150 155 160
 Gly Pro Gln Cys Pro Gly Pro Leu Val Ser Gly Ile Val Gly Val Leu
 165 170 175
 Cys Gly Leu Ala Val Ile Ile Ile Cys Met Phe Ile Phe Ala Cys Cys
 180 185 190
 Tyr Arg Arg Leu His Arg Gln Lys Ser Asp Pro Leu Leu Asn Leu Tyr
 195 200 205
 15 Val

<210> 28
 <211> 302
 <212> PRT
 20 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 25 <222> 1..302
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 28

ES 2 659 183 T3

Met Lys Ala Leu Ser Thr Leu Val Phe Leu Thr Leu Ile Gly Ile Val
 1 5 10 15
 Phe Asn Ser Lys Ile Thr Arg Val Ser Phe Leu Lys His Val Asn Val
 20 25 30
 Thr Glu Gly Asn Asn Ile Thr Leu Val Gly Val Glu Gly Ala Gln Asn
 35 40 45
 Thr Thr Trp Thr Lys Tyr His Leu Gly Trp Lys Asp Ile Cys Thr Trp
 50 55 60
 Asn Val Thr Tyr Phe Cys Ile Gly Val Asn Leu Thr Ile Val Asn Ala
 65 70 75 80
 Asn Gln Ser Gln Asn Gly Leu Ile Lys Gly Gln Ser Val Ser Val Thr
 85 90 95
 Ser Asp Gly Tyr Thr Gln His Asn Phe Asn Tyr Asn Ile Thr Val
 100 105 110
 Ile Pro Leu Pro Thr Pro Ser Pro Pro Ser Thr Thr Gln Thr Thr Gln
 115 120 125
 Thr Thr His Thr Thr Gln Ser Ser Thr Thr Thr Met Gln Thr Thr Gln
 130 135 140
 Thr Thr Thr Tyr Thr Thr Ser Pro Gln Pro Thr Thr Thr Thr Ala Glu
 145 150 155 160
 Ala Ser Ser Ser Pro Thr Ile Lys Val Ala Phe Leu Met Leu Ala Pro
 165 170 175
 Ser Ser Ser Pro Thr Ala Ser Thr Asn Glu Gln Thr Thr Glu Phe Leu
 180 185 190
 Ser Thr Ile Gln Ser Ser Thr Thr Ala Thr Ser Ser Ala Phe Ser Ser
 195 200 205
 Thr Ala Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ser Met Pro Ile Ser Asn Ala Thr
 210 215 220
 Thr Ser Pro Ala Pro Leu Pro Thr Pro Leu Lys Gln Ser Glu Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Gln Leu Gln Ile Thr Leu Leu Ile Val Ile Gly Val Val Ile Leu
 245 250 255
 Ala Val Leu Leu Tyr Phe Ile Phe Cys Arg Arg Ile Pro Asn Ala Lys
 260 265 270
 Pro Ala Tyr Lys Pro Ile Val Ile Gly Thr Pro Glu Pro Leu Gln Val
 275 280 285
 Glu Gly Gly Leu Arg Asn Leu Leu Phe Ser Phe Thr Val Trp
 290 295 300

<210> 29
 <211> 91
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..91
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 29
 Met Ile Pro Arg His Phe Ile Ile Thr Ser Leu Ile Cys Val Leu Gln
 1 5 10 15
 Val Cys Ala Thr Leu Ala Leu Val Ala Asn Ala Ser Pro Asp Cys Ile
 20 25 30
 Gly Ala Phe Ala Ser Tyr Val Leu Phe Ala Phe Ile Thr Cys Ile Cys
 35 40 45
 Cys Cys Ser Ile Val Cys Leu Leu Ile Thr Phe Phe Gln Phe Val Asp
 50 55 60
 Trp Val Phe Val Arg Ile Ala Tyr Leu Arg His His Pro Gln Tyr Arg
 65 70 75 80
 Asp Gln Arg Val Ala Gln Leu Leu Arg Leu Ile
 85 90

15 <210> 30
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

20 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..147
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

25 <400> 30

ES 2 659 183 T3

Met Arg Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Ala Pro Leu Ala
 1 5 10 15
 Ala Pro Leu Ser Leu Lys Ser Pro Thr Gln Ser Pro Glu Glu Val Arg
 20 25 30
 Lys Cys Lys Phe Gln Glu Pro Trp Lys Phe Leu Ser Cys Tyr Lys Leu
 35 40 45
 Lys Ser Glu Met His Pro Ser Trp Ile Met Ile Val Gly Ile Val Asn
 50 55 60
 Ile Leu Ala Cys Thr Leu Phe Ser Phe Val Ile Tyr Pro Arg Phe Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Trp Asn Ala Pro Glu Ala Leu Trp Leu Pro Pro Asp Pro Asp
 85 90 95
 Thr Pro Pro Gln Gln Gln Gln Gln Asn Gln Ala Gln Ala His Ala Pro
 100 105 110
 Pro Gln Pro Arg Pro Gln Tyr Met Pro Ile Leu Asn Tyr Glu Ala Glu
 115 120 125
 Ala Gln Arg Ala Met Leu Pro Ala Ile Ser Tyr Phe Asn Leu Thr Gly
 130 135 140
 Gly Asp Asp
 145

<210> 31
 <211> 134
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..134
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 31
 Met Thr Asp Pro Met Ala Asn Asn Thr Val Asn Asp Leu Leu Asp Met
 1 5 10 15
 Asp Gly Arg Ala Ser Glu Gln Arg Leu Ala Gln Leu Arg Ile Arg Gln
 20 25 30
 Gln Gln Glu Arg Ala Val Lys Glu Leu Gln Asp Ala Val Ala Ile His
 35 40 45
 Gln Cys Lys Arg Gly Ile Phe Cys Leu Val Lys Gln Ala Lys Ile Ser
 50 55 60
 Phe Glu Val Thr Ser Thr Asp His Arg Leu Ser Tyr Glu Leu Leu Gln
 65 70 75 80
 Gln Arg Gln Lys Phe Thr Cys Leu Val Gly Val Asn Pro Ile Val Ile
 85 90 95
 Thr Gln Gln Ser Gly Asp Thr Lys Gly Cys Ile His Cys Ser Cys Asp
 100 105 110
 Ser Pro Glu Cys Val His Thr Leu Ile Lys Thr Leu Cys Gly Leu Arg
 115 120 125
 Asp Leu Leu Pro Met Asn
 130

<210> 32
 <211> 141
 <212> PRT
 20 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..141
 25 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 32

ES 2 659 183 T3

Met Ser Gly Asn Ser Ser Ile Met Thr Arg Ser Arg Thr Arg Leu Ala
 1 5 10 15
 Ser Ser Arg His Pro Tyr Gln Pro Pro Ala Pro Leu Pro Arg Cys
 20 25 30
 Glu Glu Thr Glu Thr Arg Ala Ser Leu Val Glu Asp His Pro Val Leu
 35 40 45
 Pro Asp Cys Asp Thr Leu Ser Met His Asn Ile Thr Val Ile Pro Thr
 50 55 60
 Thr Glu Asp Ser Pro Gln Leu Leu Asn Phe Glu Val Gln Met Gln Glu
 65 70 75 80
 Cys Pro Glu Gly Phe Ile Ser Leu Thr Asp Pro Arg Leu Ala Arg Ser
 85 90 95
 Glu Thr Val Trp Asn Val Glu Thr Lys Thr Met Ser Ile Thr Asn Gly
 100 105 110
 Ile Gln Met Phe Lys Ala Val Arg Gly Glu Arg Val Val Tyr Ser Met
 115 120 125
 Ser Trp Glu Gly Gly Gly Lys Ile Thr Thr Arg Ile Leu
 130 135 140

<210> 33
 <211> 299
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..299
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 33
 Met Ser Gly Asn Ser Ser Ile Met Thr Arg Ser Arg Thr Arg Leu Ala
 1 5 10 15
 Ser Ser Arg His His Pro Tyr Gln Pro Pro Ala Pro Leu Pro Arg Cys
 20 25 30
 Glu Glu Thr Glu Thr Arg Ala Ser Leu Val Glu Asp His Pro Val Leu
 35 40 45
 Pro Asp Cys Asp Thr Leu Ser Met His Asn Val Ser Cys Val Arg Gly
 50 55 60
 Leu Pro Cys Ser Ala Gly Phe Thr Val Leu Gln Glu Phe Pro Val Pro
 65 70 75 80
 Trp Asp Met Val Leu Thr Pro Glu Glu Leu Arg Val Leu Lys Thr Cys
 85 90 95
 Met Ser Val Cys Leu Cys Cys Ala Asn Ile Asp Leu Phe Ser Ser Gln
 100 105 110
 Leu Ile His Gly Arg Glu Arg Trp Val Leu His Cys His Cys Gln Asp
 115 120 125
 Pro Gly Ser Leu Arg Cys Met Ala Gly Gly Ala Val Leu Ala Ile Trp
 130 135 140
 Phe Arg Arg Ile Ile Gln Gly Cys Met Phe Asn Gln Arg Val Met Trp
 145 150 155 160
 Tyr Arg Glu Val Val Asn Leu His Met Pro Lys Glu Ile Met Tyr Met
 165 170 175
 Gly Ser Val Phe Trp Arg Gly Arg His Leu Ile Tyr Ile Arg Ile Trp
 180 185 190
 Tyr Asp Gly His Val Gly Ser Ile Val Pro Gln Met Ser Phe Gly Trp
 195 200 205
 Ser Thr Leu Asn Tyr Gly Leu Leu Asn Asn Leu Val Val Leu Cys Cys
 210 215 220
 Thr Tyr Cys Ser Asp Leu Ser Glu Ile Arg Ile Arg Cys Cys Ala Arg
 225 230 235 240
 Arg Thr Arg Arg Leu Met Leu Arg Ala Ile Gly Ile Met Arg Arg Glu
 245 250 255
 Ser Leu Asp Pro Asp Pro Leu Ser Ser Ser Leu Thr Glu Arg Arg Arg
 260 265 270
 Gln Arg Leu Leu Arg Gly Leu Met Arg His Asn Arg Pro Ile Pro Phe
 275 280 285
 Ala Asp Tyr Asp Ser His Arg Ser Ser Ser Arg
 290 295

<210> 34
 <211> 122
 <212> PRT
 20 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

ES 2 659 183 T3

5 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..122
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 34
 Met Val Leu Pro Val Leu Pro Ser Pro Ser Val Thr Glu Thr Gln Gln
 1 5 10 15
 Asn Cys Ile Ile Trp Leu Gly Leu Ala His Ser Thr Val Ala Asp Val
 20 25 30
 Ile Arg Ala Ile Arg Ala Asp Gly Ile Phe Ile Thr Gln Glu Ala Gln
 35 40 45
 Glu Ile Leu His Ala Leu Arg Glu Trp Leu Phe Tyr Asn Phe Asn Thr
 50 55 60
 Glu Arg Ser Lys Arg Arg Asp Arg Arg Arg Ala Val Cys Ser Ala
 65 70 75 80
 Arg Thr Arg Phe Cys Phe Val Lys Tyr Glu Asn Val Arg Lys Gln Leu
 85 90 95
 His His Asp Thr Ile Gln Asn Thr Ile Ser Val Ile Pro Pro Ser Ser
 100 105 110
 Val Pro Thr Ala Gly Pro Leu Thr Ser Leu
 115 120

10 <210> 35
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

15 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..117
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 35
 Met Arg Val Cys Leu Arg Met Pro Val Glu Gly Ala Leu Arg Glu Leu
 1 5 10 15
 Phe Ile Met Ala Gly Leu Asp Leu Pro Gln Glu Leu Ile Arg Ile Ile
 20 25 30
 Gln Gly Trp Lys Asn Glu Asn Tyr Leu Gly Met Val Gln Glu Cys Asn
 35 40 45
 Met Met Ile Glu Glu Leu Glu Asn Ala Pro Ala Phe Ala Val Leu Leu
 50 55 60
 Phe Leu Asp Val Arg Val Glu Ala Leu Leu Glu Ala Thr Val Glu His
 65 70 75 80
 Leu Glu Asn Arg Val Thr Phe Asp Leu Ala Val Ile Phe His Gln His
 85 90 95
 Ser Gly Gly Glu Arg Cys His Leu Arg Asp Leu His Phe Glu Val Leu
 100 105 110
 Arg Asp Arg Leu Glu
 115

20

25 <210> 36
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

30 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..129
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 36

Met Leu Glu Arg Thr Pro Cys Thr Tyr Ser Ile Val Val Pro Glu Ala
 1 5 10 15
 Leu Asn Leu His Leu Asp Asp Phe Ser Phe Val Asp Phe Leu Lys Asn
 20 25 30
 Cys Leu Pro Asp Phe Leu Ser Ser Tyr Leu Glu Asp Ile Thr Gly Ser
 35 40 45
 Ser Gln His Ala Tyr Phe Asn Leu Thr Phe Gly Asn Ala His Trp Gly
 50 55 60
 Gly Leu Arg Phe Ile Cys Asn Val Ala Cys Pro Ala Leu Ile Pro Gly
 65 70 75 80
 Gly Pro Met Ala Lys Asn Phe Gly Asp Asp Met Lys Asp Tyr Ile Gln
 85 90 95
 Leu Leu Leu Arg Glu Glu Leu Arg Asp Arg Gly Arg Asp Phe Asp Ile
 100 105 110
 Pro Ile Val Asn Leu Leu Gln Val Asn Gln Glu Gln Asn Leu Leu Glu
 115 120 125
 Leu

<210> 37
 <211> 124
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus AdY25 de chimpancé

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..124
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo="Adenovirus AdY25 de chimpancé"

<400> 37
 Met Asp Ala Glu Ala Leu Tyr Val Phe Leu Glu Gly Ala Gly Ala Leu
 1 5 10 15
 Leu Pro Val Gln Glu Gly Ser Asn Tyr Ile Phe Tyr Ala Pro Ala Asn
 20 25 30
 Phe Val Leu His Pro His Gly Val Ala Leu Leu Glu Leu Arg Leu Ser
 35 40 45
 Ile Val Val Pro Arg Gly Phe Ile Gly Arg Phe Phe Ser Leu Thr Asp
 50 55 60
 Ala Asn Val Pro Gly Val Tyr Ala Ser Ser Arg Ile Ile His Ala Gly
 65 70 75 80
 His Arg Glu Gly Leu Ser Val Met Leu Phe Asn His Gly Asp Ser Phe
 85 90 95
 Tyr Glu Gly Arg Ala Gly Asp Pro Val Ala Cys Leu Val Leu Glu Arg
 100 105 110
 Val Ile Tyr Pro Pro Val Arg Gln Ala Ser Met Val
 115 120

<210> 38
 <211> 30964
 <212> ADN
 20 <213> Artificial Secuencia

<220>
 <221> fuente
 <222> 1..30964
 25 <223> /mol_tipo="ADN" /nota=" vector viral basado en Adenovirus AdY25 de chimpancé" /organismo="Secuencia Artificial"

<400> 38

ES 2 659 183 T3

ttaatcgcgt ttaaaccat catcaataat atacctcaa cttttgtgc gcgtaatat	60
gcaaatgagg cgtttgaatt tgggaagga ggaaggtgat tggccgagag aagggcgacc	120
gttagggcg gggcgagtga cgttttgatg acgtgaccgc gaggaggagc cagtttgcaa	180
gttctcgtgg gaaaagtgac gtcaaacgag gtgtggtttg aacacggaaa tactcaattt	240
tcccgcgctc tctgacagga aatgaggtgt ttctaggcgg atgcaagtga aaacgggcca	300
ttttcgcgcg aaaactgaat gaggaagtga aaatctgagt aatttcgcgt ttatgacagg	360
gaggagtatt tgccgagggc cgagtagact ttgaccgatt acgtgggggt ttcgattacc	420
gtgtttttca cctaaatttc cgcgtagcgt gtcaaagtcc ggtgttttta cgtaggtgct	480
agctgatcgc cagggatatt aaacctgcgc tctccagtca agaggccact cttgagtgcc	540
agcgagaaga gttttctcct ccgcgcgca gtcagatcta cactttgaaa ggcgatcgt	600
agcgacatcg atcacaagtt tgtacaaaa agctgaacga gaaacgtaaa atgatataaa	660
tatcaatata ttaaattaga ttttgcataa aaaacagact acataatact gtaaaacaca	720
acatatccag tcaactatggc ggccgccgat ttattcaaca aagccacgtt gtgtctcaaa	780
atctctgatg ttacattgca caagataaaa atatatcatc atgaacaata aaactgtctg	840
cttacataaa cagtaataca aggggtgtta tgagccatat tcaacgggaa acgtcttgct	900
cgaggccgcg attaaattcc aacatggatg ctgatttata tgggtataaa tgggctcgtg	960
ataatgctgg gcaatcaggt gcgacaatct atcgattgta tgggaagccc gatgcgccag	1020
agttgtttct gaaacatggc aaaggtagcg ttgccaatga tgttacagat gagatggtca	1080
gactaaactg gctgacggaa tttatgcctc tccgaccat caagcatttt atccgtactc	1140
ctgatgatgc atggttactc accactgcga tccccgggaa aacagcattc caggtattag	1200
aagaatatcc tgattcaggt gaaaatattg ttgatgcgct ggcagtgttc ctgcgccggt	1260
tgcatcgat tctgtttgt aattgtcctt ttaacagcga tcgctatatt cgtctcgctc	1320
agggcaatc acgaatgaat aacggtttgg ttgatgcgag tgattttgat gacgagcgta	1380

ES 2 659 183 T3

atggctggcc tgttgaacaa gtctggaaag aaatgcataa gcttttgcca ttctcaccgg 1440
 attcagtcgt cactcatggt gatttctcac ttgataacct tatttttgac gaggggaaat 1500
 taataggttg tattgatgtt ggacgagtcg gaatcgcaga ccgataaccag gatcttgcca 1560
 tcctatggaa ctgacctggt gagttttctc cttcattaca gaaacggctt tttcaaaaat 1620
 atggtattga taatcctgat atgaataaat tgcagtttca tttgatgctc gatgagtttt 1680
 tctaatacaga attggttaat tggttgtaac actggcacgc gtggatccgg cttactaaaa 1740
 gccagataac agtatgcgta tttgcgcgct gatttttgcg gtataagaat atatactgat 1800
 atgtataccc gaagtatgtc aaaaagaggt atgctatgaa gcagcgtatt acagtgacag 1860
 ttgacagcga cagctatcag ttgctcaagg catatatgat gtcaataatct ccggtctggt 1920
 aagcacaacc atgcagaatg aagcccgtcg tctgcgtgcc gaacgctgga aagcggaaaa 1980
 tcaggaaggg atggctgagg tcgcccgggt tattgaaatg aacggctctt ttgctgacga 2040
 gaacaggggc tggtgaaatg cagtttaagg tttacacctt taaaagagag agccgttatt 2100
 gtctgtttgt ggatgtacag agtgateatta ttgacacgcc cgggcgacgg atggtgatcc 2160
 ccctggccag tgcacgtctg ctgtcagata aagtctcccg tgaactttac ccggtggtgc 2220
 atatcgggga tgaagctgg cgcatgatga ccaccgatat ggccagtgtg ccggtctccg 2280
 ttatcgggga agaagtggct gatctcagcc accgcgaaaa tgacatcaaa aacgccatta 2340
 acctgatgtt ctggggaata taaatgtcag gctcccttat acacagccag tctgcaggtc 2400
 gaccatagtg actggatag ttgtgtttta cagtattatg tagtctgttt tttatgcaa 2460
 atctaattta atatattgat atttatatca ttttacgttt ctcgttcagc tttctgttac 2520
 aaagtgtgta tcgattcgac agatcgcgat cgcagtgagt agtgttctgg ggcgggggag 2580
 gacctgcatg agggccagaa tgactgaaat ctgtgctttt ctgtgtgttg cagcatcatg 2640
 agcgggaagcg gctcctttga gggaggggta ttcagccctt atctgacggg gcgtctcccc 2700
 tcctggggcg gagtgcgca gaatgtgat ggatccacgg tggacggccg gcccgctgag 2760
 cccgcgaact cttcaaccct gacctatgca accctgagct cttcgtcggg ggacgcagct 2820
 gccgcgcag ctgctgcatc cgccgccagc gccgtgcgcg gaatggccat ggcgcgccggc 2880
 tactacggca ctctggtggc caactcgagt tccaccaata atcccgcag cctgaacgag 2940
 gagaagctgc tgctgctgat ggcccagctt gaggccttga cccagcgctt ggcgagctg 3000
 acccagcagg tggctcagct gcaggagcag acgcgggccc cggttgccac ggtgaaatcc 3060
 aaataaaaaa tgaatcaata aataaacgga gacggttgtt gattttaaca cagagtctga 3120
 atctttattt gatttttcgc gcgcggtagg ccctggacca ccggtctcga tcattgagca 3180
 cccggtggat cttttccagg acccggtaga ggtgggcttg gatgttgagg tacatgggca 3240
 tgagcccgtc ccgggggtgg aggtagctcc attgcagggc ctcgtgctcg ggggtggtgt 3300
 tgtaaatcac ccagtcatag caggggcgca gggcgtggtg ttgcacaata tctttgagga 3360
 ggagactgat ggccacgggc agcccttgg tgtaggtgtt tacaatctg ttgagctggg 3420

ES 2 659 183 T3

agggatgcat gcggggggag atgagggtgca tcttggcctg gatcctgaga ttggcgatgt	3480
taccgcccag atcccgcctg gggttcatgt tgtgcaggac caccagcacg gtgtatccgg	3540
tgcacttggg gaatttatca tgcaacttgg aaggggaaggc gtgaaagaat ttggcgacgc	3600
ccttgtgtcc gccaggttt tccatgcact catccatgat gatggcaatg ggcccgtggg	3660
cggcggcctg ggcaaagacg tttcgggggt cggacacatc atagttgtgg tcctgggtga	3720
ggtcatacata ggccatttta atgaatttgg ggcggagggt gccggactgg gggacaaagg	3780
taccctcgat cccgggggcg tagttcccct cacagatctg catctcccag gctttgagct	3840
cagagggggg gatcatgtcc acctgcgggg cgataaagaa cacggtttcc ggggcggggg	3900
agatgagctg ggccgaaagc aagttccgga gcagctggga cttgcccgag ccggtggggc	3960
cgtaaagac cccgatgacc ggctgcaggt ggtagttgag ggagagacag ctgccgtcct	4020
cccggaggag gggggccacc tcgttcatca tctcgcgcac gtgcatgttc tcgcgacca	4080
gttccgccag gaggcgctct cccccagag ataggagctc ctggagcgag gcgaagtttt	4140
tcagcggctt gagtccgtcg gccatgggca ttttgagag ggtctgttc aagagttcca	4200
agcggtccca gagctcggtg atgtgctcta cggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt	4260
tcgcgggttg ggacgactgc gggagtaggg caccagacga tgggcgtcca gcgcagccag	4320
ggtccggtcc ttccagggcc gcagcgtccg cgtcagggtg gtctccgtca cggtgaaggg	4380
gtgcgcgccg ggctgggccc ttgcgagggt gcgcttcagg ctcatccggc tggtcgaaaa	4440
ccgctccca tcggcgcctt gcgcgtcggc caggtagcaa ttgaccatga gttcgtagtt	4500
gagcgcctcg gccgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagtct gcccgaggc	4560
gggacagagg agggacttga gggcgtagag cttgggggcg aggaagacgg aatcgggggc	4620
gtaggcgtcc gcgccgcagt gggcgcagac ggtctcgcac tccacgagcc aggtgaggtc	4680
gggctggctg gggtaaaaa ccagtttccc gccgttcttt ttgatgcgtt tcttaccttt	4740
ggtctccatg agctcgtgtc cccgctgggt gacaaagagg ctgtccgtgt ccccgtagac	4800
cgactttatg ggccggctct cgagcgggtg gccgcggctc tcctcgtaga ggaacccgc	4860
ccactccgag acgaaagccc gggctccaggc cagcacgaag gagccacgt gggacgggta	4920
gcggtcgttg tccaccagcg ggtccacttt ttccagggta tgcaaacaca tgtccccctc	4980
gtccacatcc aggaagggtga ttggcttga agtgtaggcc acgtgaccgg gggctccggc	5040
cgggggggta taaaaggggg cgggcccctg ctcgtcctca ctgtcttccg gatcgtgtc	5100
caggagcgc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctcggcact	5160
caggttgta gtttctagaa acgaggagga tttgatattg acggtgccag cggagatgcc	5220
tttcaagagc cctcgtcca tctggtcaga aaagacgatt tttttgtgt cgagcttgg	5280
ggcgaaggag ccgtagaggg cgttggaag gagcttggcg atggagcgca tggctgtgtt	5340
ttttccttg tcggcgcgct ccttgcccgc gatgttgagc tgcacgtact cgcgcgccac	5400
gcacttccat tcggggaaga cgggtggtcat ctcgtcgggc acgattctga cctgccaacc	5460

ES 2 659 183 T3

tcgattatgc agggatgatga ggtccacact ggtggccacc tcgccgcgca ggggctcgtt	5520
ggtccagcag agggcgccgc ccttgcgcga gcagaagggg ggcagagggg ccagcatgac	5580
ctcgtcgggg gggtcggcat cgatggtgaa gatgccgggc aggagatcgg ggtcgaagta	5640
gctgatggaa gtggccagat cgtccaggga agcttgccat tcgcgcacgg ccagcgcgcg	5700
ctcgtagggg ctgaggggcg tgccccaggg catgggggtg gtgagcgcgg aggcgtacat	5760
gccgcagatg tcgtagacgt agaggggctc ctcgaggatg ccgatgtagg tggggtagca	5820
gcgccccccg cggatgctgg cgcgcacgta gtcatacagc tcgtgcgagg gcgcgaggag	5880
ccccgggccc aggttggtgc gactgggctt ttcggcgcgg tagacgatct ggcgaaagat	5940
ggcatgcgag ttggaggaga tgggtggcct ttggaagatg ttgaagtggg cgtgggggag	6000
gccgaccgag tcgcggatga agtgggcgta ggagtcttgc agtttggcga cgagctcggc	6060
ggtgacgagg acgtccagag cgcagtagtc gagggctctc tggatgatgt catacttgag	6120
ctggcccttt tgtttccaca gctcgcggtt gagaaggaa ccttcgcggt ccttcagta	6180
ctcttcgagg gggaaaccgt cctgatctgc acggtaaagag cctagcatgt agaactggtt	6240
gacggccttg taggcgcagc agcccttctc cacggggagg gcgtaggcct gggcggcctt	6300
gcgcagggag gtgtgcgtga gggcgaagggt gtccctgacc atgaccttga ggaactggtg	6360
cttgaatcg atatcgtcgc agccccctg ctcccagagc tggaaagtcg tgcgcttctt	6420
gtaggcgggg ttgggcaaag cgaaagtaac atcgttgaaa aggatcttgc ccgcgcgggg	6480
cataaagtgt cgagtgatgc ggaaaggctg gggcacctcg gcccggttgt tgatgacctg	6540
ggcggcgcgag acgatctcgt cgaaaccgtt gatgttggg cccacgatgt agagttccac	6600
gaatcgcggg cggcccttga cgtggggcag cttcttgagc tcctcgtagg tgagctcgtc	6660
ggggtcgtg agaccgtgct gctcgcgcgc ccagtcggcg agatgggggt tggcgcggag	6720
gaaggaagtc cagagatcca cggccagggc ggtttgcaga cggtcccgtt actgacggaa	6780
ctgctgccc acggccattt tttcgggggt gacgcagtag aagggtcggg ggtcccgtg	6840
ccagcggctc catttgagct ggagggcgag atcagggcg agctcgacga ggcggtcgtc	6900
ccctgagagt ttcatgacca gcatgaaggg gacgagctgc ttgccgaagg accccatcca	6960
ggtgtagggt tccacatcgt aggtgaggaa gagccttctg gtgcgaggat gcgagccgat	7020
ggggaagaac tggatctcct gccaccaatt ggaggaatgg ctgttgatgt gatggaagta	7080
gaaatgccga cggcgcgccg aacctcgtg cttgtgttta tacaagcggc cacagtgtc	7140
gcaacgctgc acgggatgca cgtgctgcac gagctgtacc tgagttcctt tgacgaggaa	7200
tttcagtgga aagtggagtc gtggcgctg catctcgtgc tgtactacgt cgtggtggtc	7260
ggcctggccc tcttctgcct cgatggtggt catgctgacg agcccgcgcg ggaggcaggt	7320
ccagacctcg gcgcgagcgg gtcggagagc gaggacgagg gcgcgcaggc cggagctgtc	7380
caggtcctg agacgctcgc gagtcaggtc agtgggcagc ggcggcgcgc ggttgacttg	7440
caggagtttt tccagggcgc gcgggaggtc cagatggtac ttgatctcca ccgcgccgtt	7500

ES 2 659 183 T3

ggtggcgacg tcgatggcct gcagggctcc gtgcccctgg ggtgtgacca ccgtcccccg 7560
 tttcttcttg ggcggctggg gcgacggggg cgggtgcctct tccatggtta gaagcggcgg 7620
 cgaggacgcg cgccgggcgg cagaggcggc tcggggcccg gaggcagggg cggcaggggc 7680
 acgtcggcgc cgcgcgcggg taggttcttg tactgcgcc ggagaagact ggcgtgagcg 7740
 acgacgcgac ggttgacgtc ctggatctga cgctctggg tgaaggccac gggaccctg 7800
 agtttgaacc tgaagagag ttcgacagaa tcaatctcgg tatcgttgac ggcggcctgc 7860
 cgcaggatct cttgcacgtc gcccagattg tcctggtagg cgatctcgg catgaactgc 7920
 tcgatctcct cctcctgaag gtctccgga ccggcgcgct ccacggggc cgcgaggtcg 7980
 ttggagatgc ggcccatgag ctgcgagaag gcgttcatgc ccgcctcgtt ccagacgcgg 8040
 ctgtagacca cgacgccctc gggatcgcgg gcgcgcatga ccacctggg gaggttgagc 8100
 tccacgtggc gcgtgaagac cgcgtagttg cagagggcgt ggtagaggta gttgagcgtg 8160
 gtggcgtatg gctcgggtgac gaagaaatac atgatccagc ggcggagcgg catctcgtg 8220
 acgtcgccca gcgcctcaa gcgttccatg gcctcgtaaa agtccacggc gaagttgaaa 8280
 aactgggagt tgcgcgccga gacggtcaac tcctcctcca gaagacggat gagctcggcg 8340
 atggtggcgc gcacctcgcg ctcgaaggcc ccggggagt cctccacttc ctctcttct 8400
 tcctcctcca ctaacatctc ttctacttcc tcctcaggcg gtggtgggtg cgggggaggg 8460
 ggctcgcgtc gccggcggcg cacgggcaga cggtcgatga agcgtcgcg ggtctcggcg 8520
 cgccggcgtc gcatggtctc ggtgacggcg cgccgcctc cgcggggccg cagcgtgaag 8580
 acgccgccgc gcatctccag gtggccgggg gggctcccgt tgggcagggg gagggcgtg 8640
 acgatgcatc ttatcaattg ccccgtaggg actccgcgca aggacctgag cgtctcgaga 8700
 tccacgggat ctgaaaaccg ttgaacgaag gcttcgagcc agtcgcagtc gcaaggtagg 8760
 ctgagcacgg tttcttctgc cgggtcatgt tggggagcgg ggcgggcgat gctgctggtg 8820
 atgaagtga aataggcggg tctgagacgg cggatggtgg cgaggagcac caggtctttg 8880
 ggcccgctt gctggatgcg cagacggtcg gccatgccc aggcgtggtc ctgacacctg 8940
 gccaggtcct tgtagtagtc ctgcatgagc cgctccacgg gcacctcctc ctgccccgcg 9000
 cggccgtgca tgcgcgtgag cccgaagccg cgctggggct ggacgagcgc caggtcggcg 9060
 acgacgcgct cggcgaggat ggctgctgg atctgggtga ggggtggtctg gaagtcgtca 9120
 aagtcgacga agcgggtgta ggctccggtg ttgatggtgt aggagcagtt ggccatgacg 9180
 gaccagttga cggctctggtg gcccgacgc acgagctcgt ggtacttgag gcgagtag 9240
 gcgcgcgtgt cgaagatgta gtcgtgagc gtgcgacca ggtactggtg gccgatgagg 9300
 aagtgcggcg gcggctggcg gtagagcggc catcgcctcg tggcgggggc gccgggcgcg 9360
 aggtcctcga gcatggtgcg gtggtagccg tagatgtacc tggacatcca ggtgatgccg 9420
 gcggcgggtg tggaggcgcg cgggaactcg cggacgcggt tccagatggt gcgagcggc 9480
 aggaagtagt tcatggtggg cacggtctgg cccgtgaggc gcgcgcagtc gtggatgctc 9540

ES 2 659 183 T3

tatacgggca	aaaacgaaag	cggtcagcgg	ctcgactccg	tggcctggag	gctaagcgaa	9600
cgggttgggc	tgcgcgtgta	ccccggttcg	aatctcgaat	caggctggag	ccgcagctaa	9660
cgtggtactg	gcactcccgt	ctcgacccaa	gcctgcacca	accctccagg	atacggaggc	9720
gggtcgtttt	gcaacttttt	ttggaggccg	gaaatgaaac	tagtaagcgc	ggaaagcggc	9780
cgaccgcgat	ggctcgcctg	cgtagtctgg	agaagaatcg	ccagggttgc	gttgcggtgt	9840
gccccggttc	gaggccggcc	ggattccgcg	gctaacgagg	gcgtggctgc	cccgtcgttt	9900
ccaagacccc	atagccagcc	gacttctcca	gttacggagc	gagccccctt	ttgtttttgt	9960
ttgtttttgc	cagatgcatt	ccgtactcgg	gcagatgcgc	ccccaccacc	ctccaccgca	10020
acaacagccc	cctcctccac	agccggcgct	tctgcccccg	ccccagcagc	agcagcaact	10080
tccagccacg	accgccgcgg	ccgccgtgag	cggggctgga	cagacttctc	agtatgatca	10140
cctggccttg	gaagagggcg	aggggctggc	gcgcctgggg	gcgtcgtcgc	cggagcggca	10200
cccgcgcgtg	cagatgaaaa	gggacgctcg	cgaggcctac	gtgcccgaagc	agaacctgtt	10260
cagagacagg	agcggcgagg	agccccgagg	gatgcgcgcg	gccccgttcc	acgcggggcg	10320
ggagctgcgg	cgccgccttg	accgaaagag	ggtgctgagg	gacgaggatt	tcgaggcgga	10380
cgagctgacg	gggatcagcc	ccgcgcgcgc	gcacgtggcc	gcggccaacc	tggtcacggc	10440
gtacgagcag	accgtgaagg	aggagagcaa	cttccaaaaa	tccttcaaca	accacgtgcy	10500
cacctgatc	gcgcgcgagg	aggtgaccct	gggcctgatg	cacctgtggg	acctgctgga	10560
ggccatcgtg	cagaacccca	ccagcaagcc	gctgacggcg	cagctgttcc	tggtggtgca	10620
gcatagtcgg	gacaacgagg	cgttcagggg	ggcgtgctg	aatatcaccg	agccccgagg	10680
ccgctggctc	ctggacctgg	tgaacattct	gcagagcatt	gtggtgcagg	agcgcgggct	10740
gccgctgtcc	gagaagctgg	cggccatcaa	cttctcggtg	ctgagtctgg	gcaagtacta	10800
cgctaggaag	atctacaaga	ccccgtacgt	gccccatagc	aaggagggtg	agatcgacgg	10860
gttttacatg	cgcatgaccc	tgaagtgtct	gaccctgagc	gacgatctgg	gggtgtaccg	10920
caacgacagg	atgcaccgcg	cggtgagcgc	cagcaggcgg	cgcgagctga	gcgaccagga	10980
gctgatgcac	agcctgcagc	gggcccctgac	cggggccggg	accgaggggg	agagctactt	11040
tgacatgggc	gcggacctgc	actggcagcc	cagccgcccg	gccttggagg	cggcaggcgg	11100
tcccccttac	atagaagagg	tggacgatga	ggtggacgag	gagggcgagt	acctggaaga	11160
ctgatggcgc	gaccgtatft	ttgctagatg	caacaacagc	cacctctga	tcccgcgatg	11220
cgggcggcgc	tgacagacca	gccgtccggc	attaactcct	cggacgattg	gaccagggcc	11280
atgcaacgca	tcatggcgct	gacgaccgcg	aacccccgaag	cctttagaca	gcagccccag	11340
gccaaccggc	tctcggccat	cctggaggcc	gtggtgccct	cgcgctcaa	ccccacgcac	11400
gagaagggtcc	tggccatcgt	gaacgcgctg	gtggagaaca	aggccatccg	cggcgacgag	11460
gccggccttg	tgtacaacgc	gctgctggag	cgcgtgcccc	gctacaacag	caccaacgtg	11520
cagaccaacc	tggaccgcat	ggtgaccgac	gtgcgcgagg	ccgtggccca	gcgcgagcgg	11580

ES 2 659 183 T3

ttccaccgcg agtccaacct gggatccatg gtggcgcctga acgccttcct cagcaccag 11640
 cccgccaacg tgccccgggg ccaggaggac tacaccaact tcatacagcgc cctgcgccctg 11700
 atggtgaccg aggtgcccc a gagcagagtg taccagtcg ggccggacta cttcttccag 11760
 accagtcgcc agggcttgca gaccgtgaac ctgagccagg cgttcaagaa cttgcagggc 11820
 ctgtggggcg tgcaaggccc ggtcggggac cgcgcgacgg tgcgagcct gctgacgccg 11880
 aactcgcgcc tgctgctgct gctggtggcc cccttcacgg acagcggcag catcaaccgc 11940
 aactcgtacc tgggctacct gattaacctg taccgcgagg ccatcggcca ggcgcacgtg 12000
 gacgagcaga cctaccagga gatcaccac gtgagccgcg ccctgggcca ggacgaccg 12060
 ggcaatctgg aagccaccct gaactttttg ctgaccaacc ggtcgcagaa gatccccccc 12120
 cagtacacgc tcagcgcga ggaggagcgc atcctgcgat acgtgcagca gagcgtgggc 12180
 ctgttctga tgcaggagg ggccaccccc agcgcgcgc tcgacatgac cgcgcgcaac 12240
 atggagccca gcatgtacgc cagcaaccgc ccgttcatca ataaactgat ggactacttg 12300
 catcggcgcg ccgccatgaa ctctgactat ttcaccaacg ccatcctgaa tccccactgg 12360
 ctcccgccgc cggggttcta cacgggcgag tacgacatgc ccgaccccaa tgacgggttc 12420
 ctgtgggacg atgtggacag cagcgtgttc tcccccgac cgggtgctaa cgagcgcgcc 12480
 ttgtggaaga aggaaggcag cgaaccgacgc ccgtcctcgg cgtgtccgg ccgaggggt 12540
 gctgccgagg cggtgcccga gcccgcagc cctttcccga gcttgccctt ctcgctgaac 12600
 agtattcgca gcagcgagct gggcaggatc acgcgccgc gcttgcctgg cgaggaggag 12660
 tacttgaatg actcgtctgt gagaccgag cgggagaaga acttcccaa taacgggata 12720
 gagagcctgg tggacaagat gagccgctgg aagacgatg cgcaggagca cagggcagat 12780
 ccgtcgcagg gggccacgag ccggggcagc gccgcccgt aacgccggtg gcacgacagg 12840
 cagcggggac tgatgtgga cgatgaggat tccgccgacg acagcagcgt gttggacttg 12900
 ggtgggagtg gtaacccgtt cgctcactg ccccccgca tcgggcgcat gatgtaagag 12960
 aaaccgaaa taaatgatac tcaccaaggc catggcgacc agcgtgcgtt cgtttcttct 13020
 ctgttgtgt atctagtatg atgaggcgtg cgtaccggga gggtcctcct ccctcgtacg 13080
 agagcgtgat gcagcaggcg atggcggcgg cggcggcgat gcagccccc ctggaggctc 13140
 cttacgtgcc cccgcggtac ctggcgcta cggagggcg gaacagcatt cgttactcgg 13200
 agctggcacc cttgtacgat accaccggt tgtacctggt ggacaacaag tcggcggaca 13260
 tcgcctcgt gaactaccag aacgaccaca gcaacttcct gaccaccgtg gtgcagaaca 13320
 atgacttcac cccacggag gccagcacc agaccatcaa cttgacgag cgctcgcggt 13380
 gggcggtca gctgaaaacc atcatgcaca ccaacatgcc caacgtgaac gagttcatgt 13440
 acagcaaca gttcaaggcg cgggtgatgg tctcccga gaccccaac ggggtgacag 13500
 tgacagatgg tagtcaggat atctggagt atgaatgggt ggagtttgag ctgcccgaag 13560
 gcaacttctc ggtgaccatg accatcgacc tgatgaaca cgccatcct gacaattact 13620

ES 2 659 183 T3

tggcgggtggg gcggcagaac ggggtcctgg agagcgatat cggcgtgaag ttcgacacta 13680
 ggaacttcag gctgggctgg gacccccgtga ccgagctggt catgccccggg gtgtacacca 13740
 acgaggcctt ccacccccgat attgtettgc tgccccgctg cgggggtggac ttcaccgaga 13800
 gccgcctcag caacctgctg ggcatctgca agaggcagcc cttccaggag ggcttccaga 13860
 tcatgtacga ggatctggag gggggcaaca tccccgcgct cctggatgtc gacgcctatg 13920
 agaaaagcaa ggaggagagc gccgcccgcg cgactgcagc tgtagccacc gcctctaccg 13980
 aggtcagggg cgataatfff gccagcccctg cagcagtggc agcggccgag gcggctgaaa 14040
 ccgaaagtaa gatagtcat cagccgggtg agaaggatag caaggacagg agctacaacg 14100
 tgctgccgga caagataaac accgcctacc gcagctggta cctggcctac aactatggcg 14160
 accccgagaa gggcgtgctc tcctggacgc tgctcaccac ctcggacgtc acctgcccgc 14220
 tggagcaagt ctactggctg ctgcccgaca tgatgcaaga cccggtcacc ttccgctcca 14280
 cgcgtcaagt tagcaactac ccggtggtgg gcgccgagct cctgcccgtc tactccaaga 14340
 gcttttcaa cgagcaggcc gtctactcgc agcagctgct gccttcacc tcgctcacgc 14400
 acgttttcaa ccgcttcccc gagaaccaga tcctcgtccg cccgcccgcg cccaccatta 14460
 ccaccgtcag tgaaaaagtt cctgctctca cagatcacgg gaccctgccg ctgctcagca 14520
 gtatccgggg agtccagcgc gtgaccgta ctgacgccag acgccgcacc tgcccctacg 14580
 tctacaaggc cctgggcata gtgcgcccgc gcgtcctctc gagccgcacc ttctaaaaaa 14640
 tgctcattct catctgccc agtaataaca ccggttgggg cctgcgcgcg cccagcaaga 14700
 tgtacggagg cgctcgccaa cgctccacgc aacaccccgt gcgcgtgctc gggcacttcc 14760
 gcgctccctg gggcgcccctc aagggccgcg tgcggtcgcg caccaccgct gacgacgtga 14820
 tcgaccagggt ggtggccgac gcgcgcaact acacccccgc cgccgcgccc gtctccaccg 14880
 tggacgccgt catcgacagc gtggtggccg acgcgcgccg gtacgcccgc gccaaagacc 14940
 ggcggcgcg catgccccg cggcaccgga gacaccccc catgctgcgcg gcgcgagcct 15000
 tgctgcgcag ggccaggcgc acgggacgca gggccatgct cagggcggcc agacgcgcgg 15060
 cttcaggcgc cagcggccgc aggacccgga gacgcgcggc cacggcggcg gcagcggcca 15120
 tcgccagcat gtcccggccg cggcgagggga acgtgtactg ggtgcgcgac gccgccaccg 15180
 gtgtgcgcgt gcccgctgc acccgcccc ctcgcacttg aagatgttca cttcgcgatg 15240
 ttgatgtgct ccagcggcga ggaggatgct caagcgaata ttcaaggaag agatgctcca 15300
 ggtcatcgcg cctgagatct acggccccgc ggtggtgaag gaggaagaa agccccgcaa 15360
 aatcaagcgg gtcaaaaagg acaaaaagga agaagatgac gatctggtgg agtttgtgctg 15420
 cgagttcgcc ccccggcggc gcgtgcagtg gcgcggggcg aaagtgcacc cgggtgctgag 15480
 acccggcacc accgtggtct tcacggccgg cgagcgtctc ggcagcgtt ccaagcgtc 15540
 ctacgacgag gtgtacgggg acgaggacat cctcgagcag gcggccgagc gcctgggcga 15600
 gtttgcttac ggcaagcga gccgccccgc cctgaaggaa gaggcgggtg ccatccccgt 15660

ES 2 659 183 T3

ggaccacggc aacccacgc cgagcctcaa gcccgtagacc ctgcagcagg tgctgccgag 15720
 cgcagcgcgc gcccggggt tcaagcgcga gggcgaggat ctgtaccca ccatgcagct 15780
 gatggtgccc aagcgcaga agctggaaga cgtgctggag accatgaagg tggacccgga 15840
 cgtgcagccc gaggtcaagg tgcggcccat caagcaggtg gccccgggcc tgggcgtgca 15900
 gaccgtggac atcaagatcc ccacggagcc catggaacg cagaccgagc ccatgatcaa 15960
 gccagcacc agcaccatgg aggtgcagac ggatccctgg atgccatcgg ctctagccg 16020
 aagacccgg cgcaagtacg gcgcggccag cctgctgatg cccaactacg cgctgcatcc 16080
 ttccatcacc cccacgccgg gctaccgagg cacgcgcttc taccgaggc atacaaccag 16140
 ccgccccgc aagaccacca cccgccgcg ccgtcgcgc acagccgctg catctacccc 16200
 tgccgcctg gtgcggagag tgtaccgcg cggccgcgc cctctgacct taccgcgcg 16260
 gcgctaccac ccgagcatcg ccatttaaac ttgcctgc tttgcagatg gccctcacat 16320
 gccgcctccg cgttccatt acgggtacc gaggaagaaa accgcgccgt agaaggctgg 16380
 cggggaacgg gatgcgtcgc caccaccatc ggcggcggcg gccatcagc aagcggttgg 16440
 ggggaggctt cctgcccgc ctgatccca tcatcgcgc ggcgatcggg gcgatccccg 16500
 gcattgcttc cgtggcggg caggccttc agcgcactg agacacttg aaaacatctt 16560
 gtaataaac aatggactct gacgctcctg gtcctgtgat gtgtttctg agacagatgg 16620
 aagacatcaa ttttctgccc ctggctccgc gacacggcac gcggccgttc atgggcacct 16680
 ggagcagat cggcaccagc caactgaacg ggggcgcctt caattggagc agtctctgga 16740
 gcgggcttaa gaatttcggg tccacgctta aaacctatgg cagcaaggcg tggaacagca 16800
 ccacagggca ggcgctgagg gataagctga aagagcagaa cttccagcag aagggtgctg 16860
 atgggctcgc ctgcggcatc aacggggtg tggacctggc caaccaggcc gtgcagcggc 16920
 agatcaacag ccgcctggac ccggtgccgc ccgccgctc cgtggagatg ccgcaggtgg 16980
 aggaggagct gcctccccg gacaagcggg gcgagaagcg accccgccc gacgcggagg 17040
 agacgctgct gacgcacacg gacgagccgc ccccgtagca ggaggcggg aactgggtc 17100
 tgcccaccac gcggccatc gcgcccctg ccaccgggt gctgaaacc gaaagtaata 17160
 agcccgcgac cctggacttg ctcctcccg cttcccgcc ctctacagt gctaagcccc 17220
 tgccgcccgt ggccgtggcc cgcgcgcgac ccgggggctc gcccgcctt catgcgaact 17280
 ggcagagcac tctgaacagc atcgtgggtc tgggagtgca gagtgtgaag cgccgcccgt 17340
 gctattaaac ctaccgtagc gcttaacttg cttgtctgtg tgtgtatgta ttatgtcgc 17400
 gctgtccgcc agaaggagga gtgaagaggc gcgctgccga gttgcaagat ggccaccca 17460
 tcgatgctgc cccagtgggc gtacatgcac atcgccggac aggacgcttc ggagtacctg 17520
 agtccgggtc tgggtcagtt cggccgcgcc acagacacct acttcagtct ggggaacaag 17580
 tttaggaacc ccacgggtgg gccacgcac gatgtgacca ccgaccgag ccagcggctg 17640
 acgctgcgct tcgtgcccgt ggaccgcgag gacaacacct actcgtacaa agtgcgctac 17700

ES 2 659 183 T3

acgctggccg tgggcgacaa ccgcgtgctg gacatggcca gcacctactt tgacatccgc 17760
 ggcgtgctgg atcggggccc tagcttcaaa ccctactccg gcaccgccta caacagcctg 17820
 gctcccaagg gagcgcctaa ttccagccag tgggagcaaa aaaaggcagg caatggtgac 17880
 actatggaaa cacacacatt tgggtgaggc ccaatgggcg gtgagaatat tacaatcgac 17940
 ggattacaaa ttggaactga cgctacagct gatcaggata aaccaattta tgctgacaaa 18000
 acattccagc ctgaacctca agtaggagaa gaaaattggc aagaaactga aagcttttat 18060
 ggcggtaggg ctcttaaaaa agacacaagc atgaaacctt gctatggctc ctatgctaga 18120
 cccaccaatg taaagggagg tcaagctaaa cttaaagttg gagctgatgg agttcctacc 18180
 aaagaatttg acatagacct ggctttcttt gatactcccg gtggcacagt gaatggacaa 18240
 gatgagtata aagcagacat tgtcatgtat accgaaaaca cgtatctgga aactccagac 18300
 acgcatgtgg tatacaaacc aggcaaggat gatgcaagtt ctgaaattaa cctggttcag 18360
 cagtccatgc ccaatagacc caactatatt gggttcagag acaactttat tgggctcatg 18420
 tattacaaca gtactggcaa tatgggggtg ctggctggtc aggcctcaca gctgaatgct 18480
 gtggtcgact tgcaagacag aaacaccgag ctgtcatacc agctcttgcg tgactctttg 18540
 ggtgacagaa cccggtatth cagtatgtgg aatcaggcgg tggacagtta tgatcctgat 18600
 gtgcgatta ttgaaaacca tgggtgaggaa gacgaacttc ccaactattg ctccccctg 18660
 gatgggtctg gcaactatgc cgcttaccaa ggtgtgaaag taaaaaatgg taacgatggt 18720
 gatgttgaga gcgaatggga aaatgatgat actgtcgcag ctcgaaatca attatgcaag 18780
 ggcaacattt ttgccatgga aattaacctc caagccaacc tgtggagaag tttcctctac 18840
 tcgaacgtgg cctgtacct gcccgactct tacaagtaca cgccagccaa catcacctg 18900
 cccaccaaca ccaacactta tgattacatg aacgggagag tgggtgcctcc ctcgctggtg 18960
 gacgcctaca tcaacatcgg ggcgcgctgg tcgctggacc ccatggacaa cgtcaatccc 19020
 ttcaaccacc accgcaacgc gggcctgcgc taccgctcca tgctcctggg caacgggcgc 19080
 tacgtgccct tccacatcca ggtgccccag aaattttctg ccatcaagag cctcctgctc 19140
 ctgccccggt cctacaccta cgagtggaac ttccgcaagg acgtcaacat gatcctgcag 19200
 agctccctcg gcaacgacct gcgcacggac ggggcctcca tctccttcac cagcatcaac 19260
 ctctacgcca ctttcttccc catggcgcac aacacggcct ccacgctcga ggccatgctg 19320
 cgcaacgaca ccaacgacca gtcttcaac gactacctct cggcggccaa catgctctac 19380
 cccatcccgg ccaacgccac caacgtgccc atctccatcc cctcgcgcaa ctgggcccgc 19440
 ttccgcggct ggtccttcac gcgcctcaag accaaggaga cgccctcgct gggctccggg 19500
 ttcgaccctt acttcgtcta ctcggtctcc atcccctacc tcgacggcac cttctacctc 19560
 aaccacacct tcaagaaggt ctccatcacc ttcgactcct ccgtcagctg gcccggaac 19620
 gaccggctcc tgacgcccga cgagttcgaa atcaagcgca ccgtcgcagg cgagggatac 19680
 aacgtggccc agtgcaacat gaccaaggac tggttcctgg tccagatgct ggcccactac 19740

ES 2 659 183 T3

aacatcggct accagggctt ctacgtgccc gagggctaca aggaccgcat gtactccttc 19800
ttccgcaact tccagcccat gagccgccag gtggtggacg aggtcaacta caaggactac 19860
caggccgtca ccctggccta ccagcacaac aactcgggct tegtccgcta cctcgcgccc 19920
accatgcgcc agggccagcc ctaccccgcc aactaccgt acccgctcat cggcaagagc 19980
gccgtacca gcgtcaccca gaaaaagtgc ctctgcgaca gggtcattgt gcgcatcccc 20040
ttctccagca acttcattgt catgggcgcg ctaccgacc tcggccagaa catgctctat 20100
gccaaactccg cccacgcgct agacatgaat ttcgaagtcg accccatgga tgagtccacc 20160
cttctctatg ttgtcttcga agtcttcgac gtcgtccgag tgcaccagcc ccaccgaggc 20220
gtcatcgagg ccgtctacct gcgcaccccc ttctcggccg gtaacgccac cacctaaatt 20280
gctacttgca tgatggctga gccacaggc tccggcgagc aggagctcag ggccatcatc 20340
cgcgacctgg gctgcgggcc ctacttctcg ggcacctcg ataagcgctt cccgggattc 20400
atggccccgc acaagctggc ctgcgccatc gtcaacacgg ccggccgcga gaccgggggc 20460
gagcactggc tggccttcgc ctggaacccg cgctcgaaca cctgctacct cttcgacccc 20520
ttcgggttct cggacgagcg cctcaagcag atctaccagt tcgagtacga gggcctgctg 20580
cgccgtagcg ccctggccac cgaggaccgc tgcgtcacc tcgaaaagtc cacccagacc 20640
gtgcagggtc cgcgctcggc cgctcgggg ctcttctgct gcatgttctt gcacgccttc 20700
gtgactggc ccgaccgccc catggacaag aaccccacca tgaacttgct gacgggggtg 20760
cccaacggca tgctccagtc gcccagggtg gaaccaccc tcgcccga caggaggcg 20820
ctctaccgct tcctcaact ccactccgcc tactttcgt cccaccgccc gcgcatcgag 20880
aaggccaccg ccttcgaccg catgaacaat caagacatgt aaaccgtgtg tgtatgttta 20940
aaatatcttt taataaacag cactttaatg ttacacatgc atctgagatg attttatttt 21000
agaaatcgaa agggttctgc cgggtctcgg catggcccgc gggcagggac acgttgcgga 21060
actggtactt gggcagccac ttgaaactcg ggatcagcag tttgggcagc ggggtgtcgg 21120
ggaaggagtc ggtccacagc ttccgcgta gctgcagggc gccagcagg tcgggcgagg 21180
agatcttgaa atcgcagttg ggaccgcgct tctgcgcgag agagttgcgg tacacggggt 21240
tgcagcactg gaacaccatc agggccgggt gcttcacgct cgcagcacc gccgcgtcgg 21300
tgatgctctc cacgtcgagg tcctcggcgt tggccatccc gaagggggtc atcttgagg 21360
tctgccttc catggtgggc acgcaccggt gcttggtggt gcaatcgag tgcaggggga 21420
tcagcatcat ctgggcctgg tcggcgttca tccccggta catggccttc atgaaagcct 21480
ccaattgcct gaacgcctgc tgggccttgg ctccctcggg gaagaagacc ccgaggact 21540
tgctagagaa ctggttggtg gcacagccgg catcgtgcac gcagcagcgc gcgtcgttgt 21600
tggccagctg caccacgctg cccccagc ggttctgggt gatcttgcc cggtcggggt 21660
tctccttcag cgcgcgctgc ccgttctgc tcgccacatc catctcgatc atgtgctcct 21720
tctggatcat ggtggtcccg tgcaggcacc gcagttgccc ctcggcctcg gtgcaccgct 21780

ES 2 659 183 T3

gcagccacag cgcgcacccg gtgcactccc agttcttgtg ggcgatcttg gaatgcgcgt 21840
gcacgaaccc ttgcaggaag cggcccatca tggtcgtcag ggtcttgttg ctagtgaagg 21900
tcaacgggat gccgcggtgc tcctcgttga tgtacagggtg gcagatgcgg cggtagacct 21960
cgccctgctc gggcatcagt tggaagttgg ctttcaggtc ggtctccacg cggtagcgg 22020
ccatcagcat agtcatgatt tccatgccct tctcccaggc cgagacgatg ggcaggctca 22080
tagggttctt caccatcatc ttagcactag cagccgcggc caggggggtc ctctcatcca 22140
gggtctcaaa gctccgcttg ccgtccttct cgggtgatccg caccgggggg tagctgaagc 22200
ccacggccgc cagctcctcc tcggcctgtc tttcgtctc gctgtcctgg ctgacgtcct 22260
gcatgaccac atgcttggtc ttgcggggtt tcttcttggg cggcagtggc ggcggagatg 22320
cttgtggcga gggggagcgc gagttctcgc tcaccactac tatctcttcc tcttcttgg 22380
ccgagggcac gcggcggtag gtatgtctct tcgggggagc aggcggaggc gacgggctct 22440
cgccgccgag acttggcgga tggctggcag agccccttcc gcgttcgggg gtgcgctccc 22500
ggcggcgtc tgactgactt cctccgcggc cggccattgt gttctcctag ggaggaacaa 22560
caagcatgga gactcagcca tcgccaacct cgccatctgc cccaccgcc ggcgacgaga 22620
agcagcagca gcagaatgaa agcttaaccg ccccgccgcc cagccccgcc tccgacgag 22680
ccgcggtccc agacatgcaa gagatggagg aatccatcga gattgacctg ggctatgtga 22740
cgcccgcgga gcatgaggag gagctggcag tgcgcttca atcgtcaagc caggaagata 22800
aagaacagcc agagcaggaa gcagagaacg agcagagtca ggcgggctc gagcatggcg 22860
actacctca cctgagcggg gaggaggagc cgctcatcaa gcatctggcc cggcaggcca 22920
ccatctcaa ggcgcgctg ctcgaccgca ccgaggtgcc cctcagcgtg gaggagctca 22980
gccgcgcta cgagctcaac ctcttctcgc cgcgcgtgcc cccaagcgc cagcccaacg 23040
gcacctgca gccaacccc cgcctcaact tctaccggg cttcgcggg cccgaggccc 23100
tggccaccta ccacatctt ttcaagaacc aaaagatccc cgtctctgc cgcgccaacc 23160
gcaccgcgc cgacgccctc ttcaacctgg gtcccggcgc ccgctacct gatatgcct 23220
ccttggaaaga ggttcccaag atcttcgagg gtctgggag cgacgagact cgggccgca 23280
acgctctgca aggagaagga ggaggagagc atgagacca cagcgcctg gtcgagttgg 23340
aaggcgaca cgcgcggtg gcggtgctca aacgcacggc cgagctgacc catttcgct 23400
acccggctct gaacctgcc ccgaaagtca tgagcgggt catggaccag gtgctcatca 23460
agcgcgcgtc gcccatctc gaggacgagg gcatgcaaga ctccgaggag ggcaagccc 23520
tggtcagcga cgagcagctg gcccggggc tgggtcctaa tgctaccct caaagtttg 23580
aagagcggcg caagctcatg atggccgtgg tcctgggtgac cgtggagctg gagtgcctgc 23640
gccgcttctt cgccgacgag gagaccctgc gcaaggtcga ggagaacctg cactacctct 23700
tcaggcacgg gttcgtgcgc caggcctgca agatctcaa cgtggagctg accaacctgg 23760
tctctacat gggcatctg cacgagaacc gcctggggca gaacgtgctg cacaccacc 23820

ES 2 659 183 T3

tgcgcgggga	ggccccccgc	gactacatcc	gcgactgcgt	ctacctctac	ctctgccaca	23880
cctggcagac	gggcatgggc	gtgtggcagc	agtgtctgga	ggagcagaac	ctgaaagagc	23940
tctgcaagct	cctgcaaaag	aacctcaagg	gtctgtggac	cgggttcgac	gagcggacca	24000
ccgctcggga	cctggccgac	ctcatcttcc	ccgagcgcct	caggctgacg	ctgcgcaacg	24060
gcctgcccga	ctttatgagc	caaagcatgt	tgcaaaactt	tcgctctttc	atcctcgaac	24120
gctccggaat	cctgccccgc	acctgctccg	cgctgccctc	ggacttegtg	ccgctgacct	24180
tccgcgagtg	ccccccgccg	ctgtggagcc	actgctacct	gctgcgcctg	gccaactacc	24240
tggcctacca	ctcggacgtg	atcgaggacg	tcagggcgga	gggcctgctc	gagtgccact	24300
gccgctgcaa	cctctgcacg	ccgcaccgct	ccttggcctg	caacccccag	ctgctgagcg	24360
agaccagat	catcggcacc	ttcgagtgc	aagggcccag	cgagggcgag	ggagccaagg	24420
ggggtctgaa	actcaccctg	gggctgtgga	cctcggccta	cttgcgcaag	ttcgtgccccg	24480
aggattacca	tcccttcgag	atcaggttct	acgaggacca	atcccagccg	cccaaggccg	24540
agctgtcggc	ctgcgtcctc	accagggggg	cgatcctggc	ccaattgcaa	gccatccaga	24600
aatcccccca	agaattcttg	ctgaaaagg	gccgcggggg	ctacctcgac	ccccagaccg	24660
gtgaggagct	caacccccgc	ttcccccagg	atgccccgag	gaaacaagaa	gctgaaagtg	24720
gagctgccgc	ccgtggagga	tttggaggaa	gactgggaga	acagcagtca	ggcagaggag	24780
atggaggaag	actgggacag	cactcaggca	gaggaggaca	gcctgcaaga	cagtctggag	24840
gaagacgagg	aggaggcaga	ggaggaggtg	gaagaagcag	ccgccgccag	accgtcgtcc	24900
tcggcggggg	agaaagcaag	cagcacggat	accatctccg	ctccgggtcg	gggtcccgtc	24960
cggccccaca	gtagatggga	cgagaccggg	cgattcccga	acccccacc	ccagaccggt	25020
aagaaggagc	ggcagggata	caagtcttgg	cgggggcaca	aaaacgccat	cgctctctgc	25080
ttgaggcct	gcgggggcaa	catctcttcc	accgggcgtc	acctgctctt	ccaccgcggg	25140
gtgaacttcc	cccgaacat	cttgattac	taccgtcacc	tccacagccc	ctactacttc	25200
caagaagagg	cagcagcagc	agaaaaagac	cagaaaacca	gctagaaaat	ccacagcggc	25260
ggcagcggca	ggtggactga	ggatcgcggc	gaacgagccg	gcgcagaccc	gggagctgag	25320
gaaccggatc	tttcccacc	tctatgccat	cttccagcag	agtcgggggc	aggagcagga	25380
actgaaagtc	aagaaccgtt	ctctgcgctc	gctcaccgc	agttgtctgt	atcacaagag	25440
cgaagaccaa	ctcagcgcga	ctctcgagga	cgccgaggct	ctcttcaaca	agtactgcgc	25500
gctcactctt	aaagagtagc	ccgcgccccg	ccagtcgcag	aaaaaggcgg	gaattacgtc	25560
acctgtgccc	ttcgccctag	ccgcctccac	ccagcaccgc	catgagcaaa	gagattccca	25620
cgcttcatat	gtggagctac	cagccccaga	tgggcctggc	cgccggcgcc	gcccaggact	25680
actccaccgg	catgaattgg	ctcagcgcgg	ggccccgat	gatctcacgg	gtgaatgaca	25740
tccgcgccca	ccgaaaccag	atactcctag	aacagtcagc	gctcaccgcc	acgccccgca	25800
atcacctcaa	tccgcgtaat	tggccccccg	ccctggtgta	ccaggaaatt	ccccagccca	25860

ES 2 659 183 T3

cgaccgtact acttccgcga gacgcccagg ccgaagtcca gctgactaac tcaggtgtcc 25920
 agctggcggg cggcgccacc ctgtgtcgtc accgccccgc tcagggata aagcggctgg 25980
 tgatccgggg cagaggcaca cagctcaacg acgaggtggt gagctcttcg ctgggtctgc 26040
 gacctgacgg agtcttccaa ctgcgccgat cggggagatc ttccttcacg cctcgtcagg 26100
 cggctctgac tttggagagt tcgtcctcgc agccccgctc gggcggcatc ggcactctcc 26160
 agttcgtgga ggagttcact ccctcgggtct acttcaaccc cttctccggc tcccccgcc 26220
 actaccggga cgagttcact ccgaactttg acgccatcag cgagtcgggtg gacggctacg 26280
 attgattaat taatcaacta accccttacc cctttaccct ccagtaaaaa taaagattaa 26340
 aatgattga attgatcaat aaagaatcac ttacttgaag tctgaaacca ggtctctgtc 26400
 catgttttct gtcagcagca cttcactccc ctcttcccaa ctctggtact gcaggccccg 26460
 gcgggctgca aacttctctc acactctgaa ggggatgtca aattcctcct gtccctcaat 26520
 cttcattttt atcttctatc agatgtccaa aaagcgcgcg cgggtggatg atggcttcca 26580
 ccccggtgac ccctacgatg cagacaacgc accgactgtg cccttcatca accctccctt 26640
 cgtctcttca gatggattcc aagaaaagcc cctgggggtg ttgtccctgc gactggccga 26700
 ccccgctacc accaagaatg gggctgtcac cctcaagctg ggggaggggg tggacctga 26760
 cgactcggga aaactcatct ccaaaaatgc caccaaggcc actgcccctc tcagtatttc 26820
 caacggcacc atttccctta acatggctgc ccttttttac aacaacaatg gaacgttaag 26880
 tctcaatggt tctacaccat tagcagtatt tcccactttt aacactttag gtatcagtct 26940
 tggaaacggt cttcaaactt ctaataagtt gctgactgta cagttaactc atcctcttac 27000
 attcagctca aatagcatca cagtaaaaac agacaaagga ctctatatta attctagtgg 27060
 aaacagaggg cttgaggcta acataagcct aaaaagagga ctgatttttg atggtaatgc 27120
 tattgcaaca taccttggaa gtggtttaga ctatggatcc tatgatagcg atgggaaaac 27180
 aagaccatc atcaccaaaa ttggagcagg tttgaatttt gatgctaata atgccatggc 27240
 tgtgaagcta ggcacaggtt taagttttga ctctgccggt gccttaacag ctggaaacaa 27300
 agaggatgac aagctaacac tttggactac acctgacca agccctaatt gtcaattact 27360
 ttcagacaga gatgccaaat ttaccctatg tcttacaaaa tgcggtagtc aaatactagg 27420
 cactgttgca gtagctgctg ttactgtagg ttcagacta aatccaatta atgacacagt 27480
 aaaaagcggc atagtattcc ttagatttga ctctgacggg gtgctcatgt caaactcatc 27540
 aatggtaggt gattactgga actttagggg aggacagacc acccaaagtg tggcctatac 27600
 aatgctgtg ggattcatgc ccaatctagg tgcataatcct aaaacccaaa gcaaaacacc 27660
 aaaaaatagt atagtaagtc aggtatattt aaatggagaa actactatgc caatgacact 27720
 gacaataact ttcaatggca ctgatgaaaa agacacaaca cctgtgagca cttactccat 27780
 gacttttaca tggcagtgga ctggagacta taaggacaag aatattacct ttgctaccaa 27840
 ctcctttact ttctctaca tggcccaaga ataaacctg catgccaacc ccattgttcc 27900

ES 2 659 183 T3

caccactatg gaaaactctg aagcagaaaa aaataaagtt caagtgtttt attgattcaa 27960
cagttttcac agaattcgag tagttatfff cctcctccc tcccaactca tggatacac 28020
caccctctcc ccacgcacag ccttaaacat ctgaatgcc a ttggtaatgg acatggtttt 28080
ggctctccaca ttccacacag tttcagagcg agccagtctc gggtcgggtca gggagatgaa 28140
accctccggg cactcctgca tctgcacctc aaagttcagt agctgagggc tgtcctcggg 28200
ggtcgggatc acagttatct ggaagaagag cggtgagagt cataatccgc gaacgggatc 28260
gggcggttgt ggcgcacag gccccgcagc agtcgctgtc tgcgccgctc cgtcaagctg 28320
ctgctcaagg ggtctgggtc cagggactcc ctgcgcacga tgccgatggc cctgagcacc 28380
agtcgcctgg tgcggcgggc gcagcagcgg atgcggatct cactcaggtc ggagcagtac 28440
gtgcagcaca gactaccaa gttgttcaac agtccatagt tcaacgtgct ccagccaaaa 28500
ctcatctgtg gaactatgct gccacatgt ccacgtacc agatcctgat gtaaatcagg 28560
tggcgcccc tccagaacac actgcccagc tacatgatct ccttgggcat gtgcaggttc 28620
accacctccc ggtaccacat caccgcctgg ttgaacatgc agccctggat aatcctgcgg 28680
aaccagatgg ccagcaccgc cccgcccgcc atgcagcga gggaccccgg gtctctggcaa 28740
tggcagtgga gcacccaccg ctcacggccg tggattaact gggagctgaa caagtctatg 28800
ttggcacagc acaggcacac gctcatgcat gtcttcagca ctctcagttc ctcgggggtc 28860
aggaccatgt cccagggcac ggggaactct tgcaggacag tgaaccggc agaacagggc 28920
agccctcgca cacaacttac attgtgcatg gacagggat cgcaatcagg cagcaccgga 28980
tgatcctcca ccagagaagc gcgggtctcg gtctcctcac agcgaggtaa gggggccggc 29040
ggttggtacg gatgatggcg ggatgacgct aatcgtgttc tggatcgtgt catgatggag 29100
ctgtttcctg acattttcgt acttcacgaa gcagaacctg gtacgggcac tgcacaccgc 29160
tcgccggcga cggctctggc gcttcgagcg ctcggtgttg aagttataga acagccactc 29220
cctcagagcg tgcagtatct cctgagcctc ttgggtgatg aaaatcccat ccgctctgat 29280
ggctctgatc acatcgcca cgggtggaatg ggccagacc agccagatga tgcaattttg 29340
ttgggtttcg gtgacggagg gagaggaag aacaggaaga accatgatta actttattcc 29400
aaacggtctc ggagcacttc aaaatgcagg tcccggagg ggcacctctc gccccactg 29460
tgttggtgga aaataacagc caggtcaaaag gtgacacggt tctcgagatg ttccacggtg 29520
gcttccagca aagcctccac gcgcacatcc agaacaaga ggacagcga agcgggagcg 29580
ttttctaatt cctcaatcat catattacac tctgcacca tcccagata attttcattt 29640
ttccagcctt gaatgattcg tattagtctc tgaggtaaat ccaagccagc catgataaaa 29700
agctcgcgca gagcgcctc caccggcatt ctaagcaca ccctcataat tccaagagat 29760
tctgctcctg gttcacctgc agcagattaa caatgggaat atcaaaatct ctgccgcat 29820
ccctaagctc ctccctcaac aataactgta tgtaatcttt catatcatct ccgaaatfff 29880
tagccatagg gccgccagga ataagagcag ggcaagccac attacagata aagcgaagtc 29940

ES 2 659 183 T3

ctccccagtg agcattgcc aatgtaagat tgaataaagc atgctggcta gaccctgtga 30000
 tatcttccag ataactggac agaaaatcag gcaagcaatt ttaagaaaa tcaacaaaag 30060
 aaaagtcgtc cagggtgcagg tttagagcct caggaacaac gatggaataa gtgcaaggag 30120
 tgcgttccag catggttagt gtttttttg tgatctgtag aacaaaaaat aaacatgcaa 30180
 tattaacca tgtagcctg gcgaacaggt gggtaaatca ctcttccag caccaggcag 30240
 gctacggggt ctccggcgcg accctcgtag aagctgtcgc catgattgaa aagcatcacc 30300
 gagagacctt cccgggtggcc ggcattgatg attcgagaag aagcatacac tccgggaaca 30360
 ttggcatccg tgagtgaata aaagcgacct ataaagcctc ggggcactac aatgctcaat 30420
 ctcaattcca gcaaagccac cccatgcgga tggagcaca aattggcagg tgcgtaaaaa 30480
 atgtaattac tcccctcctg cacaggcagc aaagccccg ctccctccag aaacacatac 30540
 aaagcctcag cgtccatagc ttaccgagca cggcaggcgc aagagtcaga gaaaaggctg 30600
 agctctaacc tgactgcccg ctctgtgtct caatatatag ccctaaccta cactgacgta 30660
 aaggcctaaag tctaaaaata cccgccaaaa tgacacacac gccagcaca cgcccagaaa 30720
 ccggtgacac actcaaaaaa atacgtgctc tctcctcaaac gcccaaaccg gcgtcatttc 30780
 cgggttccca cgtactgta ccgctcagcg actttcaaat tccgtcgacc gttaaaaacg 30840
 tctactgccc cgcccctaac ggctgcctt ctctcgcca atcacctcc tcccttccca 30900
 aattcaaacg cctcatttgc atattaacgc gcacaaaag tttgaggtat atatttgaat 30960
 gatg 30964

<210> 39
 <211> 150
 5 <212> PRT
 <213> Adenovirus humano AdHu5

<220>
 <221> FUENTE
 10 <222> 1..150
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" Adenovirus humano AdHu5"

<400> 39
 Met Thr Thr Ser Gly Val Pro Phe Gly Met Thr Leu Arg Pro Thr Arg
 1 5 10 15
 Ser Arg Leu Ser Arg Arg Thr Pro Tyr Ser Arg Asp Arg Leu Pro Pro
 20 25 30
 Phe Glu Thr Glu Thr Arg Ala Thr Ile Leu Glu Asp His Pro Leu Leu
 35 40 45
 Pro Glu Cys Asn Thr Leu Thr Met His Asn Ala Trp Thr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Pro Pro Val Lys Gln Pro Gln Val Gly Gln Gln Pro Val Ala Gln Gln
 65 70 75 80
 Leu Asp Ser Asp Met Asn Leu Ser Glu Leu Pro Gly Glu Phe Ile Asn
 85 90 95
 Ile Thr Asp Glu Arg Leu Ala Arg Gln Glu Thr Val Trp Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Lys Asn Met Ser Val Thr His Asp Met Met Leu Phe Lys Ala Ser
 115 120 125
 Arg Gly Glu Arg Thr Val Tyr Ser Val Cys Trp Glu Gly Gly Gly Arg
 130 135 140
 15 Leu Asn Thr Arg Val Leu
 145 150

<210> 40
 <211> 294
 <212> PRT
 20 <213> Adenovirus humano AdHu5

<220>

<221> FUENTE
 <222> 1..294
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" Adenovirus humano AdHu5"

5 <400> 40
 Met Thr Thr Ser Gly Val Pro Phe Gly Met Thr Leu Arg Pro Thr Arg
 1 5 10 15
 Ser Arg Leu Ser Arg Arg Thr Pro Tyr Ser Arg Asp Arg Leu Pro Pro
 20 25 30
 Phe Glu Thr Glu Thr Arg Ala Thr Ile Leu Glu Asp His Pro Leu Leu
 35 40 45
 Pro Glu Cys Asn Thr Leu Thr Met His Asn Val Ser Tyr Val Arg Gly
 50 55 60
 Leu Pro Cys Ser Val Gly Phe Thr Leu Ile Gln Glu Trp Val Val Pro
 65 70 75 80
 Trp Asp Met Val Leu Thr Arg Glu Glu Leu Val Ile Leu Arg Lys Cys
 85 90 95
 Met His Val Cys Leu Cys Cys Ala Asn Ile Asp Ile Met Thr Ser Met
 100 105 110
 Met Ile His Gly Tyr Glu Ser Trp Ala Leu His Cys His Cys Ser Ser
 115 120 125
 Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ile Ala Gly Gly Gln Val Leu Ala Ser Trp
 130 135 140
 Phe Arg Met Val Val Asp Gly Ala Met Phe Asn Gln Arg Phe Ile Trp
 145 150 155 160
 Tyr Arg Glu Val Val Asn Tyr Asn Met Pro Lys Glu Val Met Phe Met
 165 170 175
 Ser Ser Val Phe Met Arg Gly Arg His Leu Ile Tyr Leu Arg Leu Trp
 180 185 190
 Tyr Asp Gly His Val Gly Ser Val Val Pro Ala Met Ser Phe Gly Tyr
 195 200 205
 Ser Ala Leu His Cys Gly Ile Leu Asn Asn Ile Val Val Leu Cys Cys
 210 215 220
 Ser Tyr Cys Ala Asp Leu Ser Glu Ile Arg Val Arg Cys Cys Ala Arg
 225 230 235 240
 Arg Thr Arg Arg Leu Met Leu Arg Ala Val Arg Ile Ile Ala Glu Glu
 245 250 255
 Thr Thr Ala Met Leu Tyr Ser Cys Arg Thr Glu Arg Arg Arg Gln Gln
 260 265 270
 Phe Ile Arg Ala Leu Leu Gln His His Arg Pro Ile Leu Met His Asp
 275 280 285
 Tyr Asp Ser Thr Pro Met
 290

<210> 41
 <211> 114
 10 <212> PRT
 <213> Adenovirus humano AdHu5

<220>
 <221> FUENTE
 15 <222> 1..114
 <223> /mol_tipo="proteina" /organismo=" Adenovirus humano AdHu5"

<400> 41
 Met Val Leu Pro Ala Leu Pro Ala Pro Pro Val Cys Asp Ser Gln Asn
 1 5 10 15
 Glu Cys Val Gly Trp Leu Gly Val Ala Tyr Ser Ala Val Val Asp Val
 20 25 30
 Ile Arg Ala Ala Ala His Glu Gly Val Tyr Ile Glu Pro Glu Ala Arg
 35 40 45
 Gly Arg Leu Asp Ala Leu Arg Glu Trp Ile Tyr Tyr Asn Tyr Tyr Thr
 50 55 60
 Glu Arg Ser Lys Arg Arg Asp Arg Arg Arg Arg Ser Val Cys His Ala
 65 70 75 80
 Arg Thr Trp Phe Cys Phe Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Arg Arg Ser Ile
 85 90 95
 Trp His Asp Thr Thr Thr Asn Thr Ile Ser Val Val Ser Ala His Ser
 100 105 110
 20 Val Gln

<210> 42
 <211> 1107
 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> fuente
 5 <222> 1..1107
 <223> /mol_tipo="ADN" /nota="Ag85A" /organismo="Mycobacterium tuberculosis"

<220>
 <221> CDS
 10 <222> 1..1107

<220>
 <221> sig_péptido
 <222> 1..102
 15 <223> /nota="péptido señal del activador de plasminógeno tisular humano (tPA)"

<220>
 <221> característica miscelánea
 <222> 1072..1104
 20 <223> /nota="etiqueta PK"

<400> 42
 atggacgcca tgaagagggg cctgtgctgc gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtgttcgtg 60
 tccccagcc aggaaatcca cgcccggttc agacggggca gcatgcagct ggtggacaga 120
 gtcagagggc cctgacccgg catgagcaga cggctggctg tgggagctgt cggagccgct 180
 ctggtgtctg gactcgtggg agccgtgggc ggaacagcta cagccggcgc tttcagcaga 240
 cccggcctgc ccgtggaata tctgcaggtc cccagcccca gcatgggccc ggacatcaag 300
 gtgcagttcc agtctggcgg agccaacagc cctgctctgt acctgctgga cggcctgaga 360
 gccaggacg acttcagcgg ctgggacatc aacacccccg ccttcgagtg gtacgaccag 420
 agcggcctgt ctgtggctcat gcctgtgggc ggccagagca gcttctacag cgactggtat 480
 cagcccgtt gtggcaaggc cggctgccag acctacaagt gggagacatt cctgaccagc 540
 gagctgcccg gctggctgca ggccaacaga cacgtgaagc ccaccggctc tgccgtcgtg 600
 ggctgtctta tggctgccag ctctgccctg acctggcca tctaccacc ccagcagttc 660
 gtgtacgctg gcgccatgct tggcctgctg gatccttctc aggccatggg acccaccctg 720
 atcggactgg ctatgggaga tgccggcggg tacaaggcca gcgacatgtg gggccctaaa 780
 gaggacccc cctggcagag aaacgacccc ctgtgaacg tgggcaagct gatcgccaac 840
 aacaccagag tgtgggtgta ctgcccgaac ggcaagctga gcgacctggg cggcaacaac 900
 ctgcccgcca agttcctgga aggccttcgtg cggaccagca acatcaagt ccaggacgcc 960
 tacaacgctg gcggcggaca caacggcgtg ttcgacttcc ccgacagcgg caccacagc 1020
 tgggagtatt ggggagccca gctgaatgcc atgaagcccg acctgcagag aggcagcatc 1080
 cctaattctc tgctgggcct ggactga 1107

25 <210> 43
 <211> 368
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

30 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..368
 <223> /mol_tipo="proteina" /nota="Ag85A" /organismo="Mycobacterium tuberculosis"

35 <400> 43

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
 1 5 10 15
 Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
 20 25 30
 Gly Ser Met Gln Leu Val Asp Arg Val Arg Gly Ala Val Thr Gly Met
 35 40 45
 Ser Arg Arg Leu Val Val Gly Ala Val Gly Ala Ala Leu Val Ser Gly
 50 55 60
 Leu Val Gly Ala Val Gly Gly Thr Ala Thr Ala Gly Ala Phe Ser Arg
 65 70 75 80
 Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser Met Gly
 85 90 95
 Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Ala Asn Ser Pro Ala
 100 105 110
 Leu Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp Phe Ser Gly Trp
 115 120 125
 Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Asp Gln Ser Gly Leu Ser
 130 135 140
 Val Val Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr Ser Asp Trp Tyr
 145 150 155 160
 Gln Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr Lys Trp Glu Thr
 165 170 175
 Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gly Trp Leu Gln Ala Asn Arg His Val
 180 185 190
 Lys Pro Thr Gly Ser Ala Val Val Gly Leu Ser Met Ala Ala Ser Ser
 195 200 205
 Ala Leu Thr Leu Ala Ile Tyr His Pro Gln Gln Phe Val Tyr Ala Gly
 210 215 220
 Ala Met Ser Gly Leu Leu Asp Pro Ser Gln Ala Met Gly Pro Thr Leu
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Tyr Lys Ala Ser Asp Met
 245 250 255
 Trp Gly Pro Lys Glu Asp Pro Ala Trp Gln Arg Asn Asp Pro Leu Leu
 260 265 270
 Asn Val Gly Lys Leu Ile Ala Asn Asn Thr Arg Val Trp Val Tyr Cys
 275 280 285
 Gly Asn Gly Lys Leu Ser Asp Leu Gly Gly Asn Asn Leu Pro Ala Lys
 290 295 300
 Phe Leu Glu Gly Phe Val Arg Thr Ser Asn Ile Lys Phe Gln Asp Ala
 305 310 315 320
 Tyr Asn Ala Gly Gly Gly His Asn Gly Val Phe Asp Phe Pro Asp Ser
 325 330 335
 Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu Asn Ala Met Lys
 340 345 350
 Pro Asp Leu Gln Arg Gly Ser Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp
 355 360 365

- 5 <210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..9
 <223> /mol_tipo="proteína" /nota="_péptido sintético correspondiente a los conocidos epítotos inmunodominantes de células T CD8+ H-2^d restringido en Ag85A" /organismo="Secuencia Artificial"
- 15 <400> 44
 Trp Tyr Asp Gln Ser Gly Leu ser val
 1 5
- 20 <210> 45
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..20
 <223> /mol_tipo="proteína" /nota péptido sintético correspondiente a los conocidos epítotos inmunodominantes de células T CD4+ H-2^d restringido en Ag85A " /organismo="Secuencia Artificial"

ES 2 659 183 T3

<400> 46
 Thr Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gly Trp Leu Gln Ala Asn Arg His
 1 5 10 15
 Val Lys Pro Thr
 20

- 5 <210> 46
 <211> 2274
 <212> ADN
 <213> desconocido

- 10 <220>
 <221> fuente
 <222> 1..2274
 <223> /mol_tipo="ADN" /nota="nucleoproteína virus de Influenza A y proteína de matriz 1"
 /organismo="desconocido"

- 15 <220>
 <221> CDS
 <222> 1..2274

- 20 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> 1495..1515
 <223> /función="Enlazador"

- 25 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> 1..1494
 <223> /nota="Secuencia de nucleoproteína"

- 30 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> 1516..2274
 <223> /nota=" Secuencia de proteína de matriz 1 "

- <400> 46

ES 2 659 183 T3

atggccagcc agggcaccaa gcggagctac gagcagatgg aaaccgacgg cgaccggcag 60
aacgccaccg agatccgggc cagcgtgggc aagatgatcg acggcatcgg ccggttctac 120
atccagatgt gcaccgagct gaagctgtcc gactacgagg gccggctgat ccagaacagc 180
ctgaccatcg agaagatggt gctgtccgcc ttcgacgagc ggcggaacag atacctggaa 240
gagcacccca gcgcccggca ggacccaag aaaaccggcg gaccatcta ccggcgggtg 300
gacggcaagt ggatgcggga gctggtgctg tacgacaaag aggaaatccg gcggatctgg 360
cggcaggcca acaaccggca ggacgccaca gccggcctga cccacatgat gatctggcac 420
agcaacctga acgacaccac ctaccagcgg accagggccc tctgctggac cggcatggac 480
ccccggatgt gcagcctgat gcagggcagc aactgcccc gaagaagcgg agctgccgga 540
gccgccgtga agggcatcgg caccatggtg atggaactga tccggatggt gaagcggggc 600
atcaacgacc ggaatttttg gaggggcgag aacggcagaa agactagaag cgcttacgag 660
cggatgtgca acatcctgaa gggaagttc cagacagccg cccagcgggc catggtggac 720
caggtccggg agagccggaa ccccggaac gccgagatcg aggacctgat ctctctggcc 780
cggctccgcc tgatcctgcg ggcagcgtg gcccaacaaga gctgcctgcc cgcttgcgtg 840
tacggccctg ccgtgagcag cggctacgac ttcgagaaag agggctacag cctggctggc 900
atcgaccctt tcaagctgct gcagaacagc caggtgtaca gcctgatccg gcccaacgag 960
aaccccgccc acaagtcca gctggtctgg atggcctgcc acagcggcg ctctgaggat 1020
ctgcggctgc tgccttcat ccggggcacc aaggtgtccc ccaggggcaa gctgtccacc 1080
agagggcgtc agatcgccag caacgagaac atggacaaca tgggcagcag caccctggaa 1140
ctgcggagcg gctactgggc catccggacc cggctccggcg gcaacaccaa ccagcagcgg 1200
gccagcggcg gacagatcag cgtgcagccc accttctccg tgcagcggaa cctgcccttc 1260
gagaagagca ccgtgatggc cgccttcacc ggcaacaccg agggccggac cagcagatg 1320
cgggccgaga ttatccggat gatggaaggc gccaaagccc aggaagtgag cttccggggc 1380
aggggcgtgt tgcagctgtc cgatgagaag gccaccaacc ccacgtgcc cagcttcgag 1440
atgagcaacg agggcagcta cttcttcggc gacaacgccg aggaatacga caatggcggc 1500
ggaccaggcg gcggaatgag cctgctgacc gaggtggaga cctacgtgct gtccatcgtg 1560
cctagcggcc ctctgaaggc cgagatcgcc cagcggctgg aagatgtggt gcgccgcaag 1620
aacaccgacc tggaagccct gatggaatgg ctgaaaacc ggccatcct gagccccctg 1680
accaagggca tcctgggctt cgtgttcacc ctgacctgc ccagcagcgg gggcctgcag 1740
cggcggagat tctgtcagaa cgccctgaa ggcaacggcg accccaaca catggataag 1800
gccgtgaagc tgtaccgaa gctgaagcgg gagatcacct tccacggcg caaagagatc 1860
gccctgagct acagcggcg agccctggc agctgcatgg gcctgatcta caaccggatg 1920
ggcggcgtga ccaccgaggt ggccttcggc ctggtctgcg ccaactgcga gcagatcgcc 1980
gacagccagc acagatccca ccggcagatg gtggccacaa ccaaccctct gatcaagcac 2040
gagaaccgga ttgtgctggc tagcaccacc gccaaaggcca tggaacagat ggccggcagc 2100
agcagcagc cgcggcgaagc catggaatc gccagccagg ccagacagat ggtgcaggcc 2160
atgcggaccg tgggcaccca cccagcagc tccaccggcc tgcgggacga cctgctggaa 2220
aacctgcaga cctaccagaa acggatgggg gtgcagatgc agcggttcaa gtga 2274

<210> 47
<211> 757
<212> PRT

5

<213> desconocido

<220>

<221> FUENTE

5 <222> 1..757

<223> /mol-tipo="proteína" /nota="Influenza A virus nucleoproteína y proteína de matriz 1" /organismo="desconocido"

<400> 47

```

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
1      5      10      15
Gly Asp Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
20      25      30
Ile Asp Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35      40      45
Leu Ser Asp Tyr Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
50      55      60
Lys Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Arg Tyr Leu Glu
65      70      75      80
Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
85      90      95
Tyr Arg Arg Val Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Val Leu Tyr Asp
100     105     110
Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
115     120     125
Ala Thr Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
130     135     140
Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
145     150     155     160
Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
165     170     175
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Ile Gly Thr Met Val Met Glu
180     185     190
Leu Ile Arg Met Val Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
195     200     205
Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
210     215     220
Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Val Asp
225     230     235     240
Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
245     250     255
Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
260     265     270
Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Pro Ala Val Ser Ser Gly
275     280     285
Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
290     295     300
Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Val Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu
305     310     315     320
Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
325     330     335

```

10

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Leu Leu Ser Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350
 Ser Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365
 Glu Asn Met Asp Asn Met Gly Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Gly
 370 375 380
 Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
 385 390 395 400
 Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415
 Asn Leu Pro Phe Glu Lys Ser Thr Val Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430
 Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Ala Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445
 Glu Gly Ala Lys Pro Glu Glu Val Ser Phe Arg Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460
 Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Glu
 465 470 475 480
 Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
 485 490 495
 Asp Asn Gly Gly Pro Gly Gly Gly Met Ser Leu Leu Thr Glu Val
 500 505 510
 Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu
 515 520 525
 Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu
 530 535 540
 Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu
 545 550 555 560
 Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu
 565 570 575
 Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val Gln Asn Ala Leu Asn Gly Asn
 580 585 590
 Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Lys Ala Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu
 595 600 605
 Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala Lys Glu Ile Ala Leu Ser Tyr
 610 615 620
 Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met
 625 630 635 640
 Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys
 645 650 655
 Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg Ser His Arg Gln Met Val Ala
 660 665 670
 Thr Thr Asn Pro Leu Ile Lys His Glu Asn Arg Met Val Leu Ala Ser
 675 680 685
 Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala
 690 695 700
 Ala Glu Ala Met Glu Ile Ala Ser Gln Ala Arg Gln Met Val Gln Ala
 705 710 715 720
 Met Arg Thr Val Gly Thr His Pro Ser Ser Thr Gly Leu Arg Asp
 725 730 735
 Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Thr Tyr Gln Lys Arg Met Gly Val Gln
 740 745 750
 Met Gln Arg Phe Lys
 755

<210> 48

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

10 <222> 1..9

<223> /mol_tipo="proteína" /nota="Péptido sintético correspondiente al conocido epítipo inmunodominante de células T CD8+ H-2^d restringido en NP" /organismo="Secuencia Artificial"

<400> 48

Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val

15 I 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> FUENTE

<222> 1..9

<223> /mol_tipo="proteina" /nota="Enlazador" /organismo="Secuencia Artificial"

5

<400> 49

Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp

1

5

10

REIVINDICACIONES

1. Un vector de adenovirus que comprende una cápside, en donde dicha cápside comprende las proteínas de la cápside del adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo natural y encapsida una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos exógena de interés unida operativamente a secuencias de control de la expresión que dirigen la traducción, transcripción y/o expresión del mismo en una célula animal y una secuencia de señal de empaquetamiento de adenovirus,
- 5 en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el adenovirus AdY25 de chimpancé de tipo natural es la SEQ ID NO: 1,
- en el que dicho vector carece de un locus E1 funcional, y
- 10 en el que el vector comprende al menos un marco de lectura abierto de E4 heterólogo de otro serotipo adenovirico.
2. El vector de la reivindicación 1, en el que el vector carece de un locus E3.
3. El vector de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el vector carece del locus E4 nativo y comprende un locus E4 heterólogo o un marco de lectura abierto del mismo de otro serotipo adenovirico, preferiblemente en el que el vector carece del locus E4 nativo y comprende la región de codificación E4Orf6 de AdHu5, o el vector de la
- 15 reivindicación 2, en donde el locus E4 comprende las regiones codificantes E4Orf1, E4Orf2 y E4Orf3 naturales y las regiones codificantes heterólogas E4Orf4, Orf6 y Orf6/7 de AdHu5.
4. El vector de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la secuencia de nucleótidos exógena de interés codifica una proteína o polipéptido, preferiblemente en donde dicha proteína o polipéptido se selecciona del grupo que comprende un antígeno, un adyuvante molecular, una proteína inmunoestimuladora o una recombinasa,
- 20 preferiblemente en donde dicho antígeno comprende Ag85A de Mycobacterium tuberculosis.
5. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha secuencia de nucleótidos exógena de interés es una secuencia de miARN o ARN inmunoestimulador.
6. El vector de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha cápside comprende las proteínas de la cápside:
- 25 (a) una proteína hexón AdY25 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 2;
- (b) una proteína pentón AdY25 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 3; y
- (c) una proteína de fibra AdY25 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 4.
7. Una composición inmunogénica que comprende el vector de adenovirus de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales, un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 30 8. La composición inmunogénica de la reivindicación 7 para su uso en medicina.
9. La composición inmunogénica según la reivindicación 7, para su uso en terapia génica, o para su uso en la prevención o tratamiento de al menos una infección o para su uso en la prevención o tratamiento de al menos una enfermedad, o para su uso en el desencadenamiento o potenciación de una respuesta inmune protectora en un animal, o para usar en inducir una respuesta inmune protectora en un animal que romperá la tolerancia a un autoantígeno.
- 35 10. Una secuencia de polinucleótidos que codifica el vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
11. Una célula huésped que comprende el vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
12. Un método para producir el vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende preferiblemente la etapa de incorporar el polinucleótido de la reivindicación 10 en un Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) para producir un vector Ad-BAC.
- 40 13. Un clon del Cromosoma Artificial Bacteriano (BAC) que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 10.
14. Una línea celular de empaquetamiento que produce el vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha célula comprende el vector de adenovirus según las reivindicaciones 1 - 6 y el complemento de cualquier gen funcionalmente eliminado en el vector viral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 45

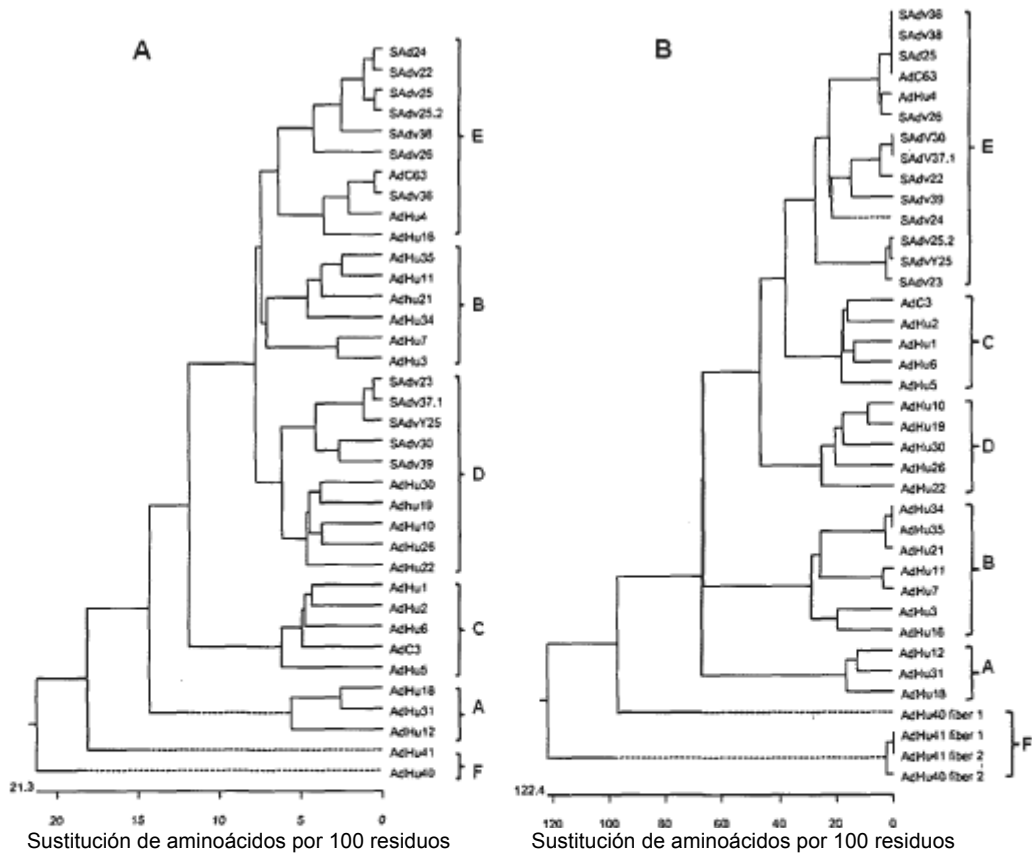


Figura 1

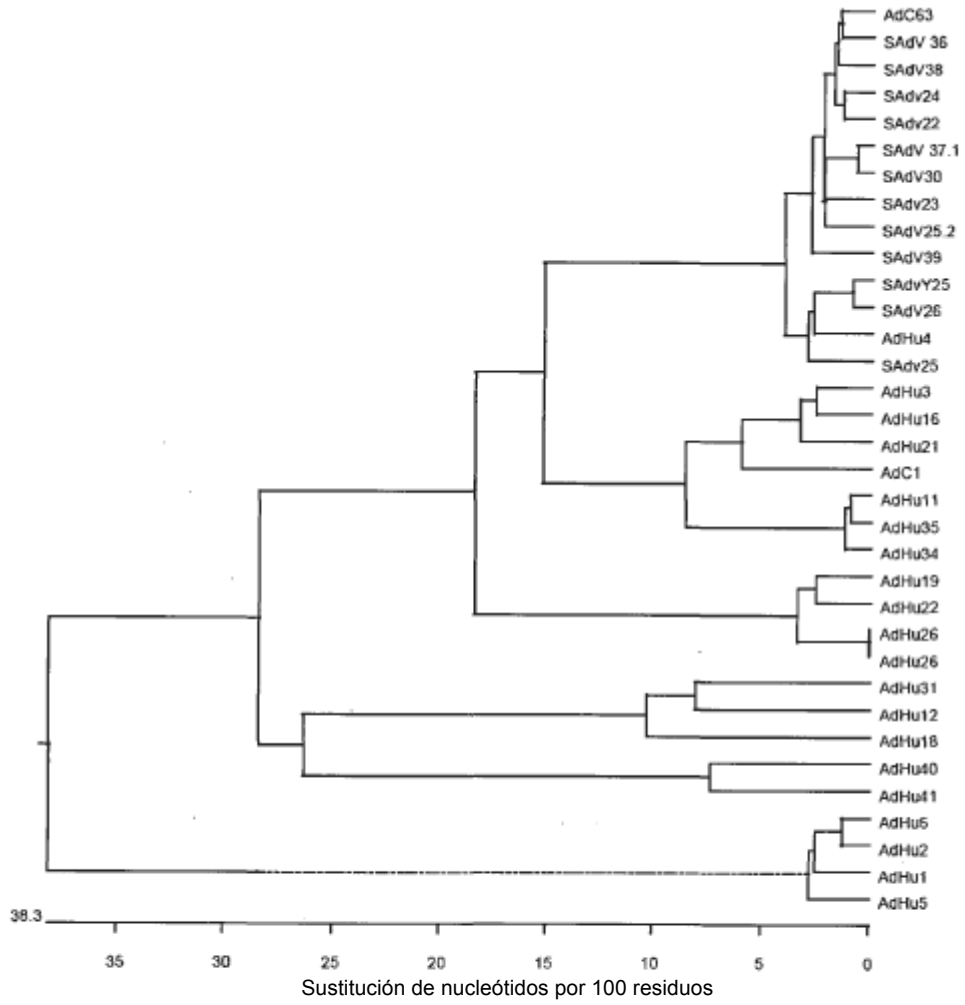


Figura 2

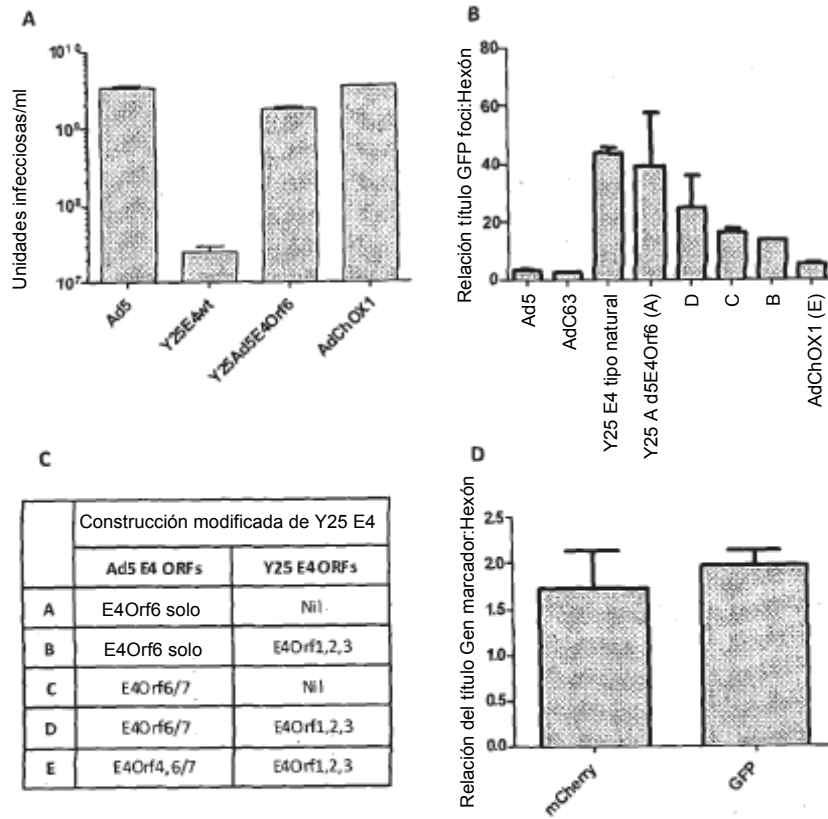


Figura 3

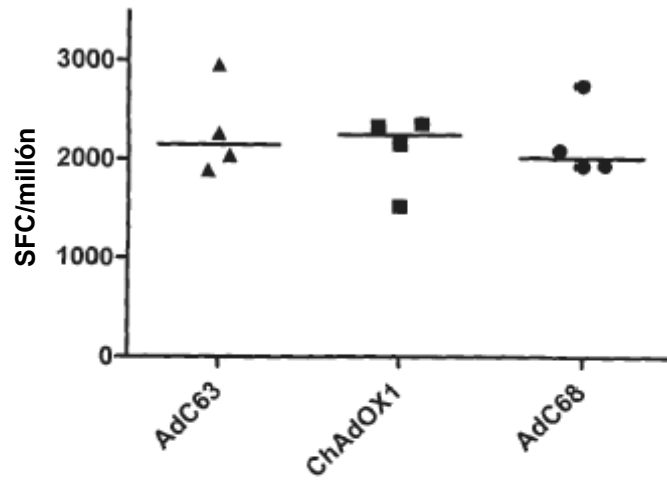


Figura 4

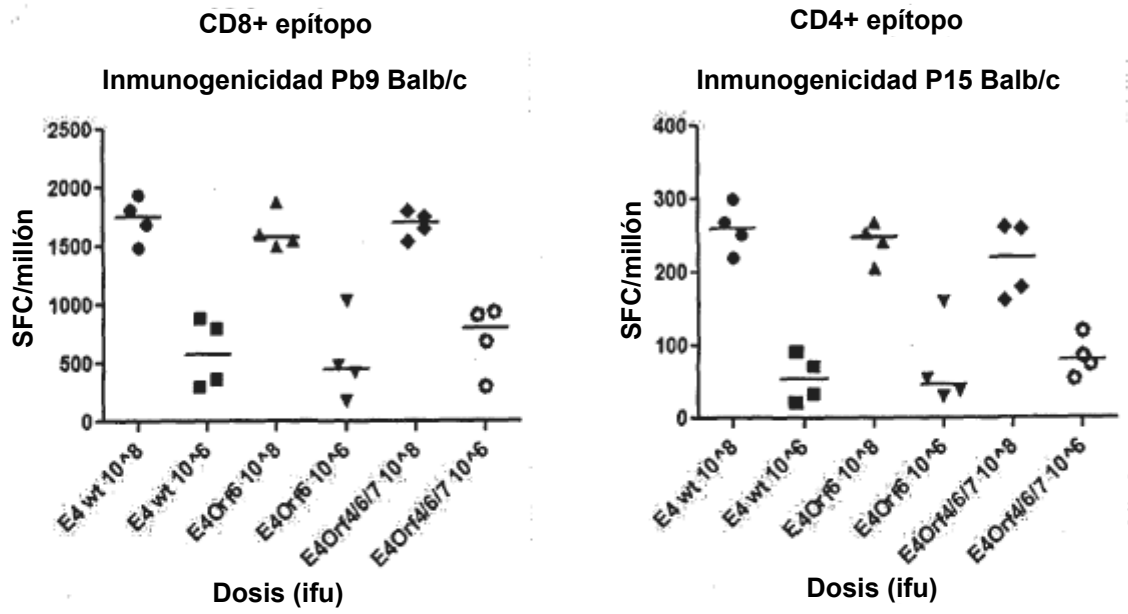


Figura 5

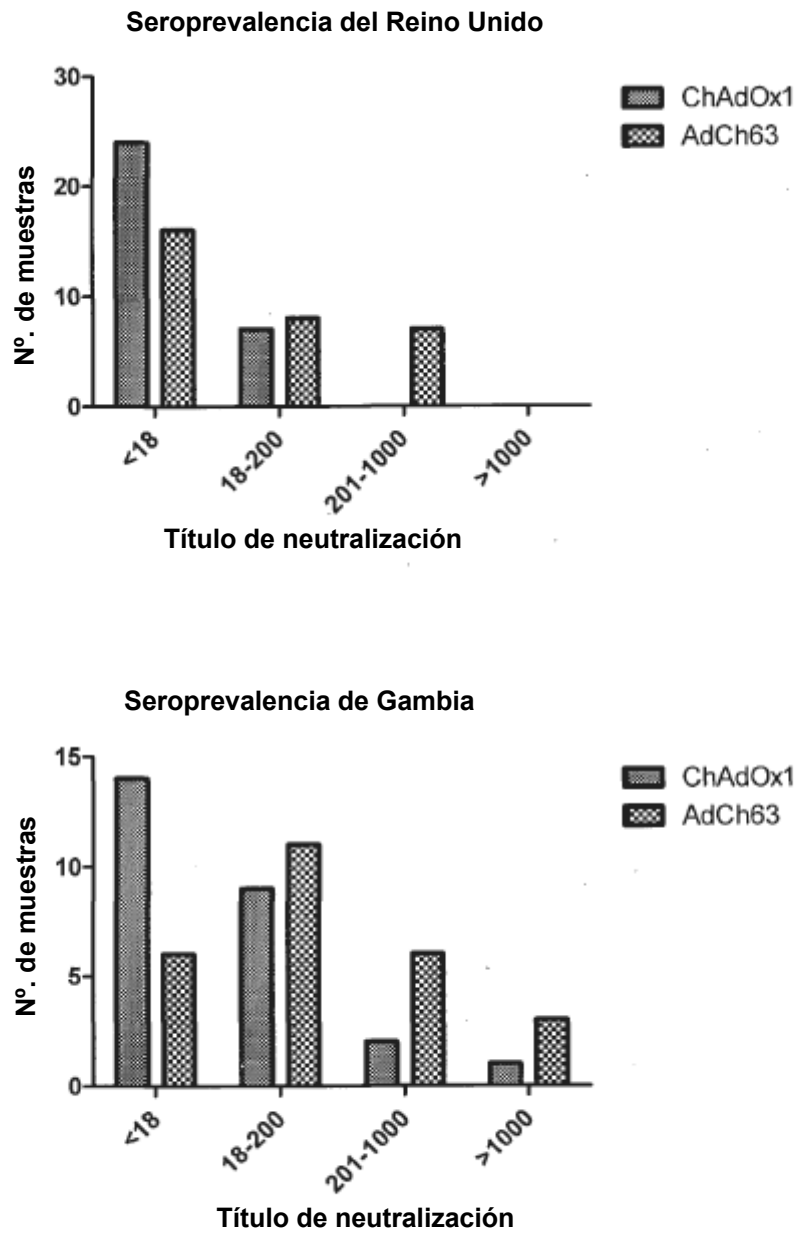


Figura 6

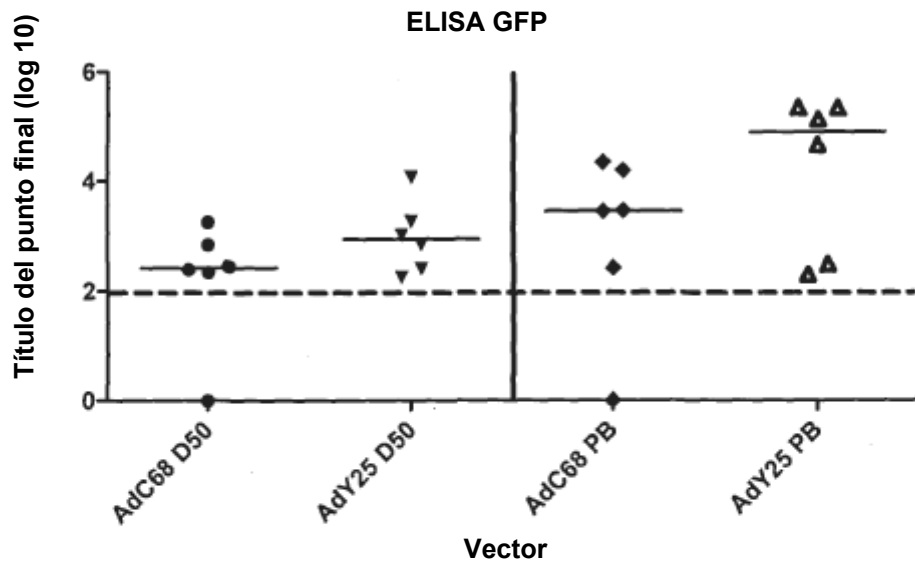


Figura 7

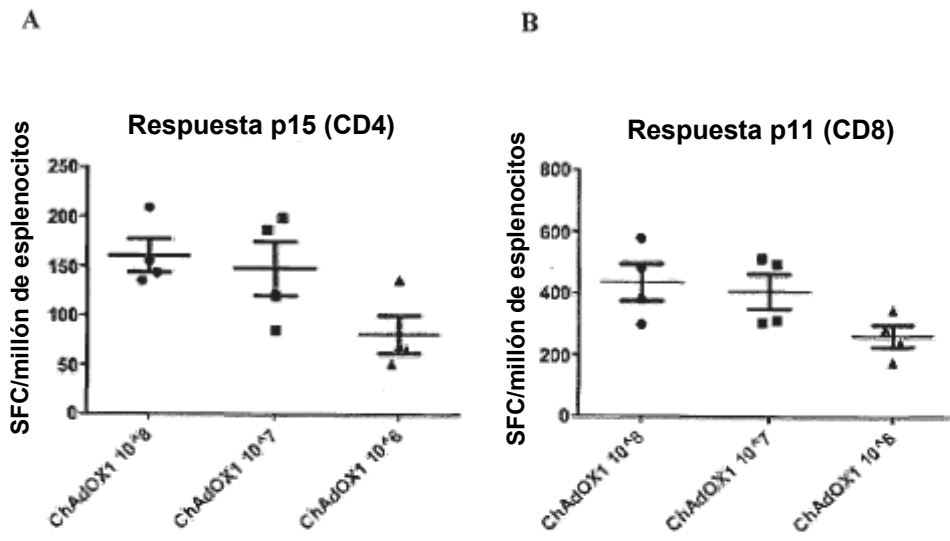


Figura 8

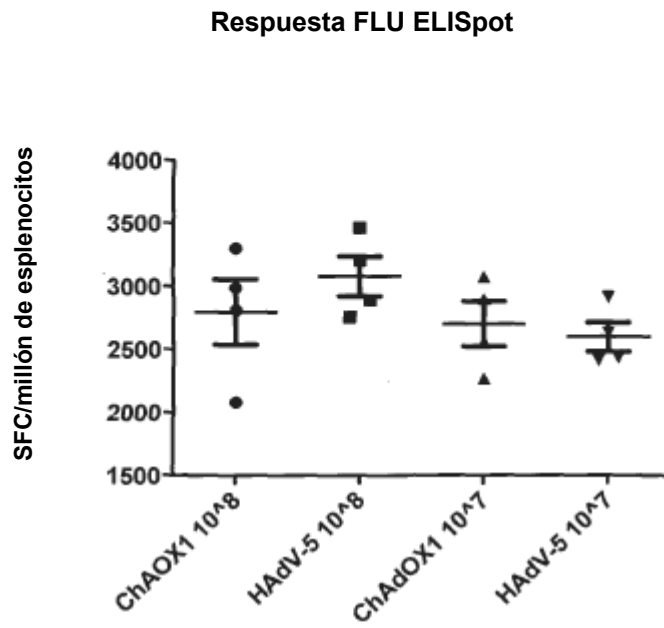


Figura 9