

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 393**

51 Int. Cl.:

A61K 39/215 (2006.01)

C07K 14/165 (2006.01)

C12N 7/00 (2006.01)

C12Q 1/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2015 PCT/EP2015/070006**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16034610**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2015 E 15756662 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3188750**

54 Título: **Coronavirus de bovino atenuado y vacunas relacionadas**

30 Prioridad:

03.09.2014 US 201462045183 P

31.10.2014 US 201462073263 P

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

21.10.2020

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

PETERS, CATHERINE M;

MELLENCAMP, MARK W;

XUE, WENZHI;

WASMOEN, TERRI LEE y

TRIGO, EMILIO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 788 393 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

Coronavirus de bovino atenuado y vacunas relacionadas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a novedosos aislados de coronavirus de bovino atenuados, a las composiciones que comprenden estos aislados y a los métodos de utilizar dichas composiciones en vacunas, incluyendo vacunas en vivo que ayudan en la protección contra la enfermedad respiratoria producida por coronavirus. La presente invención se refiere además a la administración de dichas vacunas, incluyendo la administración intranasal de dichas vacunas.

Antecedentes de la invención

15 Un miembro de la familia *Coronaviridae*, del orden *Nidovirales*, y del género *Coronavirus*, el coronavirus de bovino (BCoV) es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo con una envoltura no segmentada que codifica: (i) una proteína espicular (proteína S), que es una glicoproteína superficial grande que comprende un dominio S1 y un dominio S2; (ii) una proteína de hemaglutinina-esterasa (HE), (iii) una proteína de membrana integral (M); (iv) una proteína de membrana pequeña (E); y (v) una proteína de nucleocápsida (N) [Fulton et al., *Vaccine* 31:886-892 (2013)]. BCoV se asoció inicialmente con una enfermedad entérica neonatal en terneros, así como con disentería de invierno en ganado vacuno adulto [Fulton et al., *Vaccine* 31:886-892 (2013)]. Posteriormente, se implicó a BCoV en las infecciones respiratorias tanto de terneros destetados recientemente como de terneros de cebo [Plummer et al., *JAVMA* 225(5):726-731 (2004)]. En consecuencia, se ha descubierto que BCoV es un virus pneumoentérico que puede infectar el intestino y el tracto respiratorio superior e inferior del ganado vacuno, notificándose que el coronavirus entérico de bovino y el coronavirus respiratorio de bovino comprenden solo diferencias genéticas poco importantes. De forma consistente, existe una ausencia de cualesquiera marcadores antigénicos o genéticos consistentes que distingan los aislados de BCoV en función de sus diferentes síndromes clínicos, así como una notificación de alto nivel de protección cruzada entre los aislados de coronavirus entérico de bovino y coronavirus respiratorio de bovino tras un estímulo *in vivo* [Saif, *Vet.Clin.North Am Food Anim Pract.* 210(26):349-364 (2010)].

30 Además, existe un número significativo de otros virus y bacterias diferentes que pueden infectar el ganado vacuno. Los virus incluyen los virus de la diarrea vírica de bovino de tipos 1 y 2, (BVDV1, o alternativamente BVD1; y BVDV2, o alternativamente BVD2), el virus de la rinotraqueitis infecciosa de bovino (IBR), el virus paragripal de tipo 3 (PI3), el virus sincitial respiratorio de bovino (BRSV), y el virus de la fiebre del valle del Rift (RVFV). Las bacterias que pueden infectar el ganado vacuno incluyen la *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, y *Mycoplasma bovis*.

Se acepta ahora de manera amplia que el mejor modo de prevenir una enfermedad debida a infecciones bacterianas o víricas en bovinos es vacunarlos contra estos patógenos. Además, se pueden administrar de forma segura vacunas víricas o bacterianas atenuadas multivalentes vivas que limiten el número de inyecciones de vacunas requerido. En consecuencia, están comercialmente disponibles vacunas víricas multivalentes vivas que protegen contra BVDV1 y BVDV2, IBR, PI3, y/o BRSV. Sorprendentemente, sin embargo, hasta ahora, las vacunas comerciales no habían contenido un *coronavirus* de bovino atenuado vivo que se ha comprobado que ayuda contra la enfermedad respiratoria y la enfermedad entérica producidas por coronavirus. Por tanto, sigue existiendo necesidad de obtener un *coronavirus* de bovino adecuado para una vacuna (o una vacuna multivalente) para ayudar en la protección de los terneros y el ganado vacuno de las infecciones respiratorias e infecciones entéricas debidas a BCoV.

50 n.º de reg. EMBL. EF424616 describe un BCoV que tiene 95 % de identidad de la secuencia de aminoácidos con algunas de las proteínas estructurales del BCoV de la invención. El n.º de reg. ADV96528 de Geneseq describe un BCoV que tiene la SEQ ID NO. 7 y 8, y que tiene un 99 % de identidad de la secuencia de aminoácidos con algunas de las proteínas estructurales del BCoV de la invención. El WO 98/40097 describe un aislado de un Coronavirus respiratorio de bovino, sin embargo, no divulga su atenuación.

55 **Sumario de la invención**

La invención es como se define en las reivindicaciones.

60 La presente invención proporciona coronavirus de bovino atenuados (BCoV) como se enumera en las reivindicaciones.

El BCoV atenuado codifica uno o más de los siguientes: una proteína espicular que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 (o SEQ ID NO: 22), una glicoproteína de hemaglutinina-esterasa (HE) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (o SEQ ID NO: 24), una proteína de membrana (M) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una proteína de la nucleocápsida (N) que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 10.

- En otras realizaciones más particulares, el BCoV atenuado codifica una proteína espicular que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En realizaciones aún más particulares, la proteína espicular del BCoV atenuado está codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1.
- 5 En otras realizaciones más particulares, el BCoV atenuado codifica una glicoproteína de hemaglutinina-esterasa que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. En realizaciones aún más particulares, la glicoproteína de hemaglutinina-esterasa del BCoV atenuado está codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3.
- 10 En otras realizaciones más particulares, el BCoV atenuado codifica una proteína de membrana integral que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6. En realizaciones aún más particulares, la proteína de membrana integral del BCoV atenuado está codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5.
- 15 En otras realizaciones más particulares, el BCoV atenuado codifica una proteína de la nucleocápsida que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En realizaciones aún más particulares, la proteína espicular del BCoV atenuado está codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 9.
- 20 En realizaciones relacionadas, el BCoV atenuado es como se define en las reivindicaciones y se deriva de un aislado que tiene el número de depósito PTA-121515 de la ATCC. En otras realizaciones relacionadas el BCoV atenuado es como se define en las reivindicaciones y es la progenie de un aislado que tiene el número de depósito PTA-121515 de la ATCC. En realizaciones más específicas, el BCoV atenuado es un aislado que tiene el número de depósito PTA-121515 de la ATCC. Todos los coronavirus de bovino atenuados (BCoV) de la presente invención se proporcionan también como BCoV aislados.
- 25 En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona composiciones y vacunas inmunógenas que comprenden uno o más de los BCoV atenuados de la presente invención. En realizaciones concretas, las composiciones y vacunas inmunógenas comprenden un BCoV atenuado vivo. En determinadas realizaciones, la vacuna ayuda en la prevención de la enfermedad respiratoria producida por BCoV. En realizaciones concretas, la vacuna ayuda en la prevención de la enfermedad entérica producida por BCoV. En otras realizaciones la vacuna ayuda en la prevención de la enfermedad respiratoria y la enfermedad entérica producidas por BCoV. En determinadas realizaciones, la vacuna se almacena congelada de forma previa a la descongelación antes de su uso. En realizaciones alternativas, la vacuna se liofiliza, rehidratándose antes de la administración. En otras realizaciones, la vacuna se almacena como una vacuna estable líquida.
- 30 En determinadas realizaciones, la vacuna se almacena congelada de forma previa a la descongelación antes de su uso. En realizaciones alternativas, la vacuna se liofiliza, rehidratándose antes de la administración. En otras realizaciones, la vacuna se almacena como una vacuna estable líquida.
- 35 La presente invención proporciona además vacunas multivalentes. En realizaciones concretas, una vacuna multivalente comprende un BCoV atenuado de la presente invención junto con uno o más virus adicionales tales como el virus de la diarrea vírica de bovino (BVDV), virus de la rinotraqueitis infecciosa de bovino (IBR), virus paragripal de tipo 3 (PI3), virus sincitial respiratorio de bovino (BRSV), virus de la fiebre del Valle del Rift (RVFV), o cualquier combinación de los mismos. En realizaciones específicas, la vacuna multivalente comprende BVDV1. En otras realizaciones, la vacuna multivalente comprende BVDV2. En otras realizaciones más la vacuna multivalente comprende BVDV1 y BVDV2. En determinadas realizaciones la vacuna comprende un BCoV atenuado vivo de la presente invención y uno o más de los virus atenuados vivos adicionales, por ejemplo, un virus de la diarrea vírica de bovino atenuado vivo (BVDV), un virus de la rinotraqueitis infecciosa de bovino atenuado vivo (IBR), un virus paragripal de tipo 3 atenuado vivo (PI3), un virus sincitial respiratorio de bovino atenuado vivo (BRSV), un virus de la fiebre del Valle del Rift atenuado vivo (RVFV), o cualquier combinación de los mismos.
- 40 En determinadas realizaciones, la vacuna comprende un BCoV atenuado vivo de la presente invención y uno o más de los virus atenuados vivos adicionales, por ejemplo, un virus de la diarrea vírica de bovino atenuado vivo (BVDV), un virus de la rinotraqueitis infecciosa de bovino atenuado vivo (IBR), un virus paragripal de tipo 3 atenuado vivo (PI3), un virus sincitial respiratorio de bovino atenuado vivo (BRSV), un virus de la fiebre del Valle del Rift atenuado vivo (RVFV), o cualquier combinación de los mismos.
- 45 Una vacuna de la presente invención puede comprender además uno o más antígenos bacterianos. En determinadas realizaciones, el antígeno bacteriano es una *Pasteurella multocida*. En realizaciones particulares, el antígeno bacteriano es una *Mannheimia haemolytica*. En otras realizaciones, el antígeno bacteriano es un *Histophilus somni*. En otras realizaciones adicionales, el antígeno bacteriano es un *Mycoplasma bovis*. En otras realizaciones más, la vacuna comprende dos o más de estos antígenos bacterianos. En otras realizaciones adicionales, uno o más de los antígenos bacterianos de la vacuna es una bacteria atenuada viva. En determinadas realizaciones, uno o más de los antígenos bacterianos de la vacuna es una bacteria muerta.
- 50 La presente invención proporciona además métodos para vacunar un bovino (por ejemplo, un ternero) con una vacuna de la presente invención. En realizaciones concretas, el método de vacunar al bovino comprende administrar la vacuna por vía intranasal. En determinadas realizaciones alternativas, el método de vacunar al bovino comprende administrar la vacuna por vía oral.
- 55 La presente invención proporciona además métodos para vacunar un bovino (por ejemplo, un ternero) con una vacuna de la presente invención. En realizaciones concretas, el método de vacunar al bovino comprende administrar la vacuna por vía intranasal. En determinadas realizaciones alternativas, el método de vacunar al bovino comprende administrar la vacuna por vía oral.
- 60 En otro aspecto de la presente divulgación, se proporcionan un aislado y/o un antígeno de una proteína recombinante obtenidos a partir de aislados de coronavirus de bovino atenuados de la presente invención. Incluidos en la presente divulgación están novedosos fragmentos antigénicos de dichas proteínas de la divulgación. En un aspecto relacionado, se proporcionan los aislados y/o los ácidos nucleicos recombinantes que codifican las proteínas y/o los fragmentos antigénicos codificantes de las proteínas. En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona vectores recombinantes, incluyendo vectores víricos recombinantes que comprenden y/o expresan dichos ácidos nucleicos y células hospedadoras que comprenden dichos vectores o que se han modificado
- 65 En otro aspecto de la presente divulgación, se proporcionan un aislado y/o un antígeno de una proteína recombinante obtenidos a partir de aislados de coronavirus de bovino atenuados de la presente invención. Incluidos en la presente divulgación están novedosos fragmentos antigénicos de dichas proteínas de la divulgación. En un aspecto relacionado, se proporcionan los aislados y/o los ácidos nucleicos recombinantes que codifican las proteínas y/o los fragmentos antigénicos codificantes de las proteínas. En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona vectores recombinantes, incluyendo vectores víricos recombinantes que comprenden y/o expresan dichos ácidos nucleicos y células hospedadoras que comprenden dichos vectores o que se han modificado

genéticamente para codificar los ácidos nucleicos de la presente divulgación.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 es una representación esquemática de la cartografía del genoma de BCoV como se anota en el Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

- 10 La invención es como se define en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona coronavirus de bovino atenuados (BCoV) como se define en las reivindicaciones. En un aspecto de la presente invención, todos los BCoV atenuados se proporciona también como BCoV aislados. Un BCoV atenuado de la presente invención puede estar incluido en vacunas de bovino seguras y eficaces (incluyendo vacunas de bovino multivalentes). De forma sorprendente, dichas vacunas BCoV proporcionan protección cruzada contra las enfermedades entérica y respiratoria. En consecuencia, la presente invención proporciona vacunas que ayudan en la protección de los terneros y el ganado vacuno procedentes de infecciones de coronavirus entéricas y respiratorias.

- 20 En un aspecto particular de la invención, las vacunas de bovino BCoV seguras y eficaces son para la administración intranasal. Administrar una vacuna por vía intranasal tiene algunas ventajas sobre otras rutas. Por ejemplo, los anticuerpos maternos y los anticuerpos procedentes de una exposición previa a un patógeno pueden neutralizar una vacuna de un virus vivo modificado si la vacuna se administra por una ruta parenteral al sujeto animal. Sin embargo, la administración intranasal puede derivar los anticuerpos maternos y estimular una respuesta inmunitaria en un animal no expuesto a tratamiento anteriormente. Asimismo, puede reforzarse la respuesta inmunitaria en un animal con anticuerpos procedentes de la exposición previa. Por tanto, la presente invención proporciona además métodos para administrar las vacunas de bovino de BCoV seguras y eficaces mediante una ruta intranasal.

- 30 No está previsto que el uso de términos en singular por comodidad en la descripción sea limitante en forma alguna. Por tanto, por ejemplo, la referencia a un "virus" incluye la referencia a uno o más de dichos virus, salvo que se especifique otra cosa. Tampoco se pretende que el uso de términos en plural que sea limitante, salvo que se especifique otra cosa.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término, "aproximadamente", se usa indistintamente con el término "alrededor de" y significa que un valor está dentro del veinticinco por ciento del valor indicado, salvo que se indique otra cosa, por ejemplo, una concentración de "aproximadamente" EDTA 2 mM puede ser de EDTA 1,5 mM a 2,5 mM.

- 40 Como se usa en el presente documento, una "vacuna" es una composición que es adecuada para su aplicación a un animal (por ejemplo, ganado vacuno) que, tras administrarse al animal, induce una respuesta inmunitaria suficientemente fuerte como para ayudar mínimamente en la protección frente a una enfermedad clínica que surge de una infección con un microorganismo natural, es decir, lo suficientemente intensa como para ayudar en la prevención de la enfermedad clínica, y/o prevenir, mejorar, o curar la enfermedad clínica. Salvo que se indique específicamente otra cosa, el uso del término vacuna incluye vacunas multivalentes.

- 45 Como se usa en el presente documento, una "vacuna multivalente" es una vacuna que comprende dos o más antígenos diferentes. En una realización particular de este tipo, la vacuna multivalente estimula el sistema inmunitario del receptor frente a dos o más agentes patógenos diferentes.

- 50 Como se usa en el presente documento, una vacuna "líquida estable" es una vacuna mantenida como un líquido (incluida una vacuna líquida multivalente) que sigue siendo eficaz durante al menos un año cuando se almacena a/o por debajo de 7 °C (por ejemplo, en un refrigerador convencional, y/o a 0 °C - 7 °C). En realizaciones concretas, una vacuna líquida estable sigue siendo eficaz cuando se almacena a/o por debajo de 7 °C durante al menos 1,5 años. En realizaciones más concretas, una vacuna líquida estable sigue siendo eficaz cuando se almacena a/o por debajo de 7 °C durante al menos 2 años. En otras realizaciones más concretas una vacuna líquida estable sigue siendo eficaz cuando se almacena a/o por debajo de 7 °C durante al menos 2,5 a 3 años. Se proporcionan ejemplos de vacunas líquidas estables en la solicitud estadounidense n.º 14/202.454 presentada el 10 de marzo de 2014, y la solicitud estadounidense n.º 14/202.194, presentada el 10 de marzo de 2014.

- 60 Como se usa en el presente documento, las expresiones "proteger", "protegiendo", "proporcionar protección a", "proporcionando protección a", y "ayudas en la protección" no requiere una protección completa de cualquier indicación de infección. Por ejemplo, "ayudas en la protección" puede significar que la protección es suficiente para que, tras el estímulo, los síntomas de la infección subyacente son al menos reducidos, y/o al menos una o más de las causas o mecanismos celulares, fisiológicos, o bioquímicos subyacentes que hacen que los síntomas se reduzcan y/o eliminen. Se comprende que "reducido", tal como se usa en este contexto, significa en relación con el estado de la infección, incluido el estado molecular de la infección, no solo el estado fisiológico de la infección.

La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de una composición que, cuando se administra a un b6vido, reduce significativamente la probabilidad y/o la extensi6n de una infecci6n/infestaci6n debida a un pat6geno dado.

5 "Metafilaxis" es la medicaci6n masiva oportuna de un grupo completo de animales para eliminar o minimizar un brote esperado de enfermedad, por ejemplo, en uno o m6s animales en alto riesgo de infecci6n/infestaci6n. En una realizaci6n concreta, los terneros de alto riesgo son ganado vacuno liviano, mezclado, preparado para viajes largos, con antecedentes sanitarios desconocidos.

10 El t6rmino "quimioprofilaxis" se refiere a la administraci6n de una medicaci6n/tratamiento, por ejemplo, una o m6s composiciones profil6cticas, con el fin de prevenir o reducir la infecci6n/infestaci6n v6rica, bacteriana, y/o paras6tica; y/o prevenir o reducir la enfermedad y/o los s6ntomas relacionados con esta infecci6n/infestaci6n.

15 La expresi6n "composici6n profil6ctica" se refiere a cualquier agente usado individualmente o en combinaci6n con otros agentes que reduce significativamente la probabilidad y/o la extensi6n de una infecci6n/infestaci6n debida a un pat6geno dado en un bovino. En una de dichas realizaciones, el bovino est6 en alto riesgo de desarrollar una enfermedad respiratoria de bovinos, tras el mezclado, transporte, cambios en la climatolog6a, cambios en la nutrici6n, y/u otros estresores que pueden iniciar un s6ntoma y/o una enfermedad relacionada con la presencia de pat6genos v6ricos, bacterianos, o paras6ticos com6nmente asociados con los bovinos, que suponen la diana del agente o la combinaci6n de agentes.

20 Como se usa en el presente documento, la expresi6n " cantidad terap6uticamente eficaz" es una cantidad de un ant6geno dado, por ejemplo, un virus de bovino atenuado vivo, que es suficiente para proporcionar protecci6n y/o ayuda en la protecci6n del pat6geno del que se est6 administrando el ant6geno para protegerlo, cuando se proporciona en una administraci6n individual y/o cuando se pretende, proporcionar como una administraci6n inicial con una o m6s administraciones de refuerzo posteriores.

25 Como se usa en el presente documento, una vacuna "eficaz" comprende una cantidad terap6uticamente eficaz de un ant6geno dado. Una vacuna "eficaz" retiene suficientes t6tulos de un ant6geno dado para satisfacer los requisitos reguladores de dicho ant6geno para la jurisdicci6n donde se administra la vacuna, por ejemplo, la administraci6n de una vacuna en los Estados Unidos est6 controlada por el United States Department of Agriculture (USDA).

30 Como se usa en el presente documento, una "respuesta inmunitaria" se refiere a la inmunidad activa de un sujeto animal debida a haber recibido una o m6s vacunas. La respuesta inmunitaria puede incluir la producci6n de anticuerpos contra el ant6geno o el inmun6geno presente en la vacuna. "Respuesta inmunitaria" en un sujeto se refiere al desarrollo de una respuesta inmunohumoral, una respuesta inmunocelular, o una respuesta inmunohumoral e inmunocelular a un ant6geno. Se pueden medir las respuestas inmunitarias usando inmunoensayos convencionales y ensayos de neutralizaci6n, que se conocen en la t6cnica.

35 Como se usa en el presente documento, la expresi6n "farmac6uticamente aceptable" se usa adjetivamente para significar que el nombre modificado es adecuado para su uso en un producto farmac6utico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir un excipiente en una vacuna farmac6utica, caracteriza al excipiente como compatible con los otros ingredientes de la composici6n y no desventajosamente perjudicial para el receptor deseado.

40 El t6rmino "veh6culo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o veh6culo con el que se administra el compuesto. Los transportadores farmac6uticos aceptables pueden ser l6quidos est6riles, tales como agua y/o aceites, incluidos aquellos de origen en el petr6leo, animales, vegetales o sint6ticos, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de s6samo y similares. Agua o soluciones acuosas, soluciones salinas y soluciones acuosas azucaradas, por ejemplo, se pueden emplear soluciones de dextrosa y/o glicerol como transportadores, particularmente para soluciones inyectables. Adem6s, el transportador puede ser y/o comprender un hidrocoloide y/o una soluci6n polim6rica por ejemplo, para espesar las vacunas bovinas que se van a pulverizar sobre el ganado, por ejemplo, terneros.

45 El t6rmino "veh6culo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o veh6culo con el que se administra el compuesto. Los transportadores farmac6uticos aceptables pueden ser l6quidos est6riles, tales como agua y/o aceites, incluidos aquellos de origen en el petr6leo, animales, vegetales o sint6ticos, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de s6samo y similares. Agua o soluciones acuosas, soluciones salinas y soluciones acuosas azucaradas, por ejemplo, se pueden emplear soluciones de dextrosa y/o glicerol como transportadores, particularmente para soluciones inyectables. Adem6s, el transportador puede ser y/o comprender un hidrocoloide y/o una soluci6n polim6rica por ejemplo, para espesar las vacunas bovinas que se van a pulverizar sobre el ganado, por ejemplo, terneros.

50 Como se usa en el presente documento, un "adyuvante" es una sustancia que puede favorecer o amplificar la cascada de eventos inmunol6gicos, lo que lleva en 6ltima instancia a una mejor respuesta inmunitaria, es decir, la respuesta corporal integrada a un ant6geno. En general, no se requiere un adyuvante para que se produzca la respuesta inmunitaria, pero favorece o amplifica esta respuesta.

55 Como se usa en el presente documento, "administraci6n sist6mica" es la administraci6n en el sistema circulatorio del cuerpo (que comprende el sistema cardiovascular y linf6tico), afectando al cuerpo en su totalidad m6s bien que un locus espec6fico tal como el tracto gastrointestinal (*mediante* por ejemplo, administraci6n oral o rectal) y el sistema respiratorio (*mediante* por ejemplo, administraci6n intranasal). La administraci6n sist6mica se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la administraci6n en el tejido muscular (intramuscular), en la dermis (intrad6rmica, transd6rmica, o suprad6rmica), debajo de la piel (subcut6nea), debajo de la mucosa (submucosa), en las venas (intravenosa), etc.

La "administración parenteral" incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones submucosales, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intradérmicas e infusiones.

- 5 Como se usa en el presente documento, la "administración intranasal" de una vacuna a un sujeto animal o "administrar intranasalmente" una vacuna a un sujeto animal se refiere a aplicar o administrar la vacuna a/a través de la nariz y/o la cavidad nasal.

10 Como se usa en el presente documento, una secuencia de aminoácidos es 100 % "idéntica" a una segunda secuencia de aminoácidos cuando los restos de aminoácidos de ambas secuencias son idénticos. En consecuencia, una secuencia de aminoácidos es un 50 % "idéntica" a una segunda secuencia de aminoácidos cuando el 50 % de los restos de aminoácidos de las dos secuencias de aminoácidos son idénticos. La comparación de la secuencia se lleva a cabo sobre un bloque contiguo de restos de aminoácidos comprendido por una proteína dada, por ejemplo, una proteína, o una porción del polipéptido que se está comparando. En una realización particular, se tienen en cuenta las deleciones o inserciones seleccionadas que podrían alterar de otra manera la correspondencia entre las dos secuencias de aminoácidos.

20 Como se usa en el presente documento, el porcentaje de identidad del nucleótido y la secuencia de aminoácidos se puede determinar usando C, MacVector (MacVector, Inc. Cary, NC 27519), Vector NTI (Informax, Inc. MD), Oxford Molecular Group PLC (1996) y el algoritmo Clustal W con los parámetros por defecto de la alineación, y los parámetros por defecto para la identidad. Estos programas comercialmente disponibles también se pueden usar para determinar la similitud de secuencia usando los mismos o análogos parámetros por defecto. Alternativamente, se puede usar una búsqueda Advanced Blast bajo las condiciones de filtro por defecto, por ejemplo, usando el GCG (Manual del Programa Genetics Computer Group, para el paquete de GCG, Versión 7, Madison, Wisconsin) usando los parámetros por defecto del programa de acumulación.

Vacunas multivalentes:

30 La presente invención proporciona vacunas de bovino monovalentes y multivalentes que comprenden el BCoV atenuado de la presente invención. En consecuencia, Las vacunas de bovino multivalentes de la presente invención comprende un BCoV atenuado e incluyen además uno o más virus de bovino adicionales tales como BVDV1, BVDV2, PI3, IBR, BRSV, y/o RVFV. Como se ha indicado anteriormente, una vacuna multivalente que comprende un BCoV atenuado vivo de la presente invención también puede incluir uno o más de los siguientes virus atenuados vivos: BVDV1, BVDV2, PI3, IBR, BRSV, y/o RVFV, junto con uno o más virus de bovino muertos.

35 Además, cualquier vacuna de bovino multivalente que comprende el BCoV atenuado de la presente invención puede incluir además uno o más antígenos bacterianos vivos atenuados o muertos. En determinadas realizaciones en el que el único antígeno vírico en dichas vacunas de bovino multivalentes es BCoV. En realizaciones relacionadas, la vacuna de bovino multivalente que comprende el BCoV atenuado de la presente vacuna de la invención puede incluir además uno o más antígenos bacterianos vivos atenuados o muertos. En realizaciones particulares de este tipo, la combinación de la vacuna de virus de bovino con uno o más antígenos bacterianos y/o antígenos víricos atenuados vivos o muertos se realiza algunas veces antes de la administración, pero posteriormente al almacenamiento. En realizaciones específicas de este tipo, el(los) antígeno(s) bacteriano(s) está(n) comprendido(s) por una vacuna (tanto monovalente como multivalente) y esta vacuna bacteriana de bovino está combinada con una vacuna de virus de bovino atenuada viva de la presente invención antes de la administración. En una realización más específica, La vacuna de virus de bovino atenuada viva se puede usar para licuar/solubilizar una vacuna bacteriana de bovino liofilizada antes de la administración de la vacuna combinada al sujeto animal. En una realización específica alternativa, se puede usar una vacuna bacteriana de bovino para licuar/solubilizar una vacuna de virus de bovino atenuada viva liofilizada, (por ejemplo, una vacuna de BCoV) antes de la administración de la vacuna combinada al sujeto animal. En otras realizaciones más, la vacuna vírica de bovino atenuada viva y la vacuna bacteriana de bovino atenuada y/o muerta se administran secuencialmente. En realizaciones específicas, La vacuna vírica de bovino atenuada viva es una vacuna líquida estable. En realizaciones alternativas, la vacuna vírica de bovino atenuada viva (por ejemplo, una vacuna de BCoV) es una vacuna liofilizada.

55 En consecuencia, una vacuna vírica de bovino que comprende un BCoV atenuado vivo de la presente invención puede combinarse con una o más vacunas bacterianas atenuadas vivas o muertas que comprenden un antígeno tal como *Pasteurella* multocida, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, y *Mycoplasma bovis* antes de la administración al sujeto animal. Por tanto, en determinadas realizaciones la vacuna bacteriana atenuada comprende una *Mannheimia hemolytica* atenuada. En realizaciones particulares de este tipo, la *Mannheimia hemolytica* atenuada es una leucotoxina eliminadora. En una realización específica de este tipo, la *Mannheimia hemolytica* atenuada es una *Mannheimia haemolytica* avirulenta viva en la que se ha modificado el gen que codifica la leucotoxina A para perder la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos 34-378 de la proteína leucotoxina A [véase, documento U.S 6.331.303 B1].

65 En otras realizaciones más, la vacuna bacteriana atenuada comprende una *Pasteurella multocida* atenuada. En realizaciones más concretas, la *Pasteurella multocida* comprende una deleción en su gen *hyaE*. En una realización

específica de este tipo, la *Pasteurella multocida* atenuada es una *Pasteurella multocida* avirulenta viva, en la que el gen que codifica la proteína hyaE se ha modificado para perder la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos 239-359 de la proteína hyaE, y/o perder los nucleótidos 718-1084 [véase, el documento U.S. 7.351.416 B2]. En otras realizaciones más, la vacuna bacteriana atenuada comprende una *Histophilus somni* atenuada. En realizaciones más concretas la *Histophilus somni* es una *Histophilus somni* avirulenta viva, es decir, un mutante aroA.

En realizaciones particulares de los métodos de la presente invención, la vacuna bacteriana atenuada comprende una *Mannheimia hemolytica* atenuada y una *Pasteurella multocida* atenuada. En una realización más específica, la composición antibacteriana es una vacuna bacteriana atenuada que comprende una *Mannheimia haemolytica* avirulenta viva en la que se ha modificado el gen que codificaba la leucotoxina A para perder la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos 34-378 de la proteína leucotoxina A y una *Pasteurella multocida* avirulenta viva en la que el gen que codificaba la proteína hyaE se ha modificado para perder la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos 239-359 de la proteína hyaE y/o perder los nucleótidos 718-1084. En realizaciones más concretas de los métodos de la presente invención, la vacuna bacteriana atenuada comprende una *Mannheimia hemolytica* atenuada, una *Pasteurella multocida* atenuada y una *Histophilus somni* avirulenta.

Administración de vacunas:

Las vacunas de virus de bovino de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier medio convencional, por ejemplo, mediante administración sistémica, incluyendo mediante administración parenteral tal como, sin limitación, administración subcutánea o intramuscular. Las vacunas de virus de bovinos de la presente invención se pueden administrar también mediante administración mucosal, tal como mediante administración intranasal, oral, intratraqueal, rectal y/o ocular. Alternativamente, las vacunas pueden administrarse mediante un parche en la piel, en un implante de liberación retardada, escarificación, o administración tópica. Se contempla que una vacuna de virus de bovino de la presente invención también puede administrarse mediante el agua y/o los alimentos corrientes del bovino receptor. En una realización preferida, una vacuna de virus de bovino de la presente invención que comprende un BCoV atenuado vivo de la presente invención se administra por vía intranasal.

Las vacunas (incluyendo las vacunas multivalentes) de la presente invención se pueden administrar también como parte de un tratamiento combinado, es decir, un tratamiento que incluye, además de la propia vacuna, administrar uno o más agentes activos adicionales, tratamientos, etc. En este caso, debe reconocerse que la cantidad de vacuna que constituye una cantidad "terapéuticamente eficaz" puede ser más o menos que la cantidad de vacuna que constituiría una cantidad "terapéuticamente eficaz" si la vacuna fuera a administrarse sola. Otras terapias pueden incluir aquellas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, analgésicos, medicaciones reductoras de la fiebre, expectorantes, medicaciones antiinflamatorias, antihistaminas, y/o administración de fluidos.

En determinadas realizaciones de los métodos de la presente invención, una vacuna de virus de bovino que comprende un BCoV atenuado vivo de la presente invención que es adecuada para la administración intranasal comprende además un IBR atenuado. En realizaciones más concretas, la vacuna del virus de bovino que comprende un BCoV atenuado vivo de la presente invención que es adecuada para la administración intranasal comprende uno o más, o todos de los siguientes; un IBR atenuado vivo, un BVDV1 atenuado vivo, un BVDV2 atenuado vivo, un PI3 atenuado vivo y un BRSV atenuado vivo.

El nivel de inmunogenicidad puede determinarse experimentalmente por la titulación de la dosis de vacuna, y por las técnicas de estudio del estímulo generalmente conocidas en la materia. Dichas técnicas incluyen normalmente la vacunación de numerosos sujetos animales con la vacuna en diferentes dosificaciones y a continuación estimular los sujetos animales con el virus virulento para determinar la dosis protectora mínima.

Los factores que afectan el régimen de dosificación preferido pueden incluir, por ejemplo, la raza de un bovino, la edad, el peso, el sexo, la dieta, la actividad, el tamaño del pulmón y la dolencia del sujeto; la ruta de administración; la eficacia, la seguridad, y los perfiles de duración de la inmunidad de la vacuna concreta utilizada; cualquiera que sea el sistema de administración utilizado; y cualquiera que sea la vacuna administrada como parte de una combinación de fármacos y/o vacunas. Por tanto, la dosificación realmente empleada puede variar para animales específicos, y, por lo tanto, puede desviarse de las dosificaciones típicas que se muestran anteriormente. Determinar dichos ajustes de la dosificación está generalmente comprendido en los conocimientos de los expertos en la técnica del desarrollo de vacunas usando medios convencionales.

De forma similar, el volumen con el cual se puede administrar dicha dosis normalmente se encuentra entre 0,1 ml (típico para la aplicación intradérmica o transdérmica) y 5,0 ml. Un intervalo típico para el volumen de administración es entre 0,2 y 2,0 ml. En realizaciones específicas, un intervalo para el volumen de administración es aproximadamente 1,0 a 2,0 ml para la administración intramuscular o subcutánea. En realizaciones específicas alternativas, un intervalo para el volumen de administración es aproximadamente 0,5 a 2,0 para la administración intranasal.

Se contempla que la vacuna puede administrarse a la vacuna receptora como en una única vez o, como alternativa,

dos o más veces durante días, semanas, meses o años. En algunas realizaciones, la vacuna se administra al menos dos veces. En determinadas realizaciones similares, por ejemplo, la vacuna se administra dos veces, administrándose con la segunda dosis (por ejemplo, un refuerzo) al menos 2 semanas después de la primera dosis. En realizaciones concretas, la vacuna se administra dos veces, administrándose la segunda dosis de forma no superior a 8 semanas después de la primera dosis. En otras realizaciones, la segunda dosis se administra desde 1 semana a 2 años después de la primera dosis, desde 1,5 semanas a 8 semanas después de la primera dosis, o desde 2 a 4 semanas después de la primera dosis. En otras realizaciones, la segunda dosis se administra aproximadamente 3 semanas tras la primera dosis. En las realizaciones anteriores, la primera y las posteriores dosificaciones pueden variar, tal como en una cantidad y/o forma. A menudo, sin embargo, las dosificaciones son iguales en cantidad y forma. Cuando solo se administra una única dosis, la cantidad de vacuna en la dosis comprende generalmente solo una cantidad terapéuticamente eficaz de la vacuna. Cuando, sin embargo, se administra más de una dosis, las cantidades de vacunas en aquellas dosis juntas pueden constituir una cantidad terapéuticamente eficaz. Además, se puede administrar una vacuna inicialmente, y a continuación se puede administrar un refuerzo de 2 a 12 semanas después, como se ha analizado anteriormente. Sin embargo, las administraciones posteriores de la vacuna pueden realizarse sobre una base anual (1 año) o bianual (2 años), con respecto a si se administró un refuerzo no.

Adyuvantes e inmunoestimulantes

Un adyuvante en general es una sustancia que refuerza el sistema inmunitario de la diana de una manera no específica. Se conocen en la técnica muchos adyuvantes diferentes. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes que se pueden usar en la formulación de una vacuna realizada con material de acuerdo con la presente invención incluyen sales de aluminio (por ejemplo, alumbre, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, óxido de aluminio), colesterol, adyuvantes de monofosforil lípido A, anfígeno, tocoferoles, monofosfenil lípido A, dipéptido de muramilo, emulsiones oleosas, glucanos, carbómeros, copolímeros en bloque, adyuvante de amina lipoidal Avridine, enterotoxina termolábil de *E. coli* (recombinante o no), toxina colérica, dipéptido de muramilo, adyuvante completo e incompleto de Freund, vitamina E, polímeros y poliaminas en bloque no iónicos tales como dextranosulfato, carbopol, pirano, saponinas y derivados de saponinas, copolímeros en bloque, y adyuvantes tales como los identificados en las patentes de Estados Unidos números 4.578.269, 4.744.983, 5254339. Los ejemplos no limitantes de péptidos que pueden servir como adyuvantes incluyen dipéptidos de muramilo, dimetilglicina, o tuftsina. Los ejemplos no limitantes de aceites que pueden servir como adyuvantes incluyen aceites minerales, aceites vegetales, aceites animales y emulsiones de los mismos.

Las vacunas realizadas de materiales de acuerdo con la presente invención pueden formularse como emulsiones de aceite en agua, como emulsiones de agua en aceite o como emulsiones de agua en aceite en agua. Los ejemplos no limitantes de emulsiones de aceite en agua incluyen emulsiones de aceite de parafina en agua, o emulsiones preparadas a partir de uno o más de escualeno, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, tensioactivos de polisorbato, y/o análogos de treonilo de dipéptido de muramilo.

Los aceites usados como adyuvantes pueden ser metabolizables por el sujeto que recibe la vacuna tales como aceites vegetales o animales. Dichos aceites consisten normalmente en última instancia de mezclas de triacilgliceroles, conocidas también como triglicéridos o grasas neutras. Estas sustancias no polares, insolubles en agua son triésteres de ácidos grasos de glicerol. Los triacilgliceroles difieren de acuerdo con la identidad y la colocación de sus tres restos de ácidos grasos.

Los adyuvantes pueden consistir también en componentes que el cuerpo del sujeto animal al cual se administra la emulsión no puede metabolizar. Los aceites no metabolizables adecuados para su uso en las emulsiones de la presente invención incluyen alcanos, alquenos, alquinos, y sus correspondientes ácidos y alcoholes, los éteres y ésteres de los mismos, y las mezclas de los mismos. Los compuestos individuales del aceite pueden ser compuestos de hidrocarburos ligeros, por ejemplo, compuestos que tienen 6 a 30 átomos de carbono. El aceite puede prepararse sintéticamente o purificarse a partir de producto del petróleo. Los ejemplos no limitante de aceites no metabolizables para su uso en la preparación de vacunas basadas en materiales cultivados de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, aceite mineral, aceite de parafina, y cicloparafinas. La expresión "aceite mineral" se refiere a un aceite adyuvante no metabolizable que es una mezcla de hidrocarburos líquidos obtenida de vaselina mediante una técnica de destilación. La expresión es sinónima con "parafina licuada", "vaselina líquida" y "aceite mineral blanco". Se pretende también que la expresión incluya "aceite mineral ligero", es decir, el aceite que se obtiene de forma similar mediante destilación de la vaselina, pero que tiene una gravedad específica ligeramente inferior que la del aceite mineral blanco.

Otros compuestos capaces de potenciar la respuesta inmunohumoral que se pueden usar en la formulación de las vacunas basadas en material cultivado de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, copolímero de anhídrido etileno maleico (EMA), emulsiones de látex de un copolímero de estireno con una mezcla de ácido acrílico y ácido metacrílico.

Además del adyuvante, una vacuna de material cultivado de acuerdo con la presente invención puede incluir agentes inmunomoduladores tales como, por ejemplo, interleuquinas, interferones, u otras citoquinas (por ejemplo,

5 citoquinas relacionadas con Th1, tales como interleuquina-12 (IL-12), interleuquina-18 (IL-18), o interferón gamma). La cantidad de adyuvante o inmunoestimulante añadido en una formulación de vacuna basada en el material cultivado de acuerdo con la presente invención, depende de la naturaleza del adyuvante o del propio inmunoestimulante. El técnico experto es capaz de seleccionar una cantidad que es suficiente para potenciar una respuesta inmunitaria al agente inmunizante bacteriano.

Transportadores

10 Los transportadores farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en vacunas que comprenden material de acuerdo con la presente invención pueden ser cualquier transportador líquido convencional adecuado para composiciones farmacéuticas veterinarias, incluyendo soluciones salinas desequilibradas adecuadas para su uso en medio de cultivo de tejidos. Se entiende que los transportadores farmacéuticamente aceptables son compuestos que no afectan de forma adversa la salud del animal que se va a vacunar, al menos no en la extensión en que el efecto adverso es peor que los efectos observados cuando el animal no está vacunado. Los transportadores adecuados
15 incluyen también agua estéril, solución salina, tampones acuosos tales como PBS, disolventes, diluyentes, agentes isotónicos, agentes tamponantes, dextrosa, etanol, manitol, sorbitol, lactosa y glicerol, y similares.

Vehículo

20 Las vacunas formuladas a partir de material de acuerdo con la presente invención pueden comprender también un vehículo. Un vehículo es un compuesto al cual se adhieren células hospedadoras, células bacterianas, o proteínas, fragmentos de proteínas, ácidos nucleicos o partes de los mismos, sin estar covalentemente unidos a este. Los ejemplos no limitantes de dichos vehículos incluyen biomicrocápsulas, microalginatos, liposomas y macrosoles. Algunos materiales que sirven como adyuvantes pueden servir también como vehículos tales como hidróxido de
25 aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio u óxido de aluminio), sílice, caolín, y bentonita, conocidas todas en la materia.

Estabilizantes

30 A menudo, la vacuna se mezcla con estabilizantes, por ejemplo, para proteger los componentes propensos a la degradación de degradarse, para potenciar la semivida de la vacuna, o para mejorar la eficacia de la liofilización. Los ejemplos no limitantes de estabilizantes que se pueden añadir a las formulaciones de vacunas basadas en el material cultivado de acuerdo con la presente invención incluyen SPGA, leche desnatada, gelatinas, albúmina de suero de bovino, carbohidratos (por ejemplo, sorbitol, manitol, trehalosa, almidón, sacarosa, dextrano o glucosa),
35 proteínas (por ejemplo, albúmina, caseína o productos de degradación de la misma), estabilizantes de origen no animal, y tampones (por ejemplo, fosfatos de metales alcalinos).

Liofilización/Reconstitución

40 Por motivos de estabilidad o economía, se pueden liofilizar las vacunas basadas en material cultivado de acuerdo con la presente invención. En general, esto permitirá un almacenamiento prolongado a temperaturas por encima de 0 °C, por ejemplo, a 4 °C. Las personas expertas en la materia conocen procedimientos de liofilización. Está comercialmente disponible equipo para la liofilización a diferentes escalas. Para reconstituir la vacuna liofilizada,
45 puede suspenderse en un diluyente fisiológicamente aceptable. Dichos diluyentes pueden ser tan simples como agua estéril, una solución salina fisiológica u otro transportador, como se ha descrito anteriormente.

DEPÓSITO BIOLÓGICO

50 Se han depositado cultivos del siguiente material biológico con el siguiente depositario internacional: American Type Culture Collection (ATCC) 10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, EE.UU., en condiciones que satisfacen los requerimientos del Tratado de Budapest

Organismo	n.º de registro	Fecha de depósito
Coronavirus bovino (BCV-Des MSV Lote n.º 9068110M01)	PTA-121515	28 de agosto, 2014

TABLA 1

LISTADO DE SECUENCIAS		
SEQ ID NO:		Tipo
1	Proteína espicular n.º (Proteína S)	NA
2	Proteína espicular n.º (Proteína S)	AA
3	Glicoproteína de hemaglutinina-esterasa n.º (HE)	NA
4	Glicoproteína de hemaglutinina-esterasa n.º (HE)	AA

(continuación)

LISTADO DE SECUENCIAS		
SEQ ID NO:		Tipo
5	Proteína de membrana integral (M)	NA
6	Proteína de membrana integral (M)	AA
7	Proteína de membrana pequeña (E)	NA
8	Proteína de membrana pequeña (E)	AA
9	Proteína de la nucleocápsida (N)	NA
10	Proteína de la nucleocápsida (N)	AA
11	Orflab	NA
12	Orflab	AA
13	Orf 2a	NA
14	Orf 2a	AA
15	proteína de 4,9 kDa	NA
16	proteína de 4,9 kDa	AA
17	proteína de 4,8 kDa	NA
18	proteína de 4,8 kDa	AA
19	proteína de 12,7 kDa	NA
20	proteína de 12,7 kDa	AA
21	* Proteína espicular (Proteína S)	NA
22	* Proteína espicular (Proteína S)	AA
23	* Glicoproteína de hemaglutinina-esterasa (HE)	NA
24	* Glicoproteína de hemaglutinina-esterasa (HE)	AA
25	Genoma completo	NA

AA es una secuencia de aminoácidos; NA es una secuencia de ácido nucleico.
 # Secuencias que se proporcionan sin la secuencia de señalización.
 * Secuencias que se proporcionan con la secuencia de señalización.

La presente invención puede entenderse mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que se proporcionan como ilustrativos de la presente invención. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar de forma más completa las realizaciones preferidas de la invención. No deben interpretarse de ningún modo, sin embargo, como limitantes del amplio alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

VACUNAS DE CORONAVIRUS BOVINO ATENUADAS SEGURAS Y EFICACES

Origen y aislamiento de un aislado de BCoV:

Se obtuvo una muestra fecal de un ternero de Idaho que tenía diarrea. La materia fecal se centrifugó a 6.500 rpm durante 20 minutos. A continuación, el sobrenadante se distribuyó en capas sobre un lecho de sacarosa y se centrifugó a 28.000 rpm durante 1,5 horas. El aglomerado se resuspendió en medio de cultivo celular y se inoculó en recipientes de cultivo que contenían una monocapa de células de riñón de bovino. Las células que mostraron evidencias de efecto citopático se hicieron reaccionar con anticuerpo monoclonal específico de BCoV que permitió identificar que las células eran positivas para BCoV.

Proceso de atenuación:

Se sometió un aislado de BCoV en células de riñón de bovino a 56 pases en células de riñón de bovino para atenuar el virus. Se llevó a cabo la clonación mediante dilución limitante en los pases 4, 5, 10, 15, y 25, para obtener un aislado de virus puro. El material de BCoV obtenido del pase previo se inoculó sobre una monocapa de células de riñón de bovino para cada pase. Se recogieron los fluidos víricos en cada pase cuando se observó un efecto citopático en las células. Se determinó la cantidad de BCoV en los fluidos mediante titulación en un ensayo de cultivo celular y se detectó el virus tiñendo con un anticuerpo monoclonal específico de BCoV. Se usó el pase 56 para preparar un depósito maestro del BCoV atenuado vivo modificado es decir, BCoV-Des MSV Lote n.º 9068110M01, que se depositó en la ATCC el 28 de agosto de 2014. Todos los estudios relativos al BCoV atenuado modificado vivo

se llevaron a cabo a continuación con BCoV procedente del depósito maestro.

Estudio de vacunación/estímulo, evaluación de la eficacia del BCoV modificado vivo:

- 5 Se rehidrató una vacuna liofilizada compuesta por el BCoV modificado vivo con diluyente estéril y se usó para vacunar veintidós (22) terneros, que tenían de tres a cinco días de edad y a los que se había privado de calostro. Cada ternero se vacunó una vez con una dosis de 2 ml de vacuna mediante la ruta intranasal. Un segundo grupo de veintidós (22) terneros, también de tres a cinco días de edad y a los que se había privado de calostro, se vacunaron una vez con una dosis de 2 ml de una vacuna de placebo. Diecinueve a veintiún días después de la vacunación, se estimularon todos los terneros con una cepa virulenta heteróloga de BCoV que produce enfermedad respiratoria y entérica. Se controlaron los terneros durante 14 días después de estímulo para determinar los signos de enfermedad respiratoria que incluían secreción nasal, tos, y secreción ocular. Se controlaron también los terneros durante 14 días después del estímulo para determinar los signos de enfermedad entérica (como se evaluó por la gravedad de la diarrea). Se observaron los terneros adicionalmente para determinar la depresión, la deshidratación, y la inapetencia. Se recogieron muestras nasales y fecales para ensayar la excreción del virus. Se recogió sangre para la evaluación serológica antes y después de la vacunación, y de nuevo después del estímulo.

Mientras tanto, 86 % (19 de 22) de los terneros del control vacunados con placebo estuvieron afectados con enfermedad respiratoria moderada o grave, solo un 25 % (5 de 20) de los vacunados con la vacuna de BCoV presentaron dichos síntomas. La gravedad de la enfermedad respiratoria se redujo en los vacunados ($p=0,0001$) en comparación con los controles con placebo y la duración de la enfermedad respiratoria se redujo en los vacunados ($p=0,0066$) en comparación con los controles con placebo. En el caso de la enfermedad respiratoria, la fracción de prevención era de 0,71 con un intervalo de confianza del 95 % (0,41, 0,89). por tanto, estos resultados, como mínimo, apoyan la reivindicación de "ayudas en la prevención" de la enfermedad respiratoria producida por BCoV [véase, la Tabla 2 siguiente]. Hubo una reducción en la gravedad y la duración de la excreción nasal en los vacunados ($p=0,0063$ para ambos) en comparación con los controles con placebo.

TABLA 2
PROTECCIÓN FRENTE A ENFERMEDAD RESPIRATORIA

Grupo de tratamiento	N	Proporción de animales afectados	valor=p	Fracción de prevención	
				Estimación	Intervalo de confianza del 95 %
Control	22	19/22 = 0,86	<0,0001	0,71	0,41,0,89
Vacunados	20	5/20=0,25			

* Dos terneros no se incluyeron en el estudio debido a motivos de salud previos.

- 30 Dieciséis de los veintidós terneros del control vacunados con placebo, es decir, 73 %, estuvieron afectados con enfermedad entérica moderada o grave en comparación con ocho de los veinte terneros vacunados con la vacuna de BCoV, es decir, el 40 %. La gravedad de la enfermedad entérica se redujo en los vacunados ($p=0,0009$) en comparación con los controles con placebo y la duración de la enfermedad entérica se redujo en los vacunados ($p=0,0017$) en comparación con los controles con placebo. En el caso de la enfermedad entérica, la fracción de prevención era de 0,45 con un intervalo de confianza del 95 % (0,01, 0,73). por tanto, estos resultados, como mínimo, apoyan al reivindicación de "ayudas en la prevención" de la enfermedad entérica producida por BCoV [véase, la Tabla 3 siguiente]. Además, los datos demuestran que la vacuna de BCoV modificado vivo es protectora para la enfermedad respiratoria y la enfermedad entérica tras un estímulo con BCoV virulento heterólogo.

TABLA 3
Protección frente a la enfermedad entérica

Grupo de tratamiento	N	Proporción de animales afectados	valor=p	Fracción de prevención	
				Estimación	Intervalo de confianza del 95 %
Control	22	16/22 = 0,73	<0,0461	0,45	0,01,0,73
Vacunados	20	8/20 = 0,40			

* Dos terneros no se incluyeron en el estudio debido a motivos de salud previos.

El BCoV modificado vivo no revierte a virulencia cuando pasa a través del animal hospedador y retiene un fenotipo estable:

- 45 Se inocularon terneros recién nacidos privados de calostro en el primer pase con el BCoV modificado vivo, a los que se administró igualmente por las rutas oral e intranasal. Se utilizó un ternero recién nacido privado de calostro como control de vigilancia en cada pase. Se observaron los terneros diariamente durante 14 días para determinar la enfermedad respiratoria y entérica. Se recogieron muestras nasales y fecales tras la inoculación. Todos los terneros permanecieron sanos durante el periodo de observación de 14 días y no se notificaron hallazgos anómalos en la

necropsia en el día 14. No se recuperó el BCoV en el cultivo de muestras fecales de ninguno de los terneros en el pase 1, pero se recuperó en las muestras nasales de dos terneros (uno para cada día). El material de la muestra nasal original procedente de los dos terneros se combinó y administró a tres terneros recién nacidos privados de calostro para el segundo pase. Todos los terneros permanecieron sanos durante el periodo de observación de 14 días y no se notificaron hallazgos anómalos en la necropsia en el día 14. No se recuperó BCoV de las muestras nasales o fecales de ninguno de los terneros en el pase 2. Se llevó a cabo un pase de confirmación en el que 10 terneros recién nacidos privados de calostro fueron inoculados con el combinado del material nasal original procedente de los dos terneros en el pase 1. Se observaron los terneros durante veintiún días. Todos los terneros permanecieron sanos durante el periodo de observación de veintiún días. No se recuperó BCoV de las muestras nasales o fecales procedentes de ninguno de los terneros en el pase de confirmación. Se detectaron pequeñas lesiones en dos terneros inoculados y el ternero del control de vigilancia en la necropsia, pero no se recuperó BCoV en el cultivo. Estos datos indican que el BCoV modificado vivo no produce signos clínicos de enfermedad respiratoria o entérica consistente con la infección de BCoV cuando pasa a través del animal. Además, el BCoV modificado vivo es fenotípicamente estable.

Evaluación del desprendimiento, difusión y diseminación del BCoV modificado vivo cuando se administra a terneros recién nacidos a una dosis que es mayor que el nivel de liberación final esperado en una vacuna:

Trece terneros recién nacidos privados de calostro se inocularon mediante la ruta intranasal con una dosis del BCoV modificado vivo que es $\geq 10X$ el nivel de liberación esperado en una vacuna y era $\geq 100X$ el nivel del BCoV usado en el estudio de vacunación/estímulo. Se utilizaron seis terneros recién nacidos privados de calostro como controles sin inocular. Se observaron los terneros para determinar la enfermedad respiratoria y entérica producidas por el BCoV. Se recogieron muestras nasales y fecales de todos los terneros. Se llevó a cabo la necropsia en siete de los terneros inoculados después de siete días de observación y se llevó a cabo la necropsia en los seis terneros inoculados restantes tras una observación de 14 días. Se llevó a cabo la necropsia sobre los terneros del control después de 14 días de observación. En la necropsia, se recogieron muestras de la tráquea, ganglios linfáticos mesentéricos, amígdala intestinal cornetes, y pulmón y se ensayaron para la determinación del BCoV. No se observaron signos clínicos de enfermedad respiratoria o entérica producida por BCoV en ninguno de los terneros inoculados o del control. Se aisló el BCoV en 4 de los 13 terneros inoculados en uno o dos días, pero no se aisló el BCoV en muestras fecales de ninguno de los terneros. Se detectó BCoV mediante la PCR en una o más muestras de tejidos recogidos de 11 de 13 terneros inoculados, pero no en ninguno de los terneros del control. Estos datos demostraron que el BCoV modificado vivo se desprende de los terneros inoculados y se disemina en los tejidos de terneros inoculados, lo cual es bueno porque el virus va a los tejidos necesarios para estimular la respuesta inmunitaria adecuada, pero no se difunde a terneros del control sin inocular. Este estudio confirmó por tanto la seguridad del BCoV modificado vivo. Por tanto, el BCoV modificado vivo protege a los terneros de la enfermedad respiratoria y la enfermedad entérica, y además, reduce sustancialmente la excreción del virus.

Ejemplo 2

ANÁLISIS GENÉTICO DEL BCoV

En la Figura 1 se representa gráficamente la cartografía del genoma del BCoV atenuado descrita en el Ejemplo 1 y se anota en la Tabla 2 siguiente.

TABLA 2

CARTOGRAFÍA DEL GENOMA			
Posición (nucleótidos)	Descripción	n.º de AA	n.º de NA
1 - 210	5'UTR		
211-13341, 13341-21494	Poliproteína Orflab	11	12
21504..22340	proteína de 32 kDa (conocida también como Orf 2a)	13	14
22352..23626 (22352..22405) (22406..23623)	Precursor de hemaglutinina-esterasa (gen HE) péptido de señalización péptido maduro	3	4
23641..27732 (23641..23691) (23692..27729)	Precursor de la proteína espicular (gen S) péptido de señalización péptido maduro	1	2
27722..27853	proteína de 4,9 kDa	15	16
27889..28026	proteína de 4,8 kDa	17	18
28106..28435	proteína de 12,7 kDa	19	20
28422..28676	Proteína de envoltura pequeña (gen E)	7	8
28691..29383	Proteína de la envoltura de múltiples segmentos (gen M)	5	6

(continuación)

CARTOGRAFÍA DEL GENOMA			
Posición (nucleótidos)	Descripción	n.º de AA	n.º de NA
29393..30739	Proteína de la nucleocápsida (gen N)	9	10
n.º de SEQ ID NOS. para las secuencias de aminoácidos (AA) y secuencias de nucleótidos (NA) que se delimitan adicionalmente en la Tabla 1 anterior.			

A continuación, se proporcionan las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos para el BCoV:

genoma completo de BCoV (31.028 nucleótidos): SEQ ID NO: 25

5

nnnnnnGAGCGATTTGCGTGCCTGCATCCCGCTTCTCTGATCTCTTGTAGATCTTTTTATAATCTAAACTTTATAAAAA
 CATCCACTCCCTGTATTCTATGCTTGTGGGCGTAGATTTTTCATAGTGGTGTCTATATTCATTTCTGCTGTTAACAGCTT
 TCAGCCAGGGACGTGTTGTATCCTAGGCAGTGGCCACCCATAGGTCACAATGTCGAAGATCAACAAATACGGTCTCGAA
 CTACACTGGGCTCCAGAAATTTCCATGGATGTTTGAGGACGCAGAGGAGAAGTTGGATAACCCTAGTAGTTCAGAGGTGGA
 TATAGTATGCTCCACCACTGCGCAAAAGCTGGAAACAGGCGGAATTTGTCCGAAAATCATGTGATGGTGGATTTGTCGCC
 GACTTCTTAAACAAGAGTGTGTGTGCAGTCTAGCCTAATACGTGAAATTTGTTATGAATACACGTCCATATGATTTGGAG
 GTGCTACTTCAAGATGCTTTGCAGTCTGCGAAGCAGTTTTGGTTACACCCCTCTAGGTATGTCTCTGGAGGCATGCTA
 TGTGAGAGGTTGTAATCCTAATGGATGGACCATGGGTTTGTTCGGCGTAGAAGTGTGTGTAACACTGGTCGTTGCGCTG
 TTAACAAGCATGTGGCCATCAGCTATATATGATTGATCCTGCGGGTGTCTGTTTGGTGCAGGTCAATTTGTGGGTTGG
 GTTATAACCTTAGCCTTTATGCCTGTGCAATCCCGGAAATTTATTGTTCCTAGGGTTATGTACTTGCCTAAGTGTGGCGA
 AAAGGGTGCCTACAATAAAGATCATAAACGTGGCGGTTTTGAACACGTTTATAAATTTTAAAGTTGAGGATGCTTACGACC
 TGGTTTCATGATGAGCCTAAGGGTAAGTTTTCTAAGAAGGCTTATGCTTTAATTAGAGGATACCGTGGTGTAAACCGCTT
 CTCTATGTAGACCAGTATGGTTGTGATTACTGGTGGTCTTGCAGATGGCTTAGAGGCTTATGCTGATAAGACATTGCA
 AGAAATGAAGGCATTTATTTCTATTTGGAGCCAGGAACTCCCTTTTGTATGTAACGTGGCATGGCACGTTGTGCGTGATC
 CACGTTATGTTATGAGACTGCAGAGTGTCTACTATACGTAGTGTGCATATGTTGCTAACCCTACTGAAGACTTGTGT
 GATGGTCTGTTGTTATAAAGGAACCTGTGCATGTTTATGCGGATGACTCTATATTTTACGTCAACATAAATTTAGTTGA
 CATTATGAGTTGTTTTTATATGGAGGCAGATGCAGTTGTAAATGCTTTTTATGGTGTGATTTGAAAGATTGTGGTTTTG
 TTATGCAGTTTGGTTATATTGACTGCGAACAAGACTTGTGTGATTTTTAAAGGTTGGGTTCCTGGTAATATGATAGATGGT
 TTTGCTTGCCTACTTGTGGTCATGTTTATGAGACAGGTGATTTGCTAGCACAACTTTCAGGTGTTTTGCCGTGTTAATCC
 TGTATTGCATACTAAGAGTGCAGCAGGTTATGGTGGTTTTGGTTGTAAGGATCTTTTACCCTGTATGGCCAAACTGTAG
 TTTATTTTGGAGGTTGTGTGATTGGAGTCCAGCAGTAATATATGGAATTCCTATATTTAAATCTTCGTTAAGTCTTAT
 GACGGTTTGGTTTATACTGGAGTTGTAGGTTGCAAGGCTATTGTAAAGGAAACAAATCTCATTGCAAAGCGTTGTACCT
 TGATTATGTTCAACACAAGTGTGGCAATTTACACCAGCGGAGTTGCTAGGTGTGTGAGATGTGTGGCATAAACAATTGT
 TATTAATAGAGGTGTGTACAAACCTCTTTTAGAGAATATTGATTATTTAATATGCGGCGCGCTAAATTTAGTTTAGAA
 ACTTTTACTGTTTGTGCAGATGGTTTTATGCCTTTTCTTTTAGATGATTTGGTTCGCGCGCATATTTTGGCAGTAAG
 TGGTCAAGCATTGTTGACTACGCAGGTAATACTGCCATGCTGTTGTGTCTAAGAGTAAAGAGTTACTTGTATGTGTCTC
 TGGATTCTTTAGGTGCAGCTATACATTATTTGAATCTAAAATTGTTGATTTGGCTCAACATTTAGTGATTTTGGAAACA
 AGTTTCGTTTTCTAAAATTGTTTCATTTCTTTAAGACTTTTACTACTAGCACTGCTCTTGCATTTGCATGGGTTTTATTTCA
 TGTTTTGCATGGTGTCTATATAGTAGTGGAGAGTGATATATATTTTGTAAAAACATTCCTCGTTATGCTAGTGTCTGTG
 CACAAGCATTTCGGAGTGTGTCTAAAGTTGTACTGGACTCTTTAAGAGTTACTTTTATTGATGGCCTTTCTTGTTTTAAAG

ES 2 788 393 T3

ATTGGACGTAGAAGAATTTGTCTTTCAGGCAGTAAAATTTATGAAGTTGAGCGTGGCTTGTTACATTCATCTCAATTGCC
ATTAGATGTTTATGATTTAACCATGCCTAGTCAAGTTCAGAAAACCAAGCAAAAACCTATTTATTTAAAAGGTTCTGGTT
CTGATTTTTTCATTAGCGGATAGTGTAGTTGAAGTTGTTACAACCTTCACCTACACCATGTGGTTATTCTGAACCACCTAAA
GTTGCAGATAAAAATTTGCATTGTGGATAATGTTTATATGGCCAAGGCTGGTGACAAATATTACCCTGTTGTGGTTGATGG
TCATGTTGGACTTTTGGATCAAGCATGGAGGGTTCCTTGTGCTGGAAGGCGTGTACATTTAAGGAACAGCCTACAGTAA
ATGAGATTGCAAGCACGCCTAAGACTATTAAGTTTTTTATGAGCTTGACAAAGATTTTAATACTATTTTAAACACTGCA
TGTGGAGTGTTTGAAGTGGATGATACTGTGGATATGGAGGAATTTTATGCTGTGGTGATTGATGCCATAGAAGAGAACT
TTCTCCATGTAAGGAGCTTGAAGGTGTAGGTGCTAAAGTTAGTGCCTTTTACAGAAATTAGAGGATAATCCCTATTTT
TATTTGATGAGGCTGGTGAGGAAGTCTTGCTCCTAAATGTATTGTGCTTTTACAGCTCCGAAGATGATGACTTCTT
GAAGAAAGTGCTGTTGAAGAAGATGATGTAGAAGGTGAGGAACTGATTTAACTGTCACAAGTCTGGAGAGCCTTGTGT
TGCCAGTGAACAGGAGGAGTCTTCTGAAATCTTAGAGGACACTTTGGATGATGGTCCATGTGTGGAGACATCTGATTCAC
AAGTTGAAGAAGATGTACAAATGTCGGATTTTGTGATCTTGAATCTGTGATTGAGGATTATGAAAATGTTTGTTTGAG
TTTTATACTACAGAACCAGAATTTGTTAAAGTTTTGGATCTGTATGTTCTTAAAGCAACTCGCAACAATTGCTGGTTGCG
ATCAGTTTTGGCAGTGTATGCAGAACTGCCCTGTCAATTTAAAGATAAAAAATTTGCAGGATCTTTGGGTGTTATATAAGC
AACAGTATAGTCAGTTGTTTGTGATACCTTGGTTAATAAGATACCTGCTAATATTGTAGTCCACAAGGTGGTTATGTT
GCTGATTTTGCATATTGGTTCTTAACTTATGTGATTGGCAGTGTGTTGCATACTGGAAATGCATTAATGTGATTTAGC
TCTTAAGCTTAAAGGCTTGGATGCTATGTTCTTTTATGGTGATGTTGTCTCACATGTGTGCAAGTGTGGTGAGTCTATGG
TACTTATTGATGTTGATGTGCCATTTACAGCCCACTTTGCTCTTAAAGATAAGTTGTTTGTGCATTTATTACTAAGCGT
ACTGTGTATAAACACAGCTTGTGTTCTGGCTGTTAATGATACTCATTCTATGCCTGTTCTTGATGCTAAACAAATTCATCA
TCATTGTATCACTAGTATTACTAGTGATAAGTTTTGATTTTATTATTGGGCATGGTATGTCAATTTCAATGACTACTTTTG
AAATTGCCCAATTGTATGGTCTTGTATAACACCTAATGTATGTTTTGTTAAAGGTGATATAATTAAGTTTTCTAAGCGT
GTTAAAGCAGAAGTCTGTTGAAATCCTGCTAATGGCCATATGGCACATGGTGGTGGTGTGCAAAAGGCTATTGCAGTAGC
AGCTGGACAGCAGTTTGTAAAGAGACCACCGATATGGTTAAGTCTAAAGGAGTTTGTGCTACTGGAGATTGTTATGTCT
CTACAGGGGGCAAATTATGTAAACTGTGCTTAATGTTGTTGGACCTGATGCGAGGACACAGGGTAAACAAAGTTATGCA
TTGTTAGAGCGTGTATAAACATCTTAACAAATATGATTGTGTTGTTACAACCTTTGATCTCAGCTGGTATATTTAGTGT
GCCTTCTGATGTGCTTTAACATATCTACTTGGTACTGCTAAGAAACAAGTTGTTCTTGTAGCAATAATCAAGAGGATT
TTGATCTTATTCTAAGTGTGATGATAACTGCCGTTGAGGGCACTAAGAAATTTGGCAGAGCGTCTTTCTTTTAAATGTTGGG
CGTTCTATCGTTTACGAAACAGATGCTAATAAGTTGATTTTAAAGCAATGACGTTGCATTTGTTTCGACATTTAATGTCTT
ACAGGATGTTTTATCCTTAAGACATGATATAGCACTTGATGATGATGCACGAACCTTTGTTTCAGAGCAATGTTGATGTTG
TACCTGAGGGTTGGCGTGTGTCATAAAGTTTTTATCAAAATTAATGGTGTAGAACCGTTAAGTATTTTGGAGTGTCCCGGG
GGCATAGATATATGCAGCCAGGATAAAGTTTTTGGTTATGTACAGCAGGGTAGTTTTAATAAGGCTACTGTTGCTCAAAT
TAAAGCCTTGTTTTGGATAAAGTGGACATCTTGCTAACTGTTGATGGTGTAAATTTCACTAACAGGTTTGTGCCTGTAG
GTGAAAGTTTTGGTAAGAGTCTAGGAAATGTGTTTTGTGATGGAGTTAATGTCACGAAACATAAGTGTGATATAAATTAT

ES 2 788 393 T3

AAAGGTAAAGTCTTTTTCCAGTTTGATAATCTTTCTAGTGAAGATTTAAAGGCTGTAAGAAGTTCTTTAATTTTGATCA
GAAGGAATTGCTTGCCTACTACAACATGCTTGTAAATGTTCTAAGTGGCAGGTGTTTTTAATGGTAAGTATTTCACTT
TTAAGCAAGCTAATAACAATGTTTTGTTAATGTTCTTCTAAGTGGCAGGTGTTTTTAATGGTAAGTATTTCACTT
CAATGGCAGGAGGCGTGGCTTGAATTTGTTCTGGCCGCCCTGCTAGATTTGTATCTTTGGTTTTGGCTAAAGGTGGGTT
TAAATTTGGGGATCCTGCTGATTC TAGAGATTTCTTGGCTGTTGTGTTTAGTCAAGTTGATTTGACAGGGCAATATGTG
ATTTTGAAATTGCATGTAAATGTGGTGTAAAGCAGGAACAGCGTACTGGTGTGGACGCTGTTATGCATTTTGGTACATTG
AGTCGTGAAGATCTTGAGATTGGTTACACCGTGGATTGTTCTTGGCGTAAAGCTAATTCATTGTGTACGATTTGATGT
ACCATTTTTAATTTGCAGTAATACACCTGCTAGTGTAAAATTACCTAAGGGTGTAGGAAGTGCAAATATTTTTAAAGGTG
ATAAGGTTGGTCATTATGTTTCATGTTAAGTGTGAACAGTCTTATCAGCTTTATGATGCTTCTAATGTTAAGAAGGTACA
GACGTTACTGGCAATTTGTCAGATTGTTTTGTATCTTAAAAATTTGAAACAAACTTTTTAAATCGGTGTTAACCACCTATTA
TTTGGATGATGTTAAGAAAATTGAGTATAAACCTGACTTGT CACAATATTATTGTGACGGAGGTAAGTATTATACTCAGC
GTATTATTAAGCCCAATTTAAACATTTGAGAAAAGTAGATGGTGTGTATACTAATTTTAAATTGATAGGACACACCGTC
TGTGATATTTCTAATGCTAAGTTGGGTTTTGATAGCTCTAAAGAGTTTGTGTAATATAAGGTTACTGAGTGGCCAACAGC
TACAGGTGATGTGGTGTGGCTACTGATGATTTCTATGTTAAGAGATATGAAAGGGGTTGTATTACTTTTGGTAAACCTG
TTATATGGTTAAGCCATGAGCAAGCTTCCCTCAATTTCTTAAACATATTTAATAGACC TTTATTGGTTGATGAGAATAAA
TTTGATGTTTTAAAAGTGGATGATGTTGACGATGGTGGTGTATCTCAGAGAGTGTGCTAAAGAACCCTAAAGAAATCAA
CATTATTAAGTTAAGTGGTGTAAAAAACCATTTAAGGTTGAAGATAGTGTCAATGTTAATGATGATACTAGTGAAATCA
AATATGTTAAGAGTTTGTCTATAGTTGATGTGTATGATATGTGGCTTACAGGTTGTAGGTGTGTGTTAGGACTGCTAAT
GCTTTGAGCAGAGCAGTTAACGTACCTACAATACGTAAGTTTATAAAAATTTGGTATGACTCTTGTAGTATACCAATTGA
TTTGTAAATTTAAGAGAGATTAAGCCGTGTTTTAATGTGGTTAAAGCTGTGCGAAATAAAAATTTCTGCATGCTTTAATT
TTATTAATGGCTTTTTGTCTTATTATTTGGCTGGATAAAATATCCGCTGATAATAAAGTAATTTACACCACAGAAGTT
GCATCAAAGCTTACGTGTAAGCTTGTAGCTTTAGCTTTTTAAAAATGCATTTTGGACATTTAAGTGGAGTGTGGTTGCTAG
AGGTGCTTGCATTATAGCGACTATATTTCTATTGTGGTTTTAATTTTATATATGCCAATGTAATTTTTAGTGATTTTTATT
TGCCTAAAATCGGTTTTCTTGGCGACTTTTGTGGTAAGATCGCACAGTGGATTAAGAACACTTTTAGTCTTGTAACCTATT
TGTGATCTATATTTCCATTCAGGATGTGGGTTTTAAGAATCAGTATTGTAATGGAAGTATCGCATGTCAGTTCTGCTTGGC
AGGATTTGATATGTTAGATAATTATAAAGCCATGATGTAGTACAGTATGAAGCTGATAGGCGAGCATTTGTTGATTATA
CAGGTGTGTTAAGATTGTCATTGAATTGATAGTTAGTTACGCCCTGTATACGGCATGGTTTTACCCATTGTTTGCTCTT
ATTAGTATTCAGATCTTGACCACCTGGCTGCCTGAGCTTTTTATGCTTAGTACATTACATTGGAGTGTTAGGTTGCTGGT
GTCTTTAGCTAATATGTTACCAGCACATGTGTTTATGAGGTTTTATATTATTATTGCTCTTTTTATTAAGCTGTTTAGCT
TGTTTAGGCATGTTGCCTATGGTTGTAGTAAATCTGGTTGTTTGTGTTTGTGTTACAAGAGGAATCGTAGTCTACGTGTTAAA
TGTAGTACTATTGTTGGTGGCATGATACGCTATTACGATGTTATGGCTAATGGTGGCACTGGCTTTTGTTCAAAACATCA
ATGGAATTGCATTGATTGTGATTC TTATAAACCAGGTAATACTTTTATTACTGTTGAGGCCGCTCTTGATTTATCTAAGG
AATTGAAACGGCCTATTCAGCCTACAGATGTTGCTTATCATAACGGTTACGGATGTTAAGCAAGTTGGTTGTTATATGCCG

ES 2 788 393 T3

TTGTTCTATGATCGTGATGGACAGCGCACATATGATGATGTTAATGCTAGTTTGTGTTGGATTATAGTAATTTGCTACA
TTCTAAGGTTAAGAGTGTGCCTAATATGCATGTTGTGGTAGTGGAAAATGATGCCGATAAAGCTAATTTTCTTAATGCTG
CTGTATTTTATGCACAGTCTTTGTTTAGACCTATTTTAATGGTTGATAAAAAATCTGATAACTACTGCTAATACTGGTACG
TCTGTTACAGAAACTATGTTTGATGTTTATGTGGATACATTTTGTCTATGTTTGATGTGGATAAAAAGAGTCTTAATGC
TTTAATAGCAACTGCGCATTCTTCTATAAAACAGGGTACGCAGATCTGTAAAGTTTGGATACCTTTTTAAGCTGTGCTC
GTAAGGTTGTTCTATGATTGATTGAGATGTTGATACTAAGTGTGTTAGCTGATTCTGTCATGTCTGCTGTATCGGCAGGCCIT
GAATTGACGGATGAAAGTTGTAATAACTTGGTGCCAACATATTTGAAGGGTGATAACATTGTGGCAGCTGATTTAGGTGT
TCTGATTCAAAATCTGCTAAGCATGTGCAGGGTAATGTTGCTAAAATAGCCGGTGTTCCTGTATATGGTCTGTGGATG
CTTTAATCAGCTTAGTCTGATTTCCAGCATAAATTGAAGAAAGCATGTTGTAAACTAGTTTGAACTGAAGCTTACT
TATAATAAGCAGATGGCTAATGTCTCTGTTTAACTACACCCCTTAGTCTTAAAGGGGTGCAGTTTTTAGTTATTTTGT
TIATGTATGTTTTGTGTTGAGTTTGGTTTGTGTTTATTGGATTGTGGTGCTTAATGCCCACTTACACAGTACACAAATCAG
AATTTTCAGCTTCCCGTTTATGCCAGTTATAAAGTTTGTAGATAATGGTGTATTAGAGATGTTAGCGTTGAAGATGTTTGT
TTCGCTAACAAATTTGAACAATTTGATCAATGGTATGAGTCTACATTTGGTCTAAGTTATTATAGTAACAGTATGGCTTG
TCCCATTGTTGTTGCTGTAGTAGACCAGGATTTGGCTCTACTGTGTTTAAATGTCCCTACCAAAGTGTACGATATGGTT
ACCATGTGTTGCACTTTATTACACATGCACTTTCTGCTGATGGAGTGCAGTGTATACGCCACATAGTCAAATATCGTAT
TCTAATTTTTATGCTAGTGGCTGTGTGCTTTCCCTGCTTGCACTATGTTTGCATGGCCGATGGTAGTCCACAACCTTA
TTGTTATACAGATGGGCTTATGCAGAATGCTTCTCTGTATAGTTTATTGGTACCTCATGTGCGGTATAATCTTGCTAATG
CTAAGGTTTTATCCGTTTTCCAGAAGTGTGCGAGAAGGACTTGTGCGTATTGTGCGTACTCGTTCATGTCGTTATGCG
AGAGTTGGATTATGTGAGGAAGCTGATGAGGGTATATGCTTTAATTTAATGGTTCTTGGGTGCTTAATAATGATTATIA
TAGATCATTGCCCTGGGACCTTTTGTGGTAGAGATGTTTTGACTTAATTTATCAGCTGTTTAAAGGTTTAGCACAGCCIG
TGGATTTCTTGGCATGACTGCTAGTTCATTGCTGGTGCTATACTTGTGTAATTGTGTTTTGGTGTGTTTTATTACTTA
ATAAAGCTTAAACGTGCTTTTGGTGATTACACCAGTATTGTTTTTGTAAATGTGATTGTGTGGTGTGTAATTTTATGAT
GCTTTTTGTGTTTCAAGTTTACCCTACACTTCTTGTGTATATGCTATTTGTTATTTTTATGCCACGCTTTATTTCCCTT
CGGAGATAAGTGTGATAATGCATTTACAATGGCTAGTTATGTATGGCACATTATGCCCTTTATGGTTTTGTTTGTCTATAT
ATATCTGTTGTTGTTTCAAATCATGCTTTTTGGGTATTTTCTTACTGCAGACAGCTTGGTACTTCTGTTTCGTAGTGTAGG
TACATTTGAAGAAATGGCTCTTACTACTTTTTATGATTACAAAAGATTCTTATTGTAAGCTTAAGAATCTTTGTCTGATG
TTGCTTTTAAATAGATATTTGAGTTTGTATAATAAATATAGGTATTACAGCGGTAAAATGGATACTGCTGCATATAGGGAG
GCTGCTTGTTCAGTTGGCTAAAGCAATGGATAACATTTACCAATAATAATGGTAGTGATGTGCTTTACCAACCGCTAC
TGCTTCCGTTTCAACTTCATTCTTGAATCTGGTATTGTGAAAATGGTTAATCCTACTTCTAAGGTAGAACCATGTATTG
TCAGTGTACCTATGGTAATATGACATTGAATGGTTTATGGTTGGATGATAAGGTCTACTGTCCAGACATGTGATATGT
TCTGCTTCAGATATGACTTATCCAGATTATACAAATTTGTTGTGTAGAGTAACATCAAGTGATTTTACTGTATGTTTGA
TCGTCTAAGCCTTACAGTGATGCTTATCAAATGCAGGGTTGTATGCTTGTCTTACAGTGACCCTGCAAAATTTCTCGTA
CGCCAAAATATACATTTGGTGTGGTTAAACCTGGTGAGACTTTTACTGTTTTAGCTGCTTATAACGGCAAACCACAAGGA

GCCTTTCATGTGACTATGCGTAGTAGTTATAACCATTAAGGGTTCCTTTTTATGCGGATCTTGTGGATCTGTTGGTTATGT
AATAATGGGTGATTGIGTTAAATTTGTGTATATGCATCAATTGGAGCTTAGTACTGGTTGTCATACTGGTACTGATTTCA
ATGGGGATTTTTATGGTCCTTATAAGGATGCTCAGGTTGTCCAATTGCCCGTTCAGGATTATATAACAATCTGTTAATTTT
GTAGCATGGCTTTATGCTGCTATACTTAATAATTGTAATTGGTTTTGTACAAAGTGATAAGTGTTCGTTGAAGATTTAA
TGTGTGGGCTTTGTCTAATGGGTTTAGCCAAGTTAAGTCTGATCTTGTATATAGATGCTTTAGCTTCTATGACTGGTGTGT
CTTTGGAAACACTATTGGCTGCTATTAAGCGTCTTAAGAATGGTTTTCAAGGACGTCAGATTATGGGTAGTTGCTCCTTT
GAGGATGAATTGACACCTAGCGATGTTTATCAACAACCTCGCTGGTATCAAGTTACAATCAAAGCGTACTAGATTGGTTAA
AGGCATGTTTTGTTGGATTATGGCTTCTACATTTTTGTTTAGTTGTATAATTACAGCATTGTTGAAAATGGACTATGTTTA
TGTATGTAACACTAATAATGCTTAGTATTACGTTTTGTGCACCTTTGTGTTATAAGTTGGCCATGTTGTTGGTTAAACAT
AAGCATCTTTATTTGACTATGTATATAATTCCTGTGCTTTTTACACTGCTGTATAACAACATTTGGTTGTGTACAAGCA
GACATTTAGAGGCTATGTTTATGCATGGCTATCATATTATGTTCCATCAGTTGAGTATACTTATACTGATGAAGTAATTT
ATGGCATGTTATTGCTTATAGGAATGGTCTTTGTTACATTACGTAGCATTACCATGATTTGTTCTCTTTTATAATGTTT
GTTGGTTCGTGTGATTTCTGTTGCTCTTTGTGGTACATGGGTTCTAACCTAGAGGAAGAAATCTCTCTTATGTTGGCTTC
TCTTTTTGGTACTTACACATGGACAACAGCTTTATCTATGGCTGCAGCAAAGGTTATTGCTAAGTGGGTTGCTGTGAATG
TTTTGTATTTACAGATATACCTCAAATTAAGATAGTCTTGTATGCTATTTGTTTATAGGTTATATATTAGCTGTTAT
TGGGTTTGTTTTCTTGATGAACAGTTTGTTTAGAATGCCTTTGGGTGTTTATAATTATAAAATTTGAGTACAGGAATT
AAGATATATGAATGCTAATGGATTGCGCCCTCCTAAGAAATAGTTTTGAAGCCCTCATGCTTAATTTTAAGCTTTTGGGTA
TTGGAGGTGTGCCAATTATTGAAGTATCTCAATTTCAATCAAATTTGACTGATGTTAAATGTGCTAATGTTGTCTTGCTT
AATTGCTTGCAACATTTGCATGTTGCTTCTAACCTAAGTTGTGGCAATATTGTAGCCTTTGCACAATGAAATACTTGC
CACTTCTGATCTGGGTGTTGCTTTTGAAAAGCTTGCTCAGTTGTTAATTGTTTTGTTTGTCTAATCCAGCTGCTGTGGATA
GCAAGTCCCTGACTAGTATTGAAGAAGTTTGCAGCATTACGCAAAGGACAATACTGTTTTGCAGGCTTTACAGAGTGAA
TTTTGTTAATATGGCTAGCTTCGTTGAATATGAAGTTGCTAAGAAAAATCTTGATGAGGCGTGTCTAGTGGTTCTGCTAA
TCGACAGCAGTTAAAACAGCTAGAGAAAGCCTGTAATATTGCTAAATCTGCTTATGAACGCGACCGTCTGTAGCAAGAA
AGTTGGAGCGTATGCCAGATTTGGCTCTCACAATAATGTATAAAGAAGCTAGAATTAATGATAAGAAGAGTAAGGTTGTT
TCTGCCTTGCAAACATGCTTTTTAGTATGGTGCCTAAGTTAGATAATCAAGCTCTGAATTCAATATTAGATAATGCTGT
GAAGGTTTGTGTACCATTGAATGCAATCCCTTCATTTGGCAGCAAATACTCTGACTATAATTGTACCAGATAAAAAGTGT
ATGATCAGGTAGTTGACAATGTCTATGTTACCTATGCGGGTAATGTATGGCAGATTCAAACATCCAAAGATTCAGATGGT
ACAAATAAGCAGTTGAATGAGATATCTGATGATTGTAAC TGCCACTAGTTATTTATGCAAATCGGCATAATGAGGTATC
TGCTACCGTTTTGCAAAAATAATGAATTAATGCCTGCTAAGTTGAAAACCTCAGGTTGTTAATAGTGGTCCAGATCAGACTT
GTAATACACCTACTCAATGTTACTATAATAATAGTTACAATGGGAAGATTGTTTTATGCTATACTTAGTGATGTTGATGGT
CTTAAGTATACAAAATTTCTTAAAGATGATGGCAATTTTGTGTTTTGGAGTTAGATCCTCTTGTAAAATTTACTGTTCA
AGATGTTAAAGGCTTAAAATTAAGTACCTTTATTTGTAAAAGGTTGTAACACACTAGCAAGAGGCTGGGTTGTTGGTA
CAATTTCTTCTACAGTTAGATTGCAAGCTGGAACGCTACTGAGTATGCTTCCAACCTCATCTATACTTATCTTTATGTGCG

TTTTCTGTAGATCCTAAGAAAACGTATTTAGATTTTATACAACAGGGAGGAACACCTATTGCCAATTGTGTTAAAATGTT
 GTGTGACCATGCTGGTACCGGTATGGCCATTACTGTTAAACCCGATGCTACCACTAGTCAGGATTCATATGGTGGTGCCT
 CTGTTTGTATATATTGCCCGGCACGAGTTGAACACCCAGATGTTGATGGGTGTGCAAATTACGCGGCAAGTTTGTACAA
 GTGCCCTGTAGGTATAAAAAGATCCTGTGTCTTATGTTTTGACACATGATGTTTGTCAAGTTTGTGGATTTTGGCCGGATGG
 AAGCTGTTTCATGTGTTAGCACTGACACTACTGTTCCAGTCAAAAAGATACCTAATTTTTTAAACGGGTTCGGGGTACGAGTGT
 AGATGCCCCTCTCGTACCCTGTGCCAGTGGTTTATCTACTGATGTACAATTAAGGGCATTGATATTTGCAATGCTAGTG
 TTGCTGGCATTGGTTTACATTTAAAAGTTAACTGCTGCCGTTTTTCAGCGTGTGATGAGAACGGTGATAAAATTAGATCAG
 TTCTTTGTTGTTAAGAGGACAGATCTGACTATATAATAAGAGAGATGGAATGCTATGAGCGTGTAAGATTGTAAGTT
 TGTGGCTGAACACGATTTCTTTACATTTGATGTAGAAGGTAGTCGTGTGCCACACATTGTACGCAAGGATTTAACAAAGT
 AACTATGTTGGATCTTTGCTATGCATTGCGACATTTTGATCGCAATGATTGCATGCTGCTTTGTGACATTTCTCTCTATA
 TATGCTGGTTGTGAACAATCCTACTTTACTAAGAAGGATTGGTATGATTTTGTGAAAATCCTGATATTATTAATGTTTA
 TAAAAAGCTAGGACCTATTTTTAATAGAGCCCTAGTTAGCGCTACTGAGTTTGCAGACAAAATTGGTGGAGGTAGGCTTAG
 TAGGCATTTTAACTTGTATAACCAAGATTTAAATGGTAAATGGTATGATTTTGGTACTATGTTATTCAGCCCCAGGG
 TGTGGT3TTGCTATAGCAGACTCTTATTATTCTTATATGATGCCTATGCTGACCATGTGTCATGCATTGGATTGTGAATT
 GTATGTGAATAATGCTTATAGACTATTTGATCTTGTACAGTATGATTTTACTGATTACAAGCTCGAATTGTTTAATAAGT
 ATTTTAAGCACTGGAGTATGCCATAACCATCTAACACGGTTGATTGTCAGGATGATCGGTGTATCATACTTTGIGCTAAT
 TTTAACATACTTTTTAGTATGGTTTTACCTAATACATGTTTTGGGCCCTCTTGTTAGGCAAATTTTTGTGGATGCTGTGCC
 TTTTGTGTTTTCAATTGGCTACCATTATAAAGAACTTGGTATTGTGATGAACATGGATGTGGATACACATCGTTATCGCT
 TGTCTTTAAAAGACTTGCTTTTATATGCTGCTGATCCAGCTTTGCATGTAGCTTCTGCTAGTGCATTGTATGATTTACGC
 ACTTGCTGTTTTAGTGTTCGGGCTATAACAAGCGGTGTAAAATTTCAAACAGTTAAACCTGGTAATTTTAAATCAGGATTT
 TTATGATTTTTATTTAAGTAAGGGCTGCTTAAAGAGGGTAGTTTCAAGTTGATCTGAAGCACTTTTCTTTACGCAGGATG
 GTAATGCTGCTATTACTGATTATAATTATTAATAAGTACAATTTGCCACCATGGTGGACATTAAGCAGTTGTTGTTTTGTT
 TTGGAAGTTGTTTATAAGTATTTTGAATTTATGATGGTGGGTGTATACCGGCATCACAAGTCATTTGTTAATAATTATGA
 TAAGAGTGTGGCTATCCATTTAATAAATTTGAAAAGCCAGGCTCTATTTATGAAGCATTATCATTTGAGGAGCAGGATG
 AAATTTACGCCTATACTAAGCGCAATGTCTGCCAACACTTACTCAAACTGAATTTGAAATATGCTATTAGTGCTAAGAAT
 AGAGCCCGCACTGTTGCTGGTGTTCATACCTTAGTACTATGACTGGCAGAATGTTTCATCAAAAATGTTTGAAGAATGAT
 AGCAGCTACACGTGGTGTTCCTGTTGTTATAGGCACCCTAAGTTTTATGGCGGCTGGGATGATATGTTACGTCGCCCTTA
 TTAAGATGTTGATAATCCTGTACTTATGGGTGGGATTATCCTAAGTGTGATCGTGTATGCCAACATACTACGTATT
 GTTAGTAGTCTGGTCTTGCCCCGAAAACATGAGGCATGTTGTTTCGCAAAGCGATAGGTTTTATCGACTTGCGAATGAATG
 CGCACAAGTTCTGAGTGAATTTGTATGTGTGGTGGCTGTTATTATGTTAAGCCTGGTGGCACTAGTAGTGGTGTATGCAA
 CTAAGTCTTTTGTCAATTCAGTTTTTAAACATATGTCAAGCTGTTTCAGCCAATGTATGTGCTTTAATGTGATGCAATGGT
 AATAAGATTGAAGATTTGAGTATACGTGCTCTCAGAAGCGCTTATACCTCACATGTGTATAGAAGTGATATGGTTGATTC
 AACCTTTGTCACAGAAATATTATGAATTTTTAAATAAGCATTTTAGTATGATGATTTTGAAGTGTATGATGGCGTTGTGTGTT

ES 2 788 393 T3

ATAATTCGATTATGCGTCCAAAGGGTATATGCTAATAAAGTGCCTTCAACAGGTATTGTATTATCAAAAATAACGTT
TTTATGTCAGAATCCAAATGTTGGGTTGAAAATGACATAAACAATGGACCTCATGAATTTTGTTCACAACATACAATGCT
TGTAAGATGGATGGGACGATGTCTATCTCCATATCCTGATCCTAGTCGTATATTAGGAGCTGGATGTTTTGTAGATG
ATTTGTTAAAGACTGATAGTGTCTTTTAATAGAACGATTTGTAAGTCTTGCAATAGATGCITATCCACTTGTGTACCAC
GAAAATGAAGAATACCAAAAGGTTTTTCGTGTTTATTTGGAGTATATAAAGAAGTTGTACAATGACCTGGGTAATCAGAT
CTTGATAGCTACAGTGTATTTTAAGTACTTGTGATGGACAAAAGTTTACTGATGAGTCCTTTTACAAGAACATGTATT
TAAGAAGTGCAGTTATGCAGAGTGTGGAGCTTGCCTGGTCTGCTCTTCCCAAACATCATTACGTTGTGGCAGTTGCATC
AGAAAGCCTCTTCTTTGCTGCAAGTGTGTACGATCATGTTATGGCAACTGATCATAAATATGTTTTGAGTGTTCACC
ATATGTGTGTAACGCACCAGGATGTGATGTAATGATGTTACCAAATTGTATCTAGGTGGTATGTCATATTATGTGAAG
ATCATAAGCCACAATATTCGTTTAAAGTTGGTAATGAATGGTATGGTTTTTGGTCTATATAAACAATCTTGTACAGGATCT
CCGTACATAGATGATTTAATCGTATAGCTAGTTGTAATGGACTGATGTTGATGATTACATACTGGCTAATGAATGTAC
AGAGCGCTTGAATTTGTTGCTGCAGAAACGCAAAAGGCGACTGAGGAAGCCTTAAAGCAGAGTTATGCATCAGCAACAA
TACAAGAGATTGTTAGTGAGCGGAATTGATCCTCTCTTGGGAGATTGGAAAAGTGAAGCCACCCTTAATAAAAATTAT
GTTTTTACTGGCTACCATTTTACTAAAAATGGCAAGACAGTTTTAGGTGAGTATGTTTTTGATAAGAGTGAGTTGACTAA
TGGTGTGATTATCGCGCCACAACCACCTTAAGCTATCTGTAGGAGATGTTTTTGTTTTAACCTCTCATTCAGTAGCTA
ATTTAAGTGCTCCTACGCTTGTGCCGAGGAGAATTATAGTAGTATTAGATTTGCTAGTGTTTATAGTGTGCTTGAGACA
TTTCAGAACAAATGTTGTGAACATCAACACACTGGTATGAAACGTTATTCACCGTGCAAGGACCTCCTGGTACAGGAAA
GTCACATCTTGCTATTGGTCTTGTGTATATATTGTACAGCACGTGTAGTATACACTGCGGCCAGCCATGCAGCTGTTG
ACGCATTGTGTGAAAAAGCATACAAATTTTTGAATATAAATGATTGCACTCGTATTGTTTCTGCCAAGGTCAGGGTGGAG
TGCTATGATAAGTTTTAAATTAATGACACCCTCGTAAGTATGTGTTTACTACTATAAATGCATTACCTGAGATGGTGC
TGATATTGTTGTTGTAGATGAAGTTAGTATGCTTACCAATTATGAGCTTCTGTATTAAATGCTCGTATTCCGCTAAGC
ATTATGTTTATATTGGTGTATCTGCTCAATTGCCAGCACCACGTGTGTATTGAGCAAGGGTACACTTGAACCTAAATAT
TTTAACACTGTTACTAAGCTTATGTGTTGCTTAGGGCCAGACATTTTTCTTGGTACATGTTATAGATGTCCTAAGGAAAT
CGTTGATACAGTGTCTGCCCTTGGTTTATGAAAATAAGCTTAAGGCTAAGAATGAAAGTAGTTCATTGTGTTTTAAGGTCT
ATTATAAAGGCGTTACAACACATGAAAGTTCAGTGTGTAATATGCAGCAGATTTATTTGATTAATAAGTTTTTGAAG
GTTAACCTTTGTGGCATAAAGCCGTTTTTAATTAGCCATATAATAGTCAGAACTTTGCAGCTAAGCGCGTTTTGGGTTT
GCAAACCCAAACCGTGGATTCTGCGCAAGGTTCTGAATATGATTATGTATATATTCACAGACTGCAGAAAACAGCGCATT
CTGTAAATGTTAATCGCTTCAATGTTGCTATTACTCGAGCCAAGAAAGGTATTCCTTTCGCTTATGAGTAATATGCAGTTG
TTTGAAGCATTACAGTTTACTACATTGACCGTAGATAAAGTGCCACAGGCCGTTGAAACGAGAGTCAATGTAGTACCAA
TTTATTTAAAGATTGTAGCAAGAGTTATAGTGGTTACCACCCAGCTCATGCTCCTTCATTTTTGGCAGTAGATGACAAAT
ATAAGGCAACTGGCGATTTAGCCGTGTGTCTTGGTATTGGAGATTCTGCTGTACATATTCAAGATTAATATCACTCATG
GGTTTTAAACTGGATGTTACCTTGATGGGTATTGTAAGCTTTTTATAACTAAAGAAGAAGCTGTTAAACGCGTGCCTGC
TTGGGTTGGCTTTGATGCTGAAGGTGCTCATGCCACGCGTATAGCATGGGACAAATTTCCCACTTCAATTAGGGTTTTT

CCACAGGAATTGATTTTGTGTGGAAGCCACTGGTTTGTGTTGCTGATAGAGATGGTTACAGCTTTAAAAAGGCTGTGGCT
AAAGCTCCTCCTGGTGAACAATTTAAGCATCTCATCCCTTTGATGACGAGAGGTCAGCGCTGGGATGTTGTTAGACCTAG
AATAGTACAAATGTTTGCAGATCATTAAATTGATCTGTCTGATTGTGTGTGCTAGTTACATGGGCAGCCAACCTTTGAGC
TCACTTGTCTCCGCTACTTTGCAAAAGTAGGTCGTGAGATCTCTTGTAAATGTGTGCACATAAACGTGCCACAGCTTACAAT
TCTAGAACTGGTTACTATGGTTGTTGGCGCCATAGTGTACATGTGATTACTTGTATAATCCACTTATTGTTGATATTCA
ACAGTGGGGATATATTGGTTCTTTATCAAGTAATCATGATTTATATTGTAGTGTCCATAAAGGAGCACATGTTGCCTCCT
CTGATGCTATAATGACACGGTGTGTTGGCCGTTTATGATTGTTTTTGAATAATTAATTGGAATGTGGAGTATCCCATC
ATTTCAAATGAGTTAAGTATTAATACCTCTTGTAGGGTCTTGCAGCGTGTATGCTTAAAGCTGCCATGCTCTGCAACAG
ATATACTTTGTGTTATGATATTGGCAATCCAAAAGCGATTGCCTGTGTCAAAGATTTTGATTTTAAGTTCTATGATGCC
AACCAATTGTTAAGTCTGTCAAGACTCTTTTGTATTTTTTGGAGGCACATAAGGACTCTTTTAAAGATGGTTTGTGTATG
TTTTGGAAGTGAATGTGGATAAGTATCCACCGAATGCAGTTGTATGTAGATTTGACACGAGAGTGTGAATAATTTAAA
TCTTCTGGCTGTAATGGAGGTAGTTTGTATGTTAACAAACATGCATTCCACACTAAACCCTTTTCTAGGGCAGCCTTTG
AGCATTTGAAGCCTATGCCATTTTTCTATTAATTCAGATACGCCCTTGGCTGTATATGGATGGCATGGATGCTAACCCAGTT
GATTATGTACCTTTGAAATCCGCCACTTGCAACACAAGATGCAATTTAGGTGGTGCAGTTTGTTTAAAACATGCTGAAGA
GTATCGTGAGTACCTAGAGTCTTACAATACAGCTACTACAGCAGGTTTTACTTTTTGGGTCTATAAGACATTTGATTTTT
ATAATTTGTGGAATACGTTTACCAAGCTACAAAGCTTGGAGAATGTTGTATATAATTTAGTCAAGACTGGTCAITATACA
GGACAGGCTGGTGAATGCCCTTGTGCCATTAATAATGATAAAGTTGTGGCTAAGATCGATAAAGGAGGATGTTGTCATTTT
TATTAATAATACAACATATCCTACTAATGTGGCTGTGAAATTAATTTGCCAAGCGCAGTATTCCGACACCATCCAGAGCTTA
AGCTCTTTAGAAAATTTGAATATAGACGTGTGCTGGAAGCACGTCATTTGGGATTAATGCTAGAGAAAAGTATATTTTGCAGT
AATACCTATGGTGTCTGCATGTATAACAGATTTAAAGTTTCATTTGATAAAATGAATGTCCTTTTTGTGTTGCTGATAATGG
TGCTCTTGAAGCTTTTAAACGCTCTAATAATGGCGTTTACATTTCCACGACAAAAGTTAAGAGTCTTTCGATGATAAGAG
GTCCACCGCGTGTGAAATTAATGGCGTAGTGGTGGACAAGGTTGGAGACACAGATTTGTGTGTTTTATTTGCTGTGCGT
AAAGAGGGTCAGGATGTCATCTTCCAGCCAATTCGACAGCCTGAGAGTCAGCTCTAACCCAGAGCCACAAGGTAATCTGGG
GAGTAATGAACCCGGTAATGTGGTGGTAATGATGCTCTGGCAACCTCCACTATCTTTACACAAAGCCGTGTTATTAGCT
CTTTTACATGTCTGACTGATATGGAAAAAGATTTTATAGCTTTAGATCAAGATGTGTTTATTTCAGAAGTATGGTTTGGAG
GACTATGCCTTTGAACACATTGTTTATGGTAATTTCAACCAGAAGATTATTGGTGGTTTGCATTTGTTAATAGGCTTGTA
CCGAAGACAGCAAACCTCCAATTTGGTTATTCAGGAGTTTGTTCATACGACTCCAGCATAACTCTTATTTTATCACTG
ATGAGAAGAGTGGTGGTAGTAAGAGTGTGTTGCACTGTTATAGATATTTTGTGGATGATTTTGTGGCTCTTGTCAAGTCA
CTTAATCTTAACGTGTGTGAGTAAGGTTGTTAATGTTAATGTTGATTTTAAAGATTTTCAGTTTCATGCTTTGGTGTAAACGA
TGAGAAAAGTTATGACTTTCATCTCCTCGTTTGCAGCTGCATCTGACTGGAAGCCTGGTTATTCTATGCCGTGTAITATATA
AGTATTTGAATTCCTCAATGGAAAAGAGTTAGTCTCTGGAATTATGGGAAGCCAGTTACTTTGCCACAGGCTGTATGATG
AATGTTGCTAAGTATACTCAGTTATGTCAATATCTGAATACTACAACATTAGCTGTACCTGTTAATATGCGAGTTTTGCA
TTTAGGTGCAGTTTCAGAAAAGGAGTAGCACCGGTTCTGCAGTTCTTAGGCAGTGGTTGCCTGCTGGTACTATTCTTG

TAGATAATGATTTATACCCATTTGTGAGTGACAGTGTGCTACATATTTTGGGGATTGTATAACCTTACCCTTTGATTGT
 CAATGGGATTTGATAATCTCTGATATGTATGACCCTATTACTAAGAACATAGGGGAGTACAATGTAAGTAAAGATGGTTT
 CTTTACATACATTTGTCATATGATTCGCGACAAGTTAGCTCTGGGTGGCAGTGTGCTATAAAAATAACAGAGTTTCTT
 GGAATGCAGAATTATATAAGTTAATGGGGTATTTTGCATTTTGGACGGTTTTCTGCACAAATGCAAATGCTTCTTCTAGT
 GAAGGGTTTTTAATTGGCATAAAATTTTGGGTAAGCCCAAGGTTGAGATAGATGGAAATGTTATGCATGCCAATTAATTT
 GTTTTGGAGAAATCCACAGTTTGAACGGGGTGTATAGCCTGTTTATGATATGGCTAAATTTCCCGCTTAAGTTGGCTG
 TACTGCCGTAATAAAATTTAAGAGCAGACCAGATTAATGATATGGTTTATCCCTTCTTGAAAAGGGTAAACTACTTGT
 AGAGATACAAATAAAGAAGTTTTTGTGGTGACAGTATGGTTAATGTAATCTAAACTTTAAGAATGGCAGTTGCTTATGC
 AAACAAGCCTAATCACITTTATTAATTTTCCACTTACCAGTTTGGGGTTTTGTGTTAAATTATAAAGGTTTACAATTTT
 AACTTCTCGATGAAGGAGTGGATTGTAAAATACAAACAGCGCCGCACATTAGTCTTGTATGCTGGATATTCAGCCTGAA
 GACTATAGAAGTGTGATGTTGCTATTCAAGAAGTTATTGATGACATGCATTGGGGTGAGGGCTTTCAGATTAATTTGA
 TAACCCCATATCCTAGGAAGATGCATAGTTTTAGATGTTAAAGGTGTAGAAGAATTGCATGATGATTTAGTTAATTACA
 TTCGTGATAAAGGTTGTGTTGCTGACCAATCCAGGAAATGGATTGGACATTCACCATAGCCCAACTCACGGATGCTGCA
 CTTTCCATTAAGGAAAATGTTGATTTTATAAACAGCATGCAATTCATTTATAAAATCACTATCAACCCCTCATCACCGGC
 TAGACTTGAAATAGTTAAGCTTGGTGCTGAAAAGAAAGATGGTTTTTATGAAACCATAGTTAGCCACTGGATGGGAATTC
 GTTTTGAATATAATCCACCCACTGATAAGCTAGCTATGATTATGGGTTATTGTTGTTTAGAAGTGGTGCCTAAAGAGCTA
 GAAGAAGGTGATCTTCCCGAGAATGATGATGATGCTTGGTTTAAAGCTATCGTACCATTATGAAAACAATTTCTTGGTTCTT
 TCGACATGTCTACAGGAAAAGTTCTTATTTCCGTAAGTCTTGTCAAAAATTAGATTGTAATTTGTTGGGGTTTTATGAAT
 CTCCAGTTGAAGAAGACTAAACTCAGTGAAAATGTTTTTGTCTTCTTAGATTTGTCTTAGTTAGCTGCATAATTGGTAGCC
 TAGGTTTTGATAACCCCTTACCAATGTTGTTTCGCATTTAAATGGAGATTGGTTTTTATTTGGTGACAGTTCGTTTCAGAT
 TGTAATCATGTTGTTAATACCAACCCCGTAATTTATCTTATATGGACCTTAATCCTGCCCTGTGTGATTTCTGGTAAAT
 ATCATCTAAAGCTGGCAACTCCATTTTTAGGAGTTTTCACTTTACCGATTTTTATAATTACACAGGCGAAGGTCAACAAA
 TTATTTTTTATGAGGGTGTAAATTTTACGCCCTATCATGCCTTTAAATGCACCCTTCTGGTAGTAATGATATTTGGATG
 CAGAATAAAGGCTTGTTTTACACTCAGGTTTATAAGAATATGGCTGTGTATCGCAGCCTTACTTTTGTAAATGTACCATA
 TGTTTATAATGGCTCTGCACAACTACAGCTCTTTGTAAATCTGGTAGTTTGTCTTAATAACCCTGCATATATAGCTC
 GTGAAGCTAATTTTGGGGATTATTATTATAAGGTTGAAGCTGACTTTTTATTGTCAGGTTGTGACGAGTATATCGTACCA
 CTTTGTATTTTTAACGGCAAGTTTTTGTGCAATACAAAGTATTATGATGATAGTCAATATTATTTAATAAAGACTGG
 TGTATTTTATGGTCTCAATTTCTACTGAAACCATTACCCTGGTTTTGATTTTAAATGTCATTATTTAGTTTACCCTCTG
 GTAATTTATTTAGCCATTTCAAATGAGCTATTGTTAACTGTTCTACGAAAGCAATCTGTCTTAACAAGCGTAAGGATTTT
 ACGCCTGTACAGGTTGTGATTACGGTGGAAACAATGCCAGGCAGTCTGATAACATGACGGCGGTTGCTTGTCAACCCCC
 GACTGTTATTTTCGTAATTTCTACTACCAACTATGTTGGTGTATGATCAATCATGGGGATGCTGGTTTTACTAGCA
 TACTCAGTGGTTTTGTTATATGATTCACCTTGTTTTTTCGAGCAAGGTGTTTTTAGGTATGATAATGTTAGCAGTGTCTGG
 CCTCTCTATTTCTATGGCAGATGCCCTACTGCTGCTGGTATTAATACCCCTGATGTACCTATTTGTGTGTATGATCCGCT

ACCACTTATTTTGCTTGGCATCCTTTTGGGTGTTGCGGTCATAATTATTTGTAGTTTTGTTGTTATATTTTATGCTGGATA
 ATGGTACTAGGCTGCATGATGCTTAGACCATAATCTAAACATGTTTTTGATACTTTTAATTTCCCTTACCAATGGCTTTTG
 CTGTTATAGGAGATTTAAAGTGTACTACGGTGGCCATTAATGATGTTGACACCGGTCCCTCCTTCTATTAGCACTGATATT
 GTCGATGTTACTAATGGTTTAGGTACTTATTATGTTTTAGATCGTGTGCTATTTAAATACTACGTTGTTGCTTAATGGTTA
 CTACCCTACTTCAGGTTCTACATATCGTAATATGGCACTGAAGGGAACCTTACTATTGAGCAGACTATGGTTTAAACCAC
 CTTTTCTTTCTGATTTTATTAATGGTATTTTTGCTAAGGTCAAAAATACCAAGGTTATTTAAAAGGGTGAATGTATAGT
 GAGTTTCCTGCTATAACTATAGGTAGTACTTTTGTAATAACATCCTATAGTGTGGTAGTACAACCACATACTACCAATTT
 GGATAATAAATTACAAGTCTCTTAGAGATCTCTGTTTGCCAGTATACCTATGTGCGAGTACCCACATACGATTTGTGCATC
 CTAATCTGGGTAATCGACGCGTAGAACTATGGCATTGGGATACAGGTGTTGTTTCCCTGTTTATATAAGCGTAATTTACACA
 TATGATGTGAATGCTGATTACTTGTATTTCCATTTTATCAAGAAGGTGGTACTTTTTATGCATATTTTACAGACACTGG
 TGTGTTACTAAGTTTCTGTTTAAATGTTTATTTAGGCACGGTGCTTTCACATTATTATGTCCTGCCTTTGACTTGTCTA
 GTGCTATGACTTTAGAATATTTGGGTTACACCTCTCACTTCTAAACAATATTTACTAGCTTTCAATCAAGATGGTGTATT
 TTTAATGCTGTTGATGTGAAGAGTGATTTTATGAGTGAGATTAAGTGTAAAACACTATCTATAGCACCATCTACTGGTGT
 TTATGAATTAACGGTTACACTGTTTACAGCCAATTGCAGATGTTTACCGACGTATACCTAATCTTCCCGATTGTAATATAG
 AGGCTTGGCTTAATGATAAGTCGGTGCCCTCTCCATTAATTTGGGAACGTAAGACCTTTTCAAATTTGTAATTTTAAATATG
 AGCAGCCTGATGCTTTTTATTACAGGCAGACTCATTACTTGTAAATAATATTGATGCTGCTAAGATATATGGTATGTGTTT
 TTCCAGCATAACTATAGATAAGTTTGCTATACCCAATGGTAGGAAGGTTGACCTACAATTTGGGCAATTTGGGCTATTTGC
 AGTCTTTTAACTATAGAATTGATACTACTGCTACAAGTTGTGCAAGTGTATTATAATTTACCTGCTGCTAATGTTTCTGTT
 AGCAGGTTTAAATCCTTCTACTTGGAAATAGGAGATTTGGTTTTACAGAACAATCTGTTTTTAAGCCTCAACCTGCAGGTGT
 TTTTACTCATCATGATGTTGTTTATGCACAACATTTGTTTTAAAGCTCCCACAAAATTTCTGTCCGTGTAAATTTGGATGGGT
 CTTTGTGTGTAGGTAATGGTCCCTGGTATAGATGCTGGTTATAAAAATAGTGGTATAGGCACCTTGTCTGCAGGTACTAAT
 TATTTAACTTGCCATAATGCTGCCAATGTGATTTGTTGTGCACTCCCGACCCATTACATCTAAATCTACAGGGCCTTA
 CAAGTGCCCCCAAACAAAATACTTAGTTGGCATAGGTGAGCACTGTTCCGGGCTTTGCTATTTAAAAGTGATTTATGTGGAG
 GTAATCCTTGTACTTGCCAACCACAAGCATTTTTGGGTTGGTCTGCTGACTCTTGTTTACAAGGGGATAGGTGTAATATT
 TTTGCTAATTTTATTTTTCATGATGTTAATAGTGGTACTACTTGTCTACTGATTTACAAAATCAAACACAGACATAAT
 TCTTGGTGTGTTGTGTTAATTATGATCTTTATGGTATTATAGGCCAAGGTGTTTTTGTGAGGTTAATGCGACTTATTATA
 ATAGTTGGCAGAACCCTTTATATGATTCTAATGGTAATCTCTATGGTTTTAGAGACTACTTAACAAACAGAACTTTTATG
 ATTCGTAGTTGCTATAGCGGTCGTGTTTCAGCGGCCCTTTCATGCTAACCTTCCGAACCAGCATTGCTATTTCCGAATAT
 TAAATGCAATTACGTTTTTAATAATATTCTTTCACGACAGCTGCAACCTATTAATATTTTATAGTTATCTTGGTTGTG
 TTGTCAAATGCTGATAATAGTACTTCTAGTGTGTTTCAAACATGTGATCTCACAGTAGGTAGTGGTTACTGTGTGGATTAC
 TCTACAAAAGACGAAGTCGTAGAGCGATTACCACTGGTTATCGGTTTACTAATTTTGTAGCCATTTACTGTTAATTCAGT
 AAATGATAGTTTAGAACCTGTAGGTGGTTTTGTATGAAATTCAAATACCTTCAGAGTTTACTATAGGTAATATGGAGGAGT
 TTATTTCAAACAAGCTCTCTAAAGTTACTATTGATGTTCTGCTTTTGTCTGTGGTGAATATGCAGCATGTAAATCACAG

TTGGTTGAATATGGTAGCTTCTGTGACAATATTAATGCTATACTCACAGAAGTAAATGAACTACTTGACACTACACAGTT
 GCAAGTAGCTAATAGTTTAAATGAATGGTGTCACTCTTAGCACTAAGCTTAAAGATGGCGTTAATTTCAATGTAGACGACA
 TCAATTTTTCCCTGTATTAGGTTGTTTAGGAAGCGGTTGTAATAAAGGTTCCAGTAGATCTGCTATAGAGGATTTACTT
 TTTTCTAAAGTAAAGTTATCTGATGTGCGTTTCGTTGAGGCTTATAATAATTGFACTGGAGGTGCCGAAATTAGGGACCT
 CATTTGTGTGCAAAGTTATAATGGTATCAAAGTGTGCCCTCCACTGCTCTCAGTAAATCAGATCAGTGGATACACTTTGG
 CTGCCACCTCTGCTAGTCTGTTTCCCTCCTTGGTCAGCAGCAGCAGGTTACCATTTTATTTAAATGTTTCAGTATCGTATT
 AATGGGCTTGGTGTACCATGGATGTGTTAAGTCAAAATCAAAGCTTATTGCTAATGCATTTAACAATGCTCTTGATGC
 TATTCAGGAAGGGTTTGATGCTACCAATTCGCTTTAGTTAAAATTCAGCTGTTGTTAATGCAAATGCTGAAGCTCTTA
 ATAAC TTATTGCAACAACCTCTCTAATAGATTTGGTGTCTATAAGTTCTTCTTTACAAGAAATTCATCTAGACTGGATGCT
 CTTGAAGCGCAAGCTCAGATAGACAGACTTATTAATGGGCGTCTTACCGCTCTTAATGCTTATGTTTCTCAACAGCTTAG
 TGATTCTACACTAGTAAAATTTAGTGCAGCACAAGCTATGGAGAAGGTTAATGAATGTGTCAAAGCCAAATCATCTAGGA
 TAAATTTTTGTGGTAATGGTAATCATATTATATCATTAGTGCAGAATGCTCCATATGGTTTGTATTTTATCCACTTTAGC
 TATGTCCCTACTAAGTATGTCACTGCCAAGGTTAGTCCCGGCTGTGTCATTGCTGGTGATAGAGGTATAGCCCTAAGAG
 TGGTTATTTTGTAAATGTAAATAATACTTGGATGTTCACTGGTAGTGGTTATTACTACCCTGAACCCATAACTGGAAATA
 ATGTTGTTGTTATGAGTACCTGTGCTGTTAACTATACTAAAGCGCCGGATGTAATGCTGAACATTTCAACACCCAACCTC
 CATGATTTTAAGGAAGAGTTGGATCAATGGTTTAAAAACCAAACATCAGTGGCACCAGATTTGTCACCTTGATTATATAAA
 TGTTACATTTCTGGACCTACAAGATGAAATGAATAGGTTACAGGAGGCAATAAAAAGTTTTAAATCAGAGCTACATCAATC
 TCAAGGACATTTGGTACATATGAGTATTATGTAAAATGGCCTTGGTATGTATGGCTTTTAAATGGCTTTGCTGGTGTAGCT
 ATGCTTGTTTTACTATTCTTCATATGCTGTTGTACAGGATGTGGGACTAGTTGTTTAAAGATATGTGGTGGTTGTTGTGA
 TGATTATACTGGACACCAGGAGTTAGTAATTAACAATTACATGACGACTAAGTTTCGTCTTTGATTTATTTGGCTCCTGAC
 GATATATTACATCCCTTCAATCATGTGAAGCTAATTATAAGACCCATTGAGGTCGAGCATATTATAATAGCTACCACAAT
 GCCTGCTGTTTGTAGGGTACTGTGTCTTATATAACTAGTAAACCTGTAATGCCAATGGCTACAACCATTGACGGTACAGA
 TTATACTAATATTATGCCTAGTACTGTTTCTACAACAGTTTATTTAGGCTGTTCATAGGTATTGACACTAGCACCCTG
 GTTTTACCTGTTTTTACGGTACTAGTTCCAACCATATTATAATTTAGGTAGACCTTATAACTTTAAGCATTATTGCCA
 AAGTTCCTAAGGTCACGCCCTAGTAATGGACATCTGGAGACCTGAGATTAATATCTCCGTTATATTAACGGTTTTAATG
 TCTCAGAATTAGAAGATGCTTGTTTTTAAATTTAACTATAAAATTTCTAAAGTAGGATATTGTAGAGTTCCTAGTCATGCT
 TGGTGCCGTAATCAAGGTAGCTTTTGTGCTACACTCACTCTTTATGGCAAATCCAAACATTATGATAAATATTTTGGAGT
 AATAACTGGTTTTACAGCATTTCGCTAATACTGTAGAGGAGGCTGTTAACAACTGGTTTTCTTAGCTGTTGACTTTATTA
 CCTGGCGGAGACAGGAGTTAAATGTTTATGGCTGATGCTTATTTTGCAGACACTGTGTGGTATGTGGGGCAAATAATTTT
 TATAGTTGCCATTTGTTTATTGGTTATAATAGTTGTAGTGGCATTTTTGGCAACTTTTAAATTTGTGTATTCAACTTTGCG
 GTATGTGTAATACCTTAGTACTGTCCCTTCTATTATGTGTTTAAATAGAGGTAGGCAGTTTTATGAGTTTTACAACGAT
 GTAAAACCACCAGTTCCTTGATGTGGATGACGTTTAGTTAATCCAAACATTTATGAGTAGTGTAAC TACACCAGCACCAGTT
 TACACCTGGACTGCTGATGAAGCTATTAATTCCTAAAGGAATGGAAC TTTTCTTTGGGTATTATACTACTTTTATTAC

AATCATATTGCAATTTGGATATACAAGTCGCAGTATGTTTGTATTATGTTATTAAGATGATCATTGTTGGCTTATGTGGC
 CCCTTACTATCATCTTAACTATTTTCAATTGCGTGTATGCGTTGAATAATGTGTATCTTGGCTTTTCTATAGTTTTCACT
 ATAGTGGCCATTATCATGTGGATTGTGTATTTTGTGAATAGTATCAGGTGTTTATTAGAAGTGGAAAGTTGGTGGAGTTT
 CAACCCAGAAACAAACAACCTTGATGTGTATAGATATGAAGGGAAGGATGTATGTTAGGCCGATAATTGAGGACTACCATA
 CCCTTACGGTCACAATAATACGTGGTCATCTTTACATGCAAGGTATAAACTAGGTACTGGCTATTCTTTGTCAGATTTG
 CCAGCTTATGTGACTGTTGCTAAGGTCTCACACCTGCTCACGTATAAGCGTGGTTTTCTTGACAAGATAGGCGATACTAG
 TGGTTTTGCTGTTTATGTTAAGTCCAAAGTCGGTAATTACCGACTGCCATCAACCCAAAAGGGTCTGGCATGGACACCG
 CATTGTTGAGAAATATAATCTAAACTTTAAGGATGTCTTTTACTCCTGGTAAGCAATCCAGTAGTAGAGCGTCTCTGGA
 AATCGTTCCTGGTAATGGCATCCCTAAGTGGGCCGATCAGTCCGACCACTAGAAATGTTCAAACCAGGGGTAGAAGAGC
 TCAACCCAAAGCAAACCTGCTACTTCTCAGCTACCATCAGGAGGGAATGTGTACCCTACTATTCTTGGTCTCTGGAATTA
 CTCAGTTTTCAAAAAGGAAAGGAGTTTGAATTTGCAGAGGGACAAGGTGTGCCATTGCAACCAGGAGTCCCAGCTACTGAA
 GCTAAGGGGTACTGGTACAGACACAACAGACGTTCTTTTAAAACAGCCGATGGCAACCAGCGTCAACTGCTGCCACGATG
 GTATTTTTACTATCTTGGAACAGGACCGCATGCCAAAGACCAGTATGGCACCATATTGACGGTGTCTTCTGGGTCGCTA
 GTAACCAGGCTGATGTCAATACCCCGGCTGACATTCCTCGATCGGGACCCAAGTAGCGATGAGGCTATTCGGACTAGGTTT
 CCGCTTGGCACGGTACTCCCTCAGGGTACTATATTGAAGGCTCAGGAAGGTCTGCTCCTAATTCAGATCTACTTCAGC
 CGCATCCAGTAGAGCCTTAGTGCAGGATCGCGTAGTAGAGCCAATTCGGCAACAGAACCCTACCCTGGTGTAAACAC
 CTGATATGGCTGATCAAATGCTAGTCTTGTCTGGCAAACTTGGCAAGGATGCCACTAAGCCACAGCAAGTAACTAAG
 CAGACTGCCAAAGAAATCAGACAGAAAATTTTGAATAAGCCCGCCAGAAGAGGAGCCCCAATAAACAATGCACTGTTCA
 GCAGTGTGTTTGGGAAGAGAGGCCCAATCAGAAATTTTGGTGGTGGAGAAATGTTAAAACCTTGGAACTAGTGACCCACAGT
 TCCCCATTCTTGCAGAACTCGCACCCACAGCTGGTGCCTTTTTCTTTGGATCAAGATTAGAGTTGGCCAAAGTGCAGAA
 TTGCTGTTGGAATCTTGACGAGCCCCAGAAGGATGTTTATGAATTGCGCTATAATGGTGCAATTAGATTTGACAGTACT
 TTCAGGTTTTGAGACCATAATGAAGGTGTTGAATGAGAATTTGAATGCATATCAACAACAAGATGGTATGATGAATATGA
 GTCCAAAACCACAGCGTCAGCGTGGTCAGAAGAATGGACAAGGAGAAAATGATAATATAAGTGTGTCAGCGCTAAAAGC
 CGTGTGCAGCAAAATAAGAGTAGAGAGTTGACTGCAGAGGACATCAGCCTTCTTAAGAAGATGGATGAGCCCTATACTGA
 AGACACCTCAGAAATATAAGAGAATGAACCTTATGTGCGGCACCTGGTGGTAAGCCCTCGCAGGAAAGTCGGGATAAGGCA
 CTCTCTATCAGAAATGGATGTCTTGGCTGCTATAATAGATAGAGAAGGTTATAGCAGACTATAGATTAATTAGTTGAAAGTT
 TTGTGTGGTAATGTATAGTGTGGAGAAAGTGAAAGACTTGCAGGAAAGTAAATGCGGACAAGTGCCCAAGGGGAAGAGCCA
 GCATGTTAAGTTACCACCCAGTAATTAGTAAATGAATGAAGTTAATTAAGCCCAATTGGAAGAATCAC

gen Orf1 ab (21.284 nucleótidos) SEQ ID NO: 11

ATGTCGAAGATCAACAAATACGGTCTCGAACTACACTGGGCTCCAGAATTTCCATGGATGTTTGGAGACGCAGAGGAGAA
 GTTGGATAACCCCTAGTAGTTCAGAGGTGGATATAGTATGCTCCACCCTGCGCAAAAAGCTGGAACAGCGGAATTTGTC
 CTGAAAATCATGTGATGGTGGATTGTCGCCGACTTCTTAAACAAGAGTGTGTGTGCAGTCTAGCCTAATACGTGAAATT

5

GTTATGAATACACGTCCATATGATTTGGAGGTGCTACTTCAAGATGCTTTGCAGTCCTGCGAAGCAGTTTTGGTTACACC
 CCCTCTAGGTATGTCTCTGGAGGCATGCTATGTGAGAGGTTGTAATCCTAATGGATGGACCATGGGTTTTGTTTCGGCGTA
 GAAGTGTGTGTAACACTGGTCGTTGCGCTGTAAACAAGCATGTGGCCTATCAGCTATATATGATTGATCCTGCGGGTGT
 TGTTTTGTCAGGTCAATTTGTGGGTTGGGTTATACCCCTAGCCTTTATGCCTGTGCAATCCCGGAAATTTATTGTTCC
 TAGGGTTATGTACTTGCCTAAGTGTGGCGAAAAGGGTGCCTACAATAAAGATCATAAACGTGGCGGTTTTGAACACGTTT
 ATAATTTTAAAGTTGAGGATGCTTACGACCTGGTTCATGATGAGCCTAAGGGTAAGTTTTCTAAGAAGGCTTATGCTTTA
 ATTAGAGGATACCGTGGTGTAAACCGCTTCTCTATGTAGACCAGTATGGTTGTGATTATACTGGTGGTCTTGCAGATGG
 CTTAGAGGCTTATGCTGATAAGACATTGCAAGAAATGAAGGCATTATTTCCATTTGGAGCCAGGAACCTCCCTTTTGATG
 TAACTGTGGCATGGCACGTTGTGCGTGATCCACGTTATGTTATGAGACTGCAGAGTGCCTTACTATAACGTAGTGTGCA
 TATGTTGCTAACCCCTACTGAAGACTTGTGTGATGGTCTGTTGTTATAAAGGAACCTGTGCATGTTTATGCGGATGACTC
 TATTATTTTACGTCAACATAATTTAGTTGACATTATGAGTTGTTTTTATGAGGAGCAGATGCAGTTGTAAATGCTTTTT
 ATGGTGTGATTTGAAAGATTGTGGTTTTGTTATGCAGTTTGGTTATAATTGACTGCGAACAAGACTTGTGTGATTTTAA
 GCTTGGGTTCCCTGGTAATATGATAGATGGTTTTGCTTGCCTACTTGTGGTCATGTTTATGAGACAGGTGATTTGCTAGC
 ACAATCTTCAGGTGTTTTGCCTGTTAATCCGTATTCATACCTAAGAGTGCAGCAGGTTATGGTGGTTTTGGTTGTAAGG
 ATCTTTTTACCCTGTATGGCCAAACTGTAGTTTATTTGGAGGTTGTGTGATTGGAGTCCAGCACGTAATATATGGATT
 CCTATATTTAAATCTTCTGTTAAGTCTTATGACGGTTTGGTTTTACTGGAGTTGTAGGTTGCAAGGCTATTTGAAAGGA
 AACAAATCTCATTTGCAAAGCGTTGTACCTTGATTATGTTCACACAAGTGTGGCAATTTACACCAGCGGGAGTTGCTAG
 GTGTGTCAGATGTGTGGCATAAACAATTGTTATTAATAGAGGTGTGTACAAACCTCTTTTAGAGAATATGATTATTTT
 AATATGCGGCGCGCTAAATTTAGTTTAGAACTTTTACTGTTTGTGCAGATGGTTTTATGCCTTTTCTTTTAGATGATTT
 GGTTCGCGCGCATATTTATTTGGCAGTAAGTGGTCAAGCATTTTGTGACTACGCAGGTAATAATCTGCCATGCTGTGTGT
 CTAAGAGTAAAGAGTTACTTGATGTGTCTCTGGATTCTTTAGGTGCAGCTATACATTATTTGAATTCATAAATTTGTTGAT
 TTGGCTCAACATTTTAGTGATTTTGGAAACAAGTTTCGTTTCTAAAATTTGTTCAATTTCTTTAAGACTTTTACTACTAGCAC
 TGCTCTTGCATTTGCATGGGTTTTATTTTCATGTTTTGCATGGTGTCTTATATAGTAGTGGAGAGTGATATATATTTGTTA
 AAAACATTCCTCGTTATGCTAGTGCTGTTGCACAAGCATTTCGGAGTGTGCTAAAGTTGTACTGGACTCTTTAAGAGTT
 ACTTTTATTGATGGCCTTCTTGTTTTTAAGATTGGACGTAGAAGAATTTGCTTTTCAGGCAGTAAAATTTATGAAGTTGA
 GCGTGGCTTGTACATTCATCTCAATTGCCATTAGATGTTTATGATTTAACCATGCCTAGTCAAGTTCAGAAAACCAAGC
 AAAAACTATTTATTTAAAAGGTTCTGGTCTGATTTTTTCATTAGCGGATAGTGTAGTTGAAGTTGTTACAACCTCACTT
 ACACCATGTGGTTATTCGAACCACCTAAAGTTGCAGATAAAATTTGCATTTGTGGATAATGTTTATATGGCCAAGGCTGG
 TGACAAATATTACCCTGTTGTGGTTGATGGTCATGTTGGACTTTTGGATCAAGCATGGAGGGTTCTTGTGCTGGAAGGC
 GTGTTACATTTAAGGAACAGCCTACAGTAAATGAGATTGCAAGCACGCCTAAGACTATTAAGTTTTTTATGAGCTTGAC
 AAAGATTTTAATACTATTTTAAACACTGCATGTGGAGTGTGTTGAAGTGGATGATACTGTGGATATGGAGGAATTTTATGC
 TGTGGTGATTGATGCCATAGAAGAGAACTTCTCCATGTAAGGAGCTTGAAGGTGTAGGTGCTAAAGTTAGTGCCTTTT
 TACAGAAATTAGAGGATAATCCCTATTTTTTATTTGATGAGGCTGGTGAGGAAGTTCTTGCTCCTAAATTTGATTGTGCT

ES 2 788 393 T3

TTTACAGCTCCTGAAGATGATGACTTTCTTGAAGAAAAGTGGTGTGAAGAAGATGATGTAGAAGGTGAGGAAACTGATTT
AACTGTCACAAGTGCTGGAGAGCCTTGTGTTGCCAGTGAACAGGAGGAGTCTTCTGAAATCTTAGAGGACACTTTGGATG
ATGGTCCATGTGTGGAGACATCTGATTACACAAGTTGAAGAAGATGTACAAATGTCGGATTTTGTGATCTTGAATCTGTG
ATTCAGSATTATGAAAATGTTTGTGTTTGTGAGTTTTATACTACAGAACCAGAATTTGTTAAAGTTTTGGATCTGTATGTTCC
TAAAGCAACTCGCAACAATTGCTGGTTGCGATCAGTTTTGGCAGTGTATGCAGAACTGCCCTGTCAATTTAAAGATAAAA
ATTTGCAGGATCTTTGGGTGTTATATAAGCAACAGTATAGTCAGTTGTTTGTGATACCTTGGTTAATAAGATACCTGCT
AATATTGTAGTTCCACAAGGTGGTTATGTTGCTGATTTTGCATATTGGTTCPTAACCTTATGTGATTGGCAGTGTGTTGC
ATACTGGAAATGCATTAATGTGATTTAGCTCTTAAGCTTAAAGGCTTGGATGCTATGTTCTTTTATGGTGATGTTGCTC
CACATGTGTGCAAGTGTGGTGAGTCTATGGTACTTATTGATGTTGATGTGCCATTTACAGCCACTTTGCTCTTAAAGAT
AAGTTGTTTTGTGCATTTATTACTAAGCGTAGTGTGTATAAAGCAGCTTGTGTTGTGGCTGTTAATGATAGTCATTCTAT
GGCTGTTGTTGATGGTAAACAAATTGATGATCATTGTATCACTAGTATCTACTAGTGATAAGTTTTGATTTTATTATTGGGC
ATGGTATGTCATTTCAATGACTACTTTTTGAAATTGCCCAATTGTATGGTCTTGTATAACACCTAATGTATGTTTTGTT
AAAGGTGATATAATTAAGTTTTCTAAGCGTGTAAAGCAGAAGTCGTTGTAATCCTGCTAATGGCCATATGGCACATGG
TGTTGGTGTGCAAAGGCTATTGCAGTAGCAGCTGGACAGCAGTTTGTAAAGAGACCACCGATATGGTTAAGTCTAAAG
GAGTTTGTGCTACTGGAGATTGTTATGTCTCTACAGGGGGCAAATTATGTAAACTGTGCTTAATGTTGTTGGACCTGAT
GCGAGGACACAGGGTAAACAAAGTTATGCATTGTTAGAGCGTGTATAAACAATCTTAACAAATATGATTGTGTTGTTAC
AACTTTGATCTCAGCTGGTATATTTAGTGTGCCTTCTGATGTGTCTTTAACATATCTACTTGGTACTGCTAAGAAACAAG
TTGTTCTTGTAGCAATAATCAAGAGGATTTGATCTTATTTCTAAGTGTGAGATAACTGCCGTTGAGGGCACAAGAAA
TTGGCAGAGCGTCTTTCTTTAATGTTGGCGTTCATCGTTTACGAAACAGATGCTAATAAGTTGATTTTAAGCAATGA
CGTTGCATTTGTTTCGACATTTAATGTCTTACAGGATGTTTTATCCTTAAGACATGATATAGCACTTGTATGATGATGCAC
GAACCTTTGTTTCAGAGCAATGTGATGTTGTACCTGAGGGTTGGCGTGTGTCATAAAGTTTTATCAAATTAATGGTGT
AGAACCGTTAAGTATTTGAGTGTCCCGGGGGCATAGATATATGCAGCCAGGATAAAGTTTTTGGTTATGTACAGCAGGG
TAGTTTTAATAAGGCTACTGTTGCTCAAATTAAGCCTTGTTTTTGGATAAAGTGGACATCTTGCTAACTGTTGATGGTG
TTAATTTCACTAACAGGTTTGTGCCTGTAGGTGAAAGTTTTGGTAAGAGTCTAGGAAATGTGTTTTGTGATGGAGTTAAT
GTCACGAAACATAAGTGTGATATAAATTATAAAGGTAAAGTCTTTTTCCAGTTTGATAATCTTTCTAGTGAAGATTTAAA
GGCTGTAAGAAGTCTTTTAATTTTGGATCAGAAGGAATTGCTTGCCTACTACAACATGCTTGTAAATGTTCTAAGTGGC
AGGTTGTTTTTAATGGTAAGTATTTCACTTTTAAGCAAGCTAATAACAATTGTTTTGTTAATGTTCTTGCTTAATGCTC
CAGAGTTTGAATCTGAAATTTAAAATTGTTCAATGGCAGGAGGCGTGGCTTGAATTTGTTCTGGCCGCCCTGCTAGATT
TGTATCTTTGGTTTTGGCTAAAGGTGGGTTTTAAATTTGGGGATCCTGCTGATCTAGAGATTTCTTGCGTGTGTTGTTA
GTCAAGTTGATTTGACAGGGCAATATGTGATTTTGAATTTGCATGTAATGTGGTGTAAAGCAGGAACAGCGTACTGGT
GTGGACGCTGTTATGCATTTTGGTACATTGAGTCGTGAAGATCTTGAATTTGATTGGTTACACCGTGGATTGTTCTTGCGGTAA
AAAGCTAATTCATTGTGTACGATTTGATGTACCATTTTAAATTTGCAGTAATACACCTGCTAGTGTAAATTTACCTAAGG
GTGTAGGAAGTGCAAATATTTTTAAAGGTGATAAGGTTGGTCATTATGTTTCATGTTAAGTGTGAACAGTCTTATCAGCTT

ES 2 788 393 T3

TATGATGCTTCTAATGTTAAGAAGGTTACAGACGTTACTGGCAATTTGTCAGATTGTTTGTATCTTAAAAATTTGAAACA
AACTTTTAAATCGGTGTTAACCACCTATTATTTGGATGATGTTAAGAAAATTGAGTATAAACCTGACTTGTCAACAATATT
ATTGTGACGGAGGTAAGTATTATACTCAGCGTATTATTAAGCCCAATTTAAAACATTTGAGAAAAGTAGATGGTGTGTAT
ACTAATTTTAAATTGATAGGACACACCGTCTGTGATATTCTTAATGCTAAGTTGGGTTTTGATAGCTCTAAAGAGTTTGT
TGAATATAAGGTTACTGAGTGGCCAACAGCTACAGGTGATGTGGTGTGGCTACTGATGATTTGTATGTTAAGAGATATG
AAAGGGGTTGTATTACTTTTGGTAAACCTGTTATATGGTTAAGCCATGAGCAAGCTTCCCTCAATCTTTAACATATTTT
AATAGACCTTTATTTGGTTGATGAGAATAAATTTGATGTTTTAAAAGTGGATGATGTTGACGATGGTGGTATATCTCAGA
GAGTGATGCTAAAGAACCCTAAAGAAATCAACATTTAAGTTAAGTGGTGTAAAAAACCATTTAAGGTTGAAGATAGTG
TCATTGTTAATGATGATACTAGTGAAATCAAATATGTTAAGAGTTTGTCTATAGTTGATGTGTATGATATGTGGCTTACA
GGTTGTAGGTGTGTTGTTAGGACTGCTAATGCTTTGAGCAGAGCAGTTAACGTACCTACAATACGTAAGTTTATAAAAATT
TGGTATGACTCTTGTAGTATACCAATTGATTTGTTAAAATTTAAGAGAGATTAAGCCTGTTTTTAATGTGGTTAAAGCTG
TGCGAAATAAAAATTTCTGCATGCTTTAATTTTATTAATGGCTTTTTTGTCTTATTTTGGCTGGATTAATAATATCCGCT
GATAATAAAGTAATTTACACCACAGAAGTTGCATCAAAGCTTACGTGTAAGCTTGTAGCTTTAGCTTTTAAAAATGCATT
TTTGACATTTAAGTGGAGTGTGGTTGCTAGAGGTGCTTGCATTATAGCGACTATATTTCTATTGTGGTTAATTTTATAT
ATGCCAATGTAATTTTGTAGTATTTTATTTGCCTAAAATCGGTTTTCTTCCGACTTTTGTGGTAAGATCGCACAGTGG
ATTAAGAACACTTTTAGTCTTGTAACTATTTGTGATCTATATTCCATTCAGGATGTGGGTTTTAAGAATCAGTATTGTAA
TGGAAGTATCGCATGTCAGTTC TGCTTGGCAGGATTTGATATGTTAGATAAATTATAAAGCCATTGATGTAGTACAGTATG
AAGCTGATAGGCGAGCAATTTGTTGATTATACAGGTGTGTTAAAGATTGTCATTGAATTGATAGTTAGTTACGCCCTGTAT
ACGGCATGGTTTTACCCATTGTTTGTCTTATTAGTATTCAGATCTTGACCACTTGGCTGCCTGAGCTTTTTATGCTTAG
TACATTACATTGGAGTGTAGGTTGCTGGTGTCTTTAGCTAATATGTTACCAGCACATGTGTTTTATGAGGTTTTTATATTA
TTATTGCCTCTTTTTATTAAGCTGTTTAGCTTGTTTAGGCATGTTGCCTATGGTTGTAGTAAATCTGGTTGTTTTGTTTTGT
TACAAGAGGAATCGTAGTCTACGTGTTAAATGTAGTACTATTGTTGGTGGCATGATACGCTATTACGATGTTATGGCTAA
TGGTGGCACTGGCTTTTTGTTCAAAACATCAATGGAATTGCATTGATTGTCGATTCCTATAAACCAGGTAATACTTTTATTA
CTGTTGAGGCCGCTCTTGATTTATCTAAGGAATTGAAACGGCCTATTCAGCCTACAGATGTTGCTTATCATACGGTTACG
GATGTTAAGCAAGTTGGTTGTTATATGCGCTTGTTCATGATCGTGATGGACAGCGCACATATGATGATGTTAATGCTAG
TTTGTGTTGTGGATTATAGTAATTTGCTACATTCCTAAGGTTAAGAGTGTGCCATAATGCATGTTGTGGTAGTGAAAAATG
ATGCCGATAAAGCTAATTTTCTTAATGCTGCTGTATTTTATGCACAGTCTTTGTTTAGACCTATTTAATGGTTGATAAA
AATCTGATAACTACTGCTAATACTGGTACGTCTGTTACAGAACTATGTTTGATGTTTATGTGGATAACATTTTTGTCTAT
GTTTGATGTGGATAAAAAGAGTCTTAATGCTTTAATAGCAACTGCGCATTCCTCTATAAAAACAGGGTACGCAGATCTGTA
AAGTTTTGGATAACTTTTTAAGCTGTGCTCGTAAAAGTTGTTCTATTGATTCAGATGTTGATACTAAGTGTTTAGCTGAT
TCTGTCTATGCTGCTGTATCGGCAGGCCTTGAATTGACGGATGAAAGTTGTAATAACTTGGTGCCAACATATTTGAAGGG
TGATAACATTTGTGGCAGCTGATTTAGGTGTTCTGATTCAAAATTTCTGCTAAGCATGTGCAGGGTAATGTTGCTAAAATAG
CCGGTGTTCCTGTATATGGTCTGTGGATGCTTTTAAATCAGCTTAGTTCGATTTCCAGCATAAATGAAGAAAGCATGT

TGTA AAACTAGTTTGA AACTGAAGCTTACTTATAATAAGCAGATGGCTAATGTCTCTGTTTTAACTACACCCTTTAGTCT
TAAAGGGGGTGCAGTTTTTAGTTATTTTGT TTTATGTATGTTTTGTGTTGAGTTTGGTTTGT TTTATTGGATTGTGGTGCT
TAATGCCCACTTACACAGTACACAAATCAGATTTTCAGCTTCCCGTTTATGCCAGTTATAAAGTTTTAGATAATGGTGTT
ATTAGAGATGTTAGCGTTGAAGATGTTTGT TTCGCTAACAAATTTGAACAATTTGATCAATGGTATGAGTCTACATTTGG
TCTAAGTTATTATAGTAAACAGTATGGCTTGTCCCATGTTGTGTTGCTGTAGTAGACCAGGATTTTGGCTCTACTGTGTTTA
ATGTCCCTACCAAAGTGTACGATATGGTTACCATGTGTTGCAC TTTATTTACACATGCAC TTTCTGCTGATGGAGTGCAG
TGTTATACGCCACATAGTCAAATATCGTATTC TAAATTTTATGCTAGTGGCTGTGTGCTTTCTCTGCTTGCAC TATGTT
TGCAATGGCCGATGGTAGTCCACAACCTTAT TGT TATACAGATGGGCTTATGCAGAATGCTTCTCTGTATAGTTCATTGG
TACCTCATGTGCGGTATAATCTTGCTAATGCTAAAGGTTTTATCCGTTTTCCAGAAGTGTGCGAGAAGGACTTGTGCGT
ATTGTGCGTACTCGTTCATGTCTGATTGCAGAGTTGGATTATGTGAGGAAGCTGATGAGGGTATATGCTTTAATTTTAA
TGGTTCCTGGGTGCTTAATAATGATTATTATAGATCATTGCCTGGGACCTTTTGTGGTAGAGATGTTTTTGACTTAATTT
ATCAGCTGTTTTAAAGGTTTAGCACAGCCTGTGGATTCCTTGGCATTGACTGCTAGTCCATTGCTGGTGCTATACTTGCT
GTAATTTGTTGTTTTGGTGT TTTATTACTTAATAAAGCTTAAACGTGCTTTTGGTGATTACACCAGTATTGTTTTTGTAA
TGTGATTGTGTGGTGTGTAAATTTTATGATGCTTTTGTGTTTCAAGTTTACCCTACACTTCTTGTGTATATGCTATTT
GTTATTTTTATGCCACGCTTTATTTCCCTTCGGAGATAAGTGTGATAATGCATTTACAATGGCTAGTTATGTATGGCACT
ATTATGCCTTTATGGTTTTGTTTGCTATATAATCTGTTGTTGTTTCAAATCATGCTTTTTGGGTATTTCTTACTGCAG
ACAGCTTGGTACTTCTGTTTCGTAGTGTGATGGTACATTTGAAGAAATGGCTCTTACTACTTTTATGATTACAAAAGATTCTT
ATTGTAAGCTTAAGAAATCTTTGTCTGATGTTGCTTTAATAGATATTGAGTTTGTATAATAAATATAGTATTACAGC
GGTAAAATGGATAC TGCTGCATATAGGGAGGCTGCTTGTTCAGTTGGCTAAAGCAATGGATACATTTACCAATAATAA
TGGTAGTGATGTGCTTTACCAACCGCCTACTGCTTCCGTTTCAACTTCATTC TTGCAATCTGGTATTGTGAAAATGGTTA
ATCCTACTTCTAAGGTAGAACCATGTATTGTCAGTGTACCTATGGTAATATGACATTGAATGGTTTTATGGTTGGATGAT
AAGGTCTACTGTCCCAGACATGTGATATGTTCTGCTTCAGATATGACTTATCCAGATTATACAAATTTGTTGTGTAGAGT
AACATCAAGTGATTTTACTGTATTGTTTGATCGCTAAGCCTTACAGTGATGCTTATCAAATGCAGGGTTGTATGCTTG
TTCTTACAGTGACCCTGCAAAATCTCGTACGCCAAAATATACATTTGGTGTGGTTAAACCTGGTGAGACTTTTACTGTT
TTAGCTGCTTATAACGGCAAACCACAAGGAGCCTTTCATGTGACTATGCGTAGTAGTTATAACCATTAAGGGTTCCTTTTT
ATGCGGATCTTGTGGATCTGTTGGTTATGTAATAATGGGTGATTGTGTAAATTTGTGTATATGCATCAATTTGGAGCTTA
GTACTGTTGT CATACTGGTACTGATTTCAATGGGGATTTTTATGGTCCTTATAAGGATGCTCAGGTTGTCCAATTGCC
GTT CAGGATTATATACAATCTGTTAATTTTGTAGCATGGCTTTATGCTGCTATACTTAATAATTGTAAATGGTTTGTACA
AAGTGATAAGTGTTCGTGAAGATTTTAAATGTGTGGGCTTTGTCTAAATGGGTTTAGCCAAGTTAAGTCTGATCTTGTTA
TAGATGCTTTAGCTTCTATGACTGGTGTGTCTTTGGAAAACACTATTGGCTGCTATTAAGCGTCTTAAGAAATGGTTTTCAA
GGACGTCAGATTATGGGTAGTTGCTCCTTTGAGGATGAATTGACACCTAGCGATGTTTATCAACAACCTCGCTGGTATCAA
GTTACAATCAAAGCGTACTAGATTGGTTAAAGGCATTGTTTGTGGATTATGGCTTCTACATTTTTGTTTAGTTGTATAA
TTACAGCATTTGTGAAATGGACTATGTTTATGTATGTA ACTACTAATAATGCTTAGTATTACGTTTTGTGCAC TTTGTGTT

ATAAGTTTGGCCATGTTGTTGGTTAAACATAAGCATCTTTATTTGACTATGTATATAAATCCTGTGCTTTTTACACTGCT
 GTATAACAACACTATTTGGTTGTGTACAAGCAGACATTTAGAGGCTATGTTTATGCATGGCTATCATATTATGTTCCATCAG
 TTGAGTATACTTATACTGATGAAGTAATTTAAGGCATGTTATTGCTTATAGGAATGGTCTTTGTTACATTACGTAGCATT
 AACCATGATTTGTTCTCTTTTATAATGTTTGTGGTCGTGTGATTCTGTTGTCCTTTGTGGTACATGGGTTCTAACTT
 AGAGGAAGAAATTCCTCTTATGTTGGCTTCTCTTTTTGGTACTTACACATGGACAACAGCTTTATCTATGGCTGCAGCAA
 AGGTTATTGCTAAGTGGGTTGCTGTGAATGTTTGTATTTACAGATAACCTCAAATTAAGATAGTGCCTGTATGCTAT
 TTGTTTATAGGTTATATTATTAGCTGTTATTGGGGTTTGTTCCTTGATGAACAGTTTGTTTAGAATGCCTTTGGGTGT
 TTATAATTATAAAATTTACAGTACAGGAATTAAGATATATGAATGCTAAAGGATTGCGCCCTCCTAAGAAATAGTTTGAAG
 CCCTCATGCTTAATTTAAGCTTTTGGGTATTGGAGGTGTGCCAATTAATGAAGTATCTCAATTTCAATCAAATTTGACT
 GATGTTAAATGTGCTAATGTTGCTTTGCTTAATGCTTGCAACATTTGCATGTTGCTTCTAACTCTAAGTTGTGGCAATA
 TTGTAGCACTTTGCACAATGAAATACTTGCCACTTCTGATCTGGGTGTGCTTTTGAAAAGCTTGCTCAGTTGTTAATTG
 TTTTGTGCTAATCCAGCTGCTGTGGATAGCAAGTGCCCTGACTAGTATGAAGAAGTTTGCACGATTACGCAAAGGAC
 AACTACTGTTTTGCAGGCTTTACAGAGTGAATTTGTTAATATGGCTAGCTTCGTTGAATATGAAGTTGCTAAGAAAAATCT
 TGATGAAGCGTGTCTAGTGGTTCTGCTAATCGACAGCAGTTAAAACAGCTAGAGAAAGCCTGTAATATTGCTAAATCTG
 CTTATGAACGCGACCGTCTGTAGCAAGAAAGTTGGAGCGTATGGCAGATTTGGCTCTCACATAATATGTATAAAGAAGCT
 AGAATTAATGATAAGAAGAGTAAGGTTGTTTCTGCCCTTGCAAATATGCTTTTTAGTATGGTGCSTAAAGTTAGATAATCA
 AGCTCTGAATTCATAATTAGATAATGCTGTGAAGGGTTGTGTACCATTGAATGCAATCCCTTCATTGGCAGCAAATACTC
 TGACTATAAATTGTACCAGATAAAAGTGTATAAGATCAGGTAGTTGACAATGTCTATGTTACCTATGCGGGTAAATGTATGG
 CAGATTCAAACTATCCAAGATTCAGATGGTACAAAATAAGCAGTTGAATGAGATATCTGATGATTGTAACCTGCCACTAGT
 TATTATTGCAAATCGGCATAATGAGGTATCTGCTACCGTTTTTGCAAAATAATGAATTAATGCCTGCTAAGTTGAAAACCTC
 AGGTTGTTAATAGTGGTCCAGATCAGACTTGTAATACACCTACTCAATGTTACTATAATAATAGTTACAATGGGAAGATT
 GTTTATGCTATACTTAGTGATGTTGATGGTCTTAAGTATACAAAAATCTTAAAAGATGATGGCAATTTTGTGTTTTGGA
 GTTAGATCCTCCTTGTAATTTACTGTTCAAGATGTTAAAGGCTTAAAAATTAAGTACCTTTATTTTGTAAAAGGTTGTA
 ACACACTAGCAAGAGGCTGGGTTGTTGGTACAATTTCTTCTACAGTTAGATTGCAAGCTGGAACGCTACTGAGTATGCT
 TCCAACCTCATCTATATTATCTTTATGTGCGTTTTCTGTAGATCCTAAGAAAACGTATTTAGATTTTATACAACAGGGAGG
 AACACCTATTGCCAATTTGTTTAAAATGTTGTGTGACCATGCTGGTACCGGTATGGCCATTACTGTTAAACCCGATGCTA
 CCACTAGTCAGGATTCATATGGTGGTGCCTCTGTTTGTATATATTGCCGCGCACGAGTTGAACACCCAGATGTTGATGGG
 TTGTGCAAAATACGCGGCAAGTTTGTACAAGTGCTGTAGGTATAAAAGATCCTGTGCTTTATGTTTGTGACACATGATGT
 TTGTCAAGTTTGTGGATTTTGGCGGGATGGAAGCTGTTTATGTTGTTAGCACTGACACTACTGTTTCAAGTCAAAAAGATACTA
 ATTTTTTAAACGGGTTTCGGGTACGAGTGTAGATGCCCGTCTCGTACCCTGTGCCAGTGGTTTATCTACTGATGTACAAT
 TAAGGGCATTGATATTTGCAAATGCTAGTGTGCTGGCATTGGTTTACATTTAAAAGTTAATGCTGCCGTTTTTACGCGT
 GTTGTATGAGAACGGTGATAAAATAGATCAGTCTTTGTTGTTAAGAGGACAGATCTGACTATATATAATAGAGAGATGGA
 ATGCTATGAGCGTGTAAAAGATTGTAAGTTTGTGGCTGAACACGATTTCTTTACATTTGATGTAGAAGGTAGTCGTGTGC

CACACATTGTACGCAAGGATTTAACAAAGTATACTATGTTGGATCTTTGCTATGCATTGCGACATTTTGTATCGCAATGAT
 TGCATGCTGCTTTGTGACATTCTCTCTATATATGCTGGTGTGAACAATCCTACTTTACTAAGAAGGATTGGTATGATTT
 TGTGAAAATCCTGATATTATTAATGTTTATAAAAAGCTAGGACCTATTTTTAATAGAGCCCTAGTTAGCGCTACTGAGT
 TTGCAGACAAATTGGTGGAGGTAGGCTTAGTAGGCATTTTAACTTTGATAACCAAGATTTAAATGGTAAATGGTATGAT
 TTTGGTACTATGTTATTGTCAGCCCCAGGGTGTGGTGTGCTATAGCAGACTCTTATTATTCTTATATGATGCCTATGCT
 GACCATGTGTCATGCATTGGATTGTGAATTGTATGTAATAATGCTTATAGACTATTTGATCTTGTACAGTATGATTTTA
 CTGATTACAAGCTCGAATTTGTTAATAAGTATTTAAGCACTGGAGTATGCCATACCATCCTAACACGGTTGATTGTCAG
 GATGATCGGTGTATCATAACATTGTGCTAATTTTAACTACTTTTTAGTATGGTTTTACCTAATACATGTTTTGGGCCCTCT
 TGTAG3CAAATTTTTGTGGATGGTGTGCCTTTTGTGTTTCAATTGGCTACCATTATAAAGAAGCTGGTATTGTGATGA
 ACATGGATGTGGATACACATCGTTATCGCTTGTCTTTAAAAGACTTGCCTTTATATGCTGCTGATCCAGCTTTGCATGTA
 GCTTCTGCTAGTGCATTGTATGATTTACGCACTTGTGTTTTAGTGTGCGGCTATAACAAGCGGTGTAATAATTTCAAAC
 AGTTAAACCTGGTAATTTAATCAGGATTTTTATGATTTTATTTAAGTAAGGGCTGCTTAAAGAGGGTAGTTCAGTTG
 ATCTGAAGCACTTTTCTTTACGCAAGGATGGTAATGCTGCTATTACTGATTATAATTATTATAAGTACAATTTGCCACC
 ATGGTGGACATTAAGCAGTTGTGTTTTGTTTTGGAAGTTGTTTATAAGTATTTTGAGATTTATGATGGTGGGTGTATACC
 GGCATCACAAGTCATTGTTAATAATTATGATAAGAGTGTGCGCTATCCATTTAATAAATTTGGAAAAGCCAGGCTCTATT
 ATGAAGCATTATCATTGAGGAGCAGGATGAAATTTACGCCATACTAAGCGCAATGTCTGCCAACACTTACTCAAATG
 AATTTGAAATATGCTATTAGTGCTAAGAATAGAGCCCGCACTGTTGCTGGTGTTCCTACTTAGTACTATGACTGGCAG
 AATGTTTCATCAAAAATGTTTAAAAGTATAGCAGCTACACGTGGTGTCCCTGTTGTTATAGGCACCACTAAGTTTTATG
 GCGGCTGGGATGATATGTTACGTCGCCTTATTAAGATGTTGATAATCCTGTACTTATGGGTTGGGATTATCCTAAGTGT
 GATCGTGCTATGCCAAACATACTACGTATTGTTAGTAGTCTGGTCTTGGCCCGAAAACATGAGGCATGTTGTTTCGCAAAG
 CGATAGGTTTTATCGACTTGCGAATGAATGCGCACAGTTCTGAGTGAATGTTATGTGTGGTGGCTGTTATTATGTTA
 AGCCTGSTGGCACTAGTAGTGGTATGCAACTACTGCTTTTGCTAATTCAGTTTTTAAACATATGTCAAGCTGTTTCAGCC
 AATGTATGTGCTTTAATGTCATGCAATGGTAATAAGATTGAAGATTTGAGTATACGTGCTCTTCAGAAGCGCTTATACTC
 ACATGTGTATAGAAGTGATATGGTTGATTCAACCTTTGTACAGAATAATTATGAATTTTTAAATAAGCATTTTAGTATGA
 TGATTTTGAGTGTATGATGGCGTTGTGTGTTATAATCTGATTATGCGTCCAAAGGGTATATTGCTAATAAAGTGCCTTT
 CAACAGGTATTGTATTATCAAAAATAACGTTTTTATGTCAGAATCCAAATGTTGGGTTGAAAATGACATAAACAATGGACC
 TCATGAATTTTGTTCACAACATACAATGCTTGTAAGATGGATGGGGACGATGTCTATCTCCATATCCTGATCCTAGTC
 GTATATTAGGAGCTGGATGTTTTGTAGATGATTTGTAAAGACTGATAGTGTCTTTTAAATAGAACGATTTGTAAGTCTT
 GCAATAGATGCTTATCCACTTGTGTACCACGAAAATGAAGAATACCAAAGGTTTTTCGTGTTTATTTGGAGTATATAAA
 GAAGTTGACAAATGACCTGGGTAATCAGATCTTGGATAGCTACAGTGTATTTTAAGTACTTGTGATGGACAAAAGITTA
 CTGATGAGTCTTTTTACAAGAACATGTATTTAAGAAGTGCAGTTATGCAGAGTGTGGAGCTTGCCTGGTCTGCTCTTCC
 CAAACATCATTACGTTGTGGCAGTTGCATCAGAAAGCCTCTTCTTTGCTGCAAGTGTGTTACGATCATGTTATGGCAAC
 TGATCATAAATATGTTTTGAGTGTTCACCATATGTGTGTAACGCACCAGGATGTGATGTAATGATGTTACCAAATTTGT

ATCTAGGTGGTATGTCATATTATTGTGAAGATCATAAGCCACAATATTCGTTTAAAGTTGGTAATGAATGGTATGGTTTTT
 GGTCTATATAAAACAATCTTGTACAGGATCTCCGTACATAGATGATTTTAAATCGTATAGCTAGTTGTAAATGGACTGATGT
 TGATGATTACATACTGGCTAATGAATGTACAGAGCGCTTGAAATTGTTTGCAGAAACGCAAAGGCGACTGAGGAAG
 CCTTAAAGCAGAGTTATGCATCAGCAACAATACAAGAGATTGTTAGTGAGCGGAATTGATCCTCTCTTGGGAGATTGGA
 AAAGTGAAGCCACCACCTTAATAAAAAATTATGTTTTTACTGGCTACCATTTTACTAAAAATGGCAAGACAGTTTTAGGTGA
 GTATGTTTTTGGATAAGAGTGAGTTGACTAATGGTGTGATTATCGCGCCACAACCCTTATAAGCTATCTGTAGGAGATG
 TTTTTGTTTTAACCCTCATTACAGTAGCTAATTTAAGTGCTCCTACGCTTGTGCCGAGGAGAATTATAGTAGTATTAGA
 TTTGCTAGTGTTTATAGTGTGCTTGAGACATTTCAGAACAATGTTGTGAACATCAACACATTGGTATGAAACGTTATTG
 CACCGT3CAAGGACCTCCTGGTACAGGAAAGTCACATCTTGCTATTGGTCTTGCTGTATATTATTGTACAGCACGTGTAG
 TATACTGCGGCCAGCCATGCAGCTGTTGACGCATTGTGTGAAAAAGCATACAAATTTTTGAATATAAATGATTGCACT
 CGTATTGTTCCGCAAGGTGAGGGTGGAGTGCATGATAAGTTTTAAATTAATGACACCCTCGTAAGTATGTGTTTAC
 TACTATAAATGCATTACCTGAGATGGTGACTGATATTGTGTTGTAGATGAAGTTAGTATGCTTACCAATTATGAGCTTT
 CTGTTATTAATGCTCGTATTCGCGCTAAGCAATTATGTTTATATTGGTGATCCGCTCAATTGCCAGCACCACGTGTGTTA
 TTGAGCAAGGGTACACTTGAACCTAAATATTTTAACTGTTACTAAGCTTATGTGTTGCTTAGGGCCAGACATTTTTCT
 TGGTACATGTTATAGATGTCCCTAAGGAAATCGTTGATACAGTGTCTGCCTTGGTTTATGAAAATAAGCTTAAGGCTAAGA
 ATGAAAGTAGTTTATTGTGTTTTAAGGTCTATTATAAAGGCGTTACAACACATGAAAGTTCTAGTGTGTAATATGCAG
 CAGATTTATTTGATTAATAAGTTTTTGAAGGTTAACCTTTGTGGCATAAAGCCGTTTTTATTAGCCCATATAATAGTCA
 GAACCTTGCAGCTAAGCGGTTTTGGGTTTGCAAACCCAAACCGTGGATTCTGCGCAAGGTTCTGAATATGATTATGTTA
 TATATTCACAGACTGCAGAAACAGCGCATTCGTAAATGTTAATCGCTTCAATGTTGCTATTACTCGAGCCAAGAAAGGT
 ATTCCTTGCCTTATGAGTAATATGCAGTTGTTTGAAGCATTACAGTTTACTACATTTGACCGTAGATAAAGTGCCACAGGC
 CGTTGAAACGAGAGTTCAATGTAGTACCAATTTATTTAAAGATTGTAGCAAGAGTTATAGTGGTTACCACCCAGCTCATG
 CTCCTTCATTTTTGGCAGTAGATGACAAATATAAGGCAACTGGCGATTTAGCCGTGTGTCTTGGTATTGGAGATTCTGCT
 GTTACATATTCAAGATTAATATCACTCATGGGTTTTAACTGGATGTTACCCTTGATGGGTATTGTAAGCTTTTTATAAC
 TAAAGAAGAAGCTGTTAAACGCGTGCCTGCTTGGGTTGGCTTTGATGCTGAAGGTGCTCATGCCACGCGTGATAGCATTG
 GGACAAATTTCCACTTCAATTAGGGTTTTCCACAGGAATTGATTTTGTGTTGGAAAGCCACTGGTTTTGTTGCTGATAGA
 GATGGTTACAGCTTTAAAAAGGCTGTGGCTAAAGCTCCTCCTGGTGAACAATTTAAGCATCTCATCCCTTTGATGACGAG
 AGGTCAGCGCTGGGATGTTGTTAGACCTAGAATAGTACAAATGTTTGCAGATCATTTAATTGATCTGTCTGATTGTGTTG
 TGCTAGTTACATGGGCAGCCAACTTTGAGCTCACTTGTCTCCGCTACTTTGCAAAAGTAGGTCGTGAGATCTCTTGTAA
 GTGTGCACTAAACGTGCCACAGCTTACAATTCAGAACTGGTACTATGGTTGTTGGCGCCATAGTGTACATGTGATTA
 CTGTATAATCCACTTATTTGTTGATATTCAACAGTGGGGATATATTGGTCTTTATCAAGTAATCATGATTTATATTGTA
 GTGTCCATAAAGGAGCACATGTTGCCCTCCTCTGATGCTATAATGACACGGTGTTTGGCCGTTTATGATTGTTTTTGAAT
 AATATTAATTGGAATGTGGAGTATCCCATCATTTCAAATGAGTTAAGTATTAATACCTCTTGTAGGGTCTTGCAGCGTGT
 TATGCTTAAAGCTGCCATGCTCTGCAACAGATATACTTTGTGTTATGATATTGGCAATCCAAAAGCGATTGCCGTGTGCA

ES 2 788 393 T3

AAGATTTTGATTTTAAGTTCTATGATGCCCAACCAATTGTTAAGTCTGTCAAGACTCTTTTGTATTTTTTTGAGGCACAT
AAGGACTCTTTTAAAGATGGTTTGTGTATGTTTTGGAACGTAAATGTGGATAAGTATCCACCGAATGCAGTTGTATGTAG
ATTTGACACGAGAGTGTGAATAATTTAAATCTTCTGGCTGTAATGGAGGTAGTTTGTATGTTAACAAACATGCATTCC
ACACTAAACCCTTTTCTAGGGCAGCCTTTGAGCATTGAAGCCTATGCCATTTTTCTATTATTAGATACGCCCTTGCGTG
TATATGGATGGCATGGATGCTAAGCAGGTTGATTATGTACCTTTGAAATCCGCCACTTGCATCACAAGATGCAATTTAGG
TGGTGCAGTTTGTAAAAACATGCTGAAGAGTATCGTGAGTACCTAGAGTCTTACAATACAGCTACTACAGCAGGTTTTA
CTTTTTGGGTCTATAAGACATTTGATTTTTATAATTTGTGGAATACGTTCCACCAAGCTACAAAGCTTGGAGAAATGTTGTA
TATAATTTAGTCAAGACTGGTCATTATACAGGACAGGCTGGTGAATGCCTTGTGCCATTATAAATGATAAAGTTGTGGC
TAAGATCGATAAGGAGGATGTTGTCATTTTTATTAATAATACAACATACTCTACTAATGTGGCTGTTGAATTTATTTGCCA
AGCGCAGTATTCGACACCATCCAGAGCTTAAGCTCTTTAGAAATTTGAATATAGACGTGTGCTGGAAGCACGTCAATTTGG
GATTATGCTAGAGAAAGTATATTTTTGCAGTAATACCTATGGTGTCTGCATGTATACAGATTTAAAGTTCAATTGATAAATT
GAATGTCCTTTTTGATGGTCTGATAATGGTGCCTTTGAAGCTTTTTAAACGCTCTAATAATGGCGTTTACATTTCCACGA
CAAAGTTAAGAGTCTTTGATGATAAGAGGTCACCGCGTGTGAATTTAAATGGCGTAGTGGTGGACAAGGTTGGAGAC
ACAGATTGTGTGTTTTATTTTGTGTGCGTAAAGAGGTCAGGATGTCATCTTCAGCCAATTCGACAGCCTGAGAGTCAG
CTCTAACCAGAGCCACAAGGTAATCTGGGGAGTAATGAACCCGGTAAATGTCGGTGGTAATGATGCTCTGGCAACCTCCA
CTATCTTTACACAAAGCCGTGTTATTAGCTCTTTTACATGTCGTAATGATAATGGAAAAAGATTTTATAGCTTTAGATCAA
GATGTGTTTTATTCAGAAGTATGGTTTGGAGGACTATGCCTTTGAACACATTTGTTTATGGTAATTTCAACCAGAAGATTAT
TGGTGGTTTTGCATTTGTTAATAGGCTTGTACCGAAGACAGCAAACCTCCAATTTGGTTATTCAGGAGTTTGTTCATACG
ACTCCAGCATAACACTCTTATTTTATCACTGATGAGAAGAGTGGTGGTAGTAAGAGTGTTTGCACGTATATAGATATTTTG
TTGGATGATTTTGTGGCTCTTTGTCAAGTCACTTAATCTTAAGTGTGTGAGTAAGGTTGTTAATGTTAATGTTGATTTTAA
AGATTTTCAGTTTATGCTTTGGTGTAAACGATGAGAAAGTATGACTTTCTATCCTCGTTTGAAGCTGCATCTGACTGGA
AGCCTGGTTATTCATGCCTGTATTATATAAGTATTTGAATTTCCCAATGGAAAAGAGTTAGTCTCTGGAATTAATGGGAAG
CCAGTTACTTTGCCTACAGGCTGTATGATGAATGTTGCTAAGTATACTCAGTTATGTCAATATCTGAATACTACAACATT
AGCTGTACCTGTTAATATGCGAGTTTTGCATTTAGGTGCAGGTTTCAAAAAAGGAGTAGCACCAGGTTCTGCAGTTCTTA
GGCAGTGGTTGCCTGCTGGTACTATTCTTTGTAGATAATGATTTTATACCCATTTGTGAGTGACAGTGTGCTACATATTTT
GGGGATTGTATAACCTTACCCTTTGATTGTCAATGGGATTTGATAATCTCTGATATGTATGACCCTATTACTAAGAACAT
AGGGGAGTACAATGTAAGTAAAGATGGTTTCTTTACATACATTTGTCAATGATTCGCGACAAGTTAGCTCTGGGTGGCA
GTGTTGCTATAAAAATAACAGAGTTTTCTTTGGAATGCAGAATTATATAAGTTAATGGGGTATTTTGCATTTTGACGGTT
TTCTGCACAAATGCAAAATGCTTCTTCTAGTGAAGGTTTTTAATTGGCATAAATTTATTTGGGTAAGCCCAAGGTTGAGAT
AGATGGAAATGTTATGCATGCCAATTATTTGTTTTGGAGAAATTCACAGTTTGGAACGGGGGTGCTTATAGCCTGTTTTG
ATATGGCTAAATTTCCCGCTTAAGTTGGCTGGTACTGCCGTAATAAATTTAAGAGCAGACCAGATTAATGATATGGTTTTAT
TCCCTTCTTGAAGGGTAAACTACTTGTAGAGATACAAATAAAGAAGTTTTTGTGGTGACAGTATGGTTAATGTAAT
CTAA

poliproteína Orflab (7094 aminoácidos) SEQ ID NO: 12

MSKINKYGLELHWAPEFPWMFEDAEEKLDNPSSSEVDIVCSTTAQKLETGGICPENHVMVDCRLLKQECCVQSSLIREI
VMNTRPYDLEVLQDALQSCEAVLVTPLGMSLEACYVRGCNPNGWMTGLFRRRSVCNTGRCAVNKHVAYQLYMIDPAGV
CFGAGQFVGVWIPLAFMPVQSRKFIVPRVMYLRKCGEKGAYNKDHRGGFEHVYNFKVEDAYDLVHDEPKGKFSKKAYAL
IRGYRQVGPLLYVDQYGCXYTGGLADGLEAYADKTLQEMKALFPIWSQELPFDVTVAVHVVDRPRYVMRLQSASTIRVA
YVANPTEDLCDGSVVIKEPVHVYADDSIILRQHNLVDIMSCFYMEADAVVNAFYGVDLKDCGFVMQFGYIDCEQDLCDFK
GWVPGNMIDGFACTTCGHVYETGDLLAQSSGVLVNPVHLTKSAAGYGGFGCKDSFTLYGQTVVYFGGCYVWSPARNIWI
PILKSSVKSXDGLVYTGCVGCKAIVKETNLICKALYLDYVQHKCGNLHQRELLGVSDVWHKQLLLNLRGVYKPLLENIDYF
NMRRAKFSLETFTVCADGFMPFLDDLVPRAYLAVSQAFCDYAGKICHAVVSKSKELLDVSLDSLGAAIHYLNSKIVD
LAQHFSDFGTSFVSKIVHFFKTFTTSTALAFWVLFHVLHGAYIVVESDIYFVKNI PRYASAVAQAFRSVAKVVLDSLVR
TFIDGLSCFKIGRRRCLSGSKIYEVERGLLHSSQLPLDVYDLTMPVQVQKTKQKPIYKLGSGSDFSLADSVVEVVTSL
TPCGYSEPPKVADKICIVDNVYMAKAGDKYYPVVVDGHVGLLDQAWRVPAGRRVTFKEQPTVNEIASTPKTIKVFYELD
KDFNTILNTACGVFEVDDTVMEEFYAVVIDAIEEKLSPCKELEGVGAKVS AFLQKLEDNSLFLFDEAGEEVLAPKLYCA
FTAPEDDDFLEESGVEEDDVEGEETDLTVTSAGEPCVASEQEESSEILEDLDDGFCVETS SDSQVEEDVQMSDFVDLESV
IQDYENVCFEFYTTEPEFVKVLDLYVPAKTRNNCWLRVSLAVMQXLPKQFKDKNLQDLWVLYKQYYSQLEFVDTLVNKI PA
NIVVPQGGYVADFAYWFLTLCDWQCVAYWKC LKCDLALKLKLGLDAMFFYGDVVSHVCKCGESMVLIDVDVPFTAHFALKD
KLFCAFITKRSVYKAACVVAVNDSHSMVVDGKQIDHDCITSITSDKFDI IGHGMSFSMTTFEIAQLYGCITPNVCFV
KGDIIKVS KRVAEVVNPANGHMAHGGVAKA IAVAAGQQFVKETTDMVSKGVCATGDCYVSTGGKLCRTVLNVVGPD
ARTQKQSYALLERVYKHLNKYDCVVTTLI SAGIFSVPSDVSLTYLLGTAKKQVVLVSNQEDFDLISKQITAVEGTKK
LAERLSFNVGRSIVYETDANKLILSNDVAFVSTFNVLQDVLSLRHDIALDDARTFVQSNVDVVP EGWRVNVNKFYQINGV
RTVKYFECPPGIDICSQDKVFGYVQQGSFNKATVAQIKALFLDKVDILLTVDGVNFTNRFVVPVGESEFGKSLGNVFCDGVN
VTKHKCDINYKGVFFQFDNLSSEDLKAVRSSFNFQKELLAYNMLVNC SKWQVVFNGKYFTFKQANNFCVNVVSCMLL
QSLNLKFKIVQWQEAWLEFRSGRPARFVSLVLAKGGFKFGDPADSRDFLRVVFVQVLDL TGAICDFEIAACKCGVKQEORTG
VDAMMHFGTSLREDLEIGYTVDCSCGKLIHCVRFVDPFLICSNTPASVKLPGVGSANIFKGDVGHYVHVKCEQSYQL
YDASNVKVTDVDTGNLSDCLYLKLNKQTFKSVLTTYLDDVKKIEYKPDLSQYYCDGGKYITQRI IKAQFKTFEKVDGVY
TNEFLIGHTVCDILNAKLGFDSSKEFVEYKVEWPTATGDVVLATDDL VVKRYERGCI TFGKPVWLSHEQASINSLTYF
NRPLLVDENKFDVLKVDVDDGGDISESDAKEPKEINI IKLSGVKKPFKVEDSVIVNDDTSEIKYVKSLSIVDVYDMWLT
GCRCVVRTANALSRAVNVPTIRKFIKFGMTLVSIPIDLNLREIKPVFNVVKAVRNKISACFNFIKWLFLVLLFGWIKISA
DNKVIYTTTEVASKLTCKLVALAFKNAFLTFKWSVARGACI IATI FLLWFNFIYANVIFSDFYLPKIGFLPTFVKGIAQW
IKNTFSLVTICDLYSIQDVGFKNQYCNCSIACQFCLAGFDMLDNYKAI DVVQYEADRRAFVDYTGVLKIVIELIVSYALY
TAWFYPLFALISIQILTTWLPELFMLSTLHWSVRLVLSLANMLPAHVFMRFYII IASFIKLFLFRHVAYGCSKSGCLFC
YKRNRSLRVKCSITIVGGMIRYDVMMANGGTGFCSEKQWNCIDCDSYKPGNTFITVEAALDLSKELKRPIQPTDVAYHTVT

DVKQVGCYMRLFYDRDGQRTYDDVNASLFVDYSNLLHSHKSVKSVPNMHVVVVENDADKANFLNAAVFYAQSLEFRPILMVDK
 NLITANTGTSVTETMFVYVDTFLSMFDVDDKSLNALIATAHSSIKQGTQICKVLDTFLSCARKSCSIDSDVDTKCLAD
 SVMSAVSAGLELTDESCNVLPTYLKGDNIVAADLGLVIQNSAKHVQGNVAKIAGVSCIWSVDAFNQLSSDFQHKLKAC
 CKTSLKLLKLTYNKQMANVSVLTTPEFLKGGAVFSYFVYVCFVLSLVCFLGLWCLMPTYTVHKSDFQLPVYASYKVLDNV
 IRDVSVEDVCFANKFEQFDQWYESTFGLSYYSNSMACPIVAVVDQDFGSTVFNVPKVLRYGYHVLHFI THALSADGVQ
 CYTPHSQISYSNFYASGCVLSSACTMFAMADGSPQPYCYTDGLMQNASLYSSLVPHVRYNLANAKGFIRFPEVLRGLVR
 IVRTRMSYCRVGLCEEAEDEGICFNFNWSVLLNNDYRSLPGTFCGRDVFLLIYQLFKGLAQPVDFLALTASSIAGAIIA
 VIVVLVFFYYLIKLRKRAFGDYTSIVFVNVIVWCNFMMLFVVFQVYPTLSCVYAIICYFYATLYFPSEISVIMHLQWLVMYGT
 IMPLWFCLLYISVVVSNHAFVWFSYCRQLGTSVRSDDGTFEEMALTTFMITKDSYCKLKNLSLSDVAFNRYLSLYNKYRYS
 GKMDTAAYREAACSQ LAKAMDTFTNNNGSDVLYQPPTASVSTSFQLQSGIVKMNPTSKVEPCIVSVTYGNMTLNGLWLD
 KVYCPRHVICSASDMTYPDYTNLLCRVTSSDFTVLFDRLSLTVMSYQMQGMLVLTVTLQNSRTPKYTFGVVKPGETFTV
 LAAYNGKPQGAHVMTMRSSYTIKGSFLCGSCGSGVYVIMGDCVKFVYMHQLELSTGCHTGTDFNGDFYGPYKDAQVVQLP
 VQDYIQSVNFVAWLYAAI LNNCNWFVQSDKCSVEDFNWALSNGFSQVKS DLVIDALASMTGVSLETLAAIKRLKNGFQ
 GRQIMGSCSFEDELTPSDVYQQLAGIKLQSKRTRLVKGI VCVIMASTFLFSCIIITAFVKWTMFMVYTTNMLSITFCALCV
 ISLAMLLVKHKLHLYLTYIIPVLEFLLYNNYLVVYKQTFRGYVYAWLSYVPSVEYTYTDEVIYGMLLLIGMVFTLRSI
 NHDLSFIMFVGRVISVVS LWYMGSNLEEEI LLMLASLFGTYTWTALSMAAAKVIKQWAVNVLYFTDIPQIKIVLVCI
 LEFIGYIISCIWGLFSLMNSLFRMPLGVYNYKISVQELRYMNANGLRPPKNSFEALMLNFKLLGIGGVPIIEVVSQFQSKLT
 DVKCANVLLNCLQHLHVASNSKLVQYCSLTHNEILATS DLGVAFEKLAQLLIVLFANPAAVDSKCLTSIEEVCDDYAKD
 NTVLQALQSEFVNMAFVEYEVAKKNLDEACSSGSANRQQLKQLEKACNIAKSAYERDRAVARKLERMADLALTNMYKEA
 RINDKKSUVSALQTMFLSMVRKLDNQLNSILDNAVKGCVPLNAIPSLAANTLTIIVPKSVYDQVVDNVVYTYAGNVW
 QIQTIQSDSGTNKQLNEISDDCNWPLVIANRHNVEVSATVLQNNELMPAKLKTQVNVNSGPDQTCNTPQCYYNNSYNGKI
 VYAILSDVDGLKYTKILKDDGNFVVLELDPCKFTVQDVKGLKIKYLYFVKGCNTLARGWVVGTISSVTRLQAGTATEYA
 SNSSITLSICAFSVDPKKTYLDFIQGGTPIANCVKMLCDHAGTGMAITVKP DATTSQDSYGGASVCIYCRARVEHPDVDG
 LCKLRGKFVQVPVGIKDPVSYVLT HDVCQVCGFWRD GSCSCVSTDTTVQSKDTNLFNRVRGTSVDARLVPCASGLSTDVQ
 LRAFDICNASVAGIGLHLKVNC CRFQRVDENGDKLDQFFVVKRTDLTIYNREMECYERVKDKCFVAEHDFTFDVEGSRV
 PHIVRKDLTKYTM LDCYALRHFD RND CMLLCDILSIYAGCEQSYFTKKDWDYDFVENPDIINVKKLGPIFNRALVSATE
 FADKLVEVGLVGILTLDNQLNGKWDYFGDYVIAAPGCGVAIADSYSYMMPLTMCHALDCELYVNNAYRLFDLVQYDF
 TDYKLELFNKYFKHWSMPYHPNTVDCQDDRCIHCANFNILFSMVLNPTCFGLVVRQIFVDGVPFVVSIGYHYKELGIVM
 NMDVDTHRYRLSKDLLLLYAADPALHVASASALYDLRTCCFSVAAITSGVKFQTVKPGNFNQDFYDFILSKGLLKEGSSV
 DLKHFFFTQDGNAAITDYNYKYNLPTMVDIKQLLFFVLEVYKYFEIYDGGCIPASQVIVNNDKSAGYPFNKFGKARLY
 YEALSFEQDEIYAYTKRNVLP TLTQMNLKYAISAKNRARTVAGVSI LSTMTGRMFHQKCLKSIAATRGPVVGITTKFY
 GGWDDMLRRLIKVDNPNVLMGWDPKCDRAMPNILRIVSSLV LARKHEACCQSDFRYRLANECAQVLSEIVMCGGCYYV
 KPGGTSSGDATTA FANSVFNICQAVSANVCALMSCNGKIEDLSIRALQKRLYSHVYRSDMVDSFTVTEYEFLNKHFSM

MILSDDGVVCYNSDYASKGYIANISAFQQVLLYYQNNVFMSESKCWVENDINNGPHEFCSQHTMLVKMDGDDVYLPYPDPS
 RILGAGCFVDDLLKTDSVLLIERFVSLAIDAYPLVYHENEYQKQVFRVYLEYIKKLYNDLGNQILDSYSVILSTCDGQKF
 TDESFYKNMYLRSVAVMQSVGACVVCSSQTSLRGCSIRKPLLCCKCYDHVMATDHKYVLSVSPYVCNAPGCDVNDVTKL
 YLGGMSYYCEDHKPQYSFKLVMNGMVFLYKQSCSTGSPYIDDFNRIASCKWTDVDDYILANECTERLKLFAAETQKATEE
 AFKQSYASATIQEIVSERELILSWEIGKVKPPLNKNYVFTGYHFTKNGKTVLGEYVFDKSELNNGVYRATTTTYKLSVGD
 VFVLTSHSVANLSAPTLVPQENYSSIRFASVYSVLETFQNNVVNYQHIGMKRYCTVQGGPGTGKSHLAIGLAVYYCTARV
 VYTAASHAAVDALCEKAYKFLNINDCTRIVPAKVRVECYDKFKINDTTRKYVFTTINALPEMVTDIVVDEVSMLTNYEL
 SVINARIRAKHYVYIGDPAQLPAPRVLLSKGTEPKYFNTVTKLMCCLGPDIFLGTCYRCPKEIVDTSALVYENKLLKAK
 NESSSLCFKVYKGVTTHESSSAVNMQOIYLINKFLKVNPLWHKAVFISPYNSQNFAAKRVLGLQTQTVDSAQGSSEYDYV
 IYSQTAETAHSVNVNRFNVAITRAKKGILCVMSNMQLFEALQFTTLTVDKVPQAVETRVQCSTNLFKDCSKSYSGYHPAH
 APSFLAVDDKYKATGDLAVCLGIGDSAVTYSRLISLMGFKLDVTLDGCKLFTITKEEAVKRVRVAVWGFDAEGAHATRDSI
 GTNFPLQLGFSTGIDFVVEATGLFADRDGYSFKKAVAKAPPGEQFKHLIPLMTRGQRWDVVRPRIVQMFADHLIDLSDCV
 VLVTWAANFELTCLRYFAKVGREISCNVCTKRATAYNSRTGYYGCWRHSVTCDYLYNPLIVDIQQWGYIGSLSNHDLYC
 SVHKGAHVASSDAIMTRCLAVYDCFCNNINWNVEYPIISNELSINTSCRVLQVRMLKAAMLCNRYTLCYDIGNPKAIACV
 KDFDFKFYDAQPIVKSVKTLLEYFFEAHKDSFKDGLCMFWNCNVDKYPPNAVVCREFDTRVLNLLNLPGCNGGSLYVNHAF
 HTKPFSSRAAFEHLKMPFFYSDTPCVYMDGMDAKQVDYVPLKSATCITRCNLGGAVCLKHAEEYREYLESYNTATTAGF
 TFWVYKTFDFYNLWNTFTKLQSLENVVYNLVTGHYTGQAGEMPCAIINDKVVAKIDKEDVVI FINNTTYPTNVAVELFA
 KRSIRHHPKELKFRNLNIDVCWKHVIWDYARESIFCSNTYGVCMYTDLKFIDKLNVLFDGRDNGALEAFKRSNNGVYIST
 TKVKLSLSMIRGPPRAELNGVVVDKVGDTDCVFYFAVRKEGQDVIFSQFDSLRSVSNQSPOGNLGSNEPGNVGGNDALATS
 TIFTQSRVISSFTCRTDMEKDFIALDQDVFIQKYGLEDYAFEHIVYGNFNQKIIIGLHLLIGLYRRQQTSNLVIQEFVSY
 DSSIHSYFITDEKSGGSKSVCTVIDILLDDFVALVKS LNLNCVSKVVNVNDFKDFQFMLWCNDEKVMFTYPRLQAASDW
 KPGYSMPVLYKYLNSPMEVSLWNYGKPVTLPTGCMNVAKYTQLCQYLNTTTLAVPVNMRVLHLGAGSEKGVAPGSVAVL
 RQWLPAGTILVDNDLYPFVSDSVATYFGDCITLPDFCQWDLIISDMYDPIITKNI GEYNVSKDGGFFTYICHMIRDKLALGG
 SVAIKITEFSWNAELYKLMGYFAFWTVFCTNANASSEGFLIGINYLKPKVEIDGNVMHANYLFWRNSTVWNGGAYSLEF
 DMAKFPLKLAGTAVINLRADQINDMVYSLLEKGLLVRDTNKEVFVGDMSMVNVI

gen de 32 kDa (837 nucleótidos): SEQ ID NO: 13

ATGGCAGTTGCTTATGCAACAAGCCTAATCACTTTATTAATTTTCCACTTACCCAGTTTGGGGTTTTGTGTAAATTA
 TAAAGGTTTACAATTTCAACTTCTCGATGAAGGAGTGATTGTAAAATACAAACAGCGCCGCACATTAGTCTTGTATGC
 TGGATATTACAGCTGAAGACTATAGAAGTGTGATGTTGCTATTCAAGAAGTTATTGATGACATGCATTGGGGTGAGGGC
 TTTACAGATTAAATTTGATAACCCCATATCCTAGGAAGATGCATAGTTTATAGATGTTAAAGGTGTAGAAGAATTGCATGA
 TGATTTAGTTAATTACATTCGTGATAAAGGTTGTGTTGCTGACCAATCCAGGAAATGGATTGGACATTGCACCATAGCCC
 AACTCACGGATGCTGCACTTTCCATTAAGGAAAATGTTGATTTTATAAACAGCATGCAATTCAATTATAAAATCACTATC
 AACCCTCATCACC GGCTAGACTTGAAATAGTTAAGCTTGGTGCTGAAAAGAAAGATGGTTTTATGAAACCATAGTTAG
 CCACTGGATGGGAATTCGTTTTGAATATAATCCACCCACTGATAAGCTAGCTATGATTATGGGTTATTGTTGTTTAGAAG
 TGGTGCGTAAAGAGCTAGAAGAAGGTGATCTTCCCGAGAATGATGATGATGCTTGGTTAAGCTATCGTACCATTATGAA
 AACAAATCTTGGTTCTTTCGACATGTCTACAGGAAAAGTTCTTATTTCCGTAAGTCTTGTCAAATTTAGATTGTAATTG
 TTTGGGGTTTTATGAATCTCCAGTTGAAGAAGACTAA

5

proteína de 32 kDa (278 aminoácidos) SEQ ID NO: 14

MAVAYANKPNHFINFPLTQFEGFVLNYKGLQFQLLDEGVDCIKIQTAPHISLVMLDIQPEDYRSVDVAIQEVIDDMHWGEG
 FQIKFDNPHILGRCLVLDVKGVEELHDDL VNYIRDKGCVADQSRKWIGHCTIAQLTDAALS IKENVDFINSMQFNKITI
 NPSSPARLEIVKLGAEKKDGFYETIVSHWMGIRFEYNPPTDKLAMIMGYCCLEVVVRKELEEGDLPENDDDAWFKLSYHYE
 NNSWFFRHVYRKSSYFRKSCQNLDNCNCLGFYESPVEED

5 **gen precursor de la Hemaglutinina-esterasa (HE: 1275 nucleótidos) SEQ ID NO: 3 sin secuencia de señalización; SEQ ID NO: 23 con la secuencia de señalización; la secuencia de señalización está en negrita:**

**ATGTTTTTGGCTTCTTAGATTTGTTCTAGTTAGCTGCATAATTGGTAGCCTAGGTTTTGATAACCCTCCTACCAATGTTGT
 TTCGCATTTAAATGGAGATTGGTTTTTATTTGGTGACAGTCGTTTCAGATTGTAATCATGTTGTTAATACCAACCCCGTA
 ATTATTCTTATATGGACCTTAATCCTGCCCTGTGTGATTCTGGTAAAATATCATCTAAAGCTGGCAACTCCATTTTTAGG
 AGTTTTCACTTTACCGATTTTTATAATTACACAGCGAAGGTCAACAAATTTATTTTTATGAGGGTGTTAATTTTTACGCC
 TTATCATGCCTTTAAATGCACCACTTCTGGTAGTAATGATATTTGGATGCAGAATAAAGGCTTGTTTTTACTCAGGTTT
 ATAAGAATATGGCTGTGTATCGCAGCCTTACTTTGTTAATGTACCATATGTTTATAATGGCTCTGCACAATCTACAGCT
 CTTTGTAATCTGGTAGTTTAGTTCTTAATAACCCCTGCATATATAGCTCGTGAAGCTAATTTTGGGGATTATTATTATAA
 GGTGGAAGCTGACTTTTATTTGTCAGGTTGTGACGAGTATATCGTACCCTTTGTATTTTTAACGGCAAGTTTTTGTGCA
 ATACAAAGTATTATGATGATAGTCAATATTATTTAATAAAGACACTGGTGTATTTATGGTCTCAATTCTACTGAAACC
 ATTACCCTGGTTTTGATTTAATTGTCATTATTTAGTTTTACCCCTGGTAATTATTTAGCCATTTCAAATGAGCTATT
 GTTAAGTGTTCCTACGAAAGCAATCTGTCTTAACAAGCGTAAGGATTTTACGCCCTGTACAGGTTGTTGATTACCGGTGGA
 ACAATGCCAGGCAGTCTGATAACATGACGGCGGTTGCTTGTCAACCCCGTACTGTTATTTTCGTAATTCTACTACCAAC
 TATGTTGGTGTATTATGATATCAATCATGGGGATGCTGGTTTTACTAGCATACTCAGTGGTTTTGTTATATGATTCACCTTG
 TTTTTCGCAGCAAGGTGTTTTTAGGTATGATAATGTAGCAGTGTCTGGCCTCTCTATTCCCTATGGCAGATGCCCTACTG
 CTGCTGGTATTAATACCCCTGATGTACCTATTTGTGTGTATGATCCGCTACCCTTATTTGCTTGGCATCCTTTTGGGT
 GTTGCAGTCATAATTATGTAGTTTTGTTGTTATATTTATGGTGGATAATGGTACTAGGCTGCATGATGCTTAG**

10 **proteína precursora de la Hemaglutinina-esterasa (HE: 424 aminoácidos) SEQ ID NO: 4 sin secuencia de señalización; SEQ ID NO: 24 con la secuencia de señalización; la secuencia de señalización está en negrita:**

**MFLLLRFLVSCIIGSLGFDNPPPTNVVSHLNGDWF LFGDSRSDCNHVNTNPRNYSYMDLNPALCDSGKISSKAGNSIFR
 SFHFTDFYNYTGEGQQIIFYEGVNFTPYHAFKCTTSGSNDIWMQNKGLFYTQVYKNMAVYRSLTFVNVPYVYNGSAQSTA
 LCKSGSLVLNPNPAYIAREANFGDYKYKVEADFYLSGCDEYIVPLCIFNGKFLSNTKYYDDSQYYFNKDTGVLYGLNSTET
 ITTGDFDNCHYLVLPSGNYLAI SNELLLTVPTKAICLNKRKDFTPVQVVDNRWNNARQSDNMTAVACQPPYCYFRNSTTN
 YVGVYDINHGDAGFTSILSGLLYDSPCFSSQQGVFRYDNVSSVWPLYSYGRCPTAAGINTPDVVICVYDPLPLILLGILLG
 VAVIIIVVLLLYFMVDNGLRLHDA**

15 **Gen precursor de la proteína espicular (4092 nucleótidos) SEQ ID NO: 1 sin secuencia de señalización; SEQ ID NO: 21 con la secuencia de señalización; la secuencia de señalización está en negrita:**

ATGTTTTTGATACTTTTAATTTCCCTTACCAATGGCTTTTGCTGTTATAGGAGATTTAAAGTGACTACGGTTGCCATTAA
 TGATGTTGACACCGGTCCCTCCTTCTATTAGCAC TGATATTGTCGATGTTACTAATGGTTTAGGTACTTATTATGTTTTAG
 ATCGTGTGTATTTAAATACTACGTTGTTGCTTAATGGTTACTACCCTACTCAGGTTCTACATATCGTAATATGGCACTG
 AAGGGAACTTTACTATTGAGCAGACTATGGTTTAAACCACCTTTTCTTCTGATTTTATTAATGGTATTTTGGCTAAGGT
 CAAAAATACCAAGGTTATTA AAAAGGGTGTAAATGTATAGTGAGTTTCCCTGCTATAACTATAGGTAGTACTTTTGTAATA
 CATCCTATAGTGTGGTAGTACAACCACATACTACCAATTTGGATATAAATTACAAAGTCTCTTAGAGATCTCTGTTTTGC
 CAGTACTACTATGTGCGAGTACCCACATACGATTTGTTCATCCTAATCTGGGTAATCGACGCGTAGAAC TATGGCATTTGGGA
 TACAGGTGTTGTTTCCCTGTTTATATAAGCGTAATTTACATATGATGTGAATGCTGATTACTTGTATTTCCATTTTTATC
 AAGAAGGTGGTACTTTTTATGCATATTTTACAGACACTGGTGTGTTACTAAGTTTCTGTTTAAATGTTTATTTAGGCACG
 GTGCTTTTACATTAATTATGTCCTGCCTTTGACTTGTCTAGTGCTATGACTTTAGAATATTGGGTACACCTCTCACTTC
 TAAACAATATTTACTAGCTTTCAATCAAGATGGTGTATTTTTAATGCTGTGATTGTAAGAGTGATTTTATGAGTGAGA
 TTAAGTGTA AAACACTATCTATAGCACCATCTACTGGTGTTTATGAATTAACGGTTACACTGTTT CAGCCAATTCAGAT
 GTTTACCGACGTATACCTAATCTTCCCGATTGTAATATAGAGGCTTGGCTTAATGATAAGTCGGTGCCTCTCCATTAA
 TTGGGAACGTAAGACCTTTTCAAATTGTAATTTAATATGAGCAGCCTGATGCTTTTTATT CAGGCAGACTCATTACTT
 GTAATAATATTGATGCTGCTAAGATATATGGTATGTGTTTTTCCAGCATAACTATAGATAAGTTTGCTATACCCAATGGT
 AGGAAGGTTGACCTACAATTGGGCAATTTGGGCTATTTGCAGTCTTTTAACTATAGAATTGATACTACTGCTACAAGTTG
 TCAGTTGTATTATAATTTACCTGCTGCTAATGTTTCTGTTAGCAGGTTTAACTCTTCTACTTGGAA TAGGAGATTTGGTT
 TTACAGAACAATCTGTTTTTAAGCCTCAACCTGCAGGTGTTTTTACTCATCATGATGTTGTTTATGCACAACATGTTTT
 AAAGCTCCCAAAATTTCTGTCCGTGTA AATTGGATGGGTCTTTGTGTGIAGGTAATGGTCTGGTATAGATGCTGGTTA
 TAAAAATAGTGGTATAGGCACCTTGTCTGCAGGTACTAATTATTTA ACTTGCCATAATGCTGCCCAATGTGATTGTTTGT
 GCACTCCCGACCCATTACATCTAAATCTACAGGGCCTTACAAGTGCCCCCAA ACTAAATACTTAGTTGGCATAGGTGAG
 CACTGTTGCGGTCTTGCATTA AAAGTGATTATTGTGGAGGTAATCCTTGTACTTTGCCAACCACAAGCATTTTGGGTG
 GTCTGCTGACTCTTGTTTACAAGGGGATAGGTGTAATATTTTTGCTAATTTTATTTTTCATGATGTTAATAGTGGTACTA
 CTTGTTCTACTGATTTACAAAAATCAAACACAGACATAATCTTGGTGTGTTGTGTTAATTATGATCTTTATGGTATTATA
 GCCAAGGTGTTTTTGTGAGGTTAATGCGACTTATATAATAGTTGGCAGAACC TTTTATATGATCTTAATGGTAATCT

CTATGGTTTTAGAGACTACTTAACAAACAGAACTTTTATGATTCGTAGTTGCTATAGCGGTCGTGTTTCAGCGGCCTTTC
 ATGCTAACTCTCCGAACCAGCATTGCTATTTCCGAATATTAATGCAATTACGTTTTTAATAATATCTTTTCACGACAG
 CTGCAACCTATTAACATTTTTGATAGTTATCTTGGTTGTGTTGTCAATGCTGATAATAGTACTTCTAGTGTGTTCAAAC
 ATGTGATCTCACAGTAGGTAGTGGTTACTGTGTGGATTACTCTACAAAAGACGAAGTCGTAGAGCGATTACCACTGGTT
 ATCGGTTTTACTAATTTTGAGCCATTTACTGTTAATTCAGTAAATGATAGTTTAGAACCTGTAGGTGGTTTGTATGAAATT
 CAAATACCTTCAGAGTTTACTATAGGTAATATGGAGGAGTTTATTCAAACAAGCTCTCCTAAAGTTACTATTGATTGTTCT
 TGCTTTTGTCTGTGGTGATTATGCAGCATGTAATCACAGTTGGTTGAATATGGTAGCTTCTGTGACAATATTAATGCTA
 TACTCACAGAAGTAAATGAACTACTTGACACTACACAGTTGCAAGTAGCTAATAGTTTAAATGAATGGTGTCACTCTTAGC
 ACTAAGCTTAAAGATGGCGTTAATTTCAATGTAGACGACATCAATTTTTCCCCTGTATTAGGTTGTTTAGGAAGCGGTTG
 TAATAAAGGTTCCAGTAGATCTGCTATAGAGGATTTACTTTTTTCTAAAGTAAAGTTATCTGATGTCGGTTTTCGTTGAGG
 CTTATAATAATTGTACTGGAGGTGCCGAAATTAGGGACCTCATTGTGTGCAAAAGTTATAATGGTATCAAAGTGTGCGCT
 CCACTGCTCTCAGTAAATCAGATCAGTGGATACACTTTGGCTGCCACCTCTGCTAGTCTGTTTCTCCTTGGTCAGCAGC
 AGCAGGTGTACCATTTTATTTAAATGTTGAGTATCGTATTAATGGGCTTGGTGTACCATGGATGTGTTAAGTCAAAATC
 AAAAGCTTATTGCTAATGCATTTAACAATGCTCTTGATGCTATTCAGGAAGGGTTTTGATGCTACCAATTTCTGCTTTAGTT
 AAAATTCAGCTGTTGTTAATGCAAAATGCTGAAGCTCTTAATAACTTATTGCAACAACCTCTCTAATAGATTTGGTGTCTAT
 AAGTTCCTTTTACAAGAAATTTCTATCTAGACTGGATGCTCTTGAAGCGCAAGCTCAGATAGACAGACTTATTAATGGGC
 GTCTTACCGCTCTTAATGCTTATGTTTCTCAACAGCTTAGTGATTCTACACTAGTAAAATTTAGTGCAGCACAAGCTATG
 GAGAAGGTTAATGAATGTGTCAAAGCCAATCACTAGGATAAATTTTTGTGGTAATGGTAATCATATTATATCATTAGT
 GCAGAATGCTCCATATGGTTTGTATTTTATCCACTTTAGCTATGTCCCTACTAAGTATGTCACATGCGAAGGTTAGTCCC
 GTCTGTGCATTGCTGGTGATAGAGGTATAGCCCCAAGAGTGGTTATTTGTTAATGTAAATAATACTTGGATGTTCACT
 GGTAGTGGTTATTACTACCTGAACCCATAACTGGAAATAATGTTGTTGTTATGAGTACCTGTGCTGTTAACTATACTAA
 AGCGCCGGATGTAATGCTGAACATTTCAACACCCAACCTCCATGATTTAAGGAAGAGTTGGATCAATGGTTTTAAAACC
 AAACATCAGTGGCACCAGATTTGTCACTTGATTATATAAATGTTACATCTTGGACCTACAAGATGAAATGAATAGGTTA
 CAGGAGGCAATAAAAGTTTTAAATCAGAGCTACATCAATCTCAAGGACATTTGGTACATATGAGTATTATGTAAATGGCC
 TTGGTATGTATGGCTTTTAAATTGGCTTTGCTGGTGTAGCTATGCTTGTTTTACTATTCTTCATATGCTGTTGTACAGGAT
 GTGGGACTAGTTGTTTTAAGATATGTGGTGGTTGTGTGATGATTATACTGGACACCAGGAGTTAGTAATTA AACATTA
 CATGACGACTAA

Proteína precursora de la proteína espicular (1363 aminoácidos) SEQ ID NO: 2 sin secuencia de señalización; SEQ ID NO: 22 con la secuencia de señalización; la secuencia de señalización está en negrita:

5

MFLILLISLPMFAVIGDLKCTTVAINDVDTGPPSISTDIVDVTNGLGTYVVLDRVYLNNTLLLNNGYYPTSGSTYRNMAL
 KGTLLLSRLWFKPPFLSDFINGIFAKVKNTKVIKKGVMYSEFPAITIGSTFVNTSYSVVVQPHTTNLDNKLQGLLEISVC
 QYTMCEYPHTICHPNLGNRRVELWHWDTGTVVSCLYKRNFTYDVNADYLYFHFYQEGGTFYAYFTDTGVVTKFLFNVYLG
 VLSHYVYVPLTCSSAMTLEYWVTPLTISKQYLLAFNQGVIFNAVDCKSDFMSEIKKTLSTIAPSTGVYELNGYTVQPIAD

VYRRI PNLPCDNIEAWLNDKSVPSPLNWERKTFSNCFNFMSSLMFSFIQADSFTCNNIDAAKIYGMCFSSITIDKFAIPNG
 RKVDLQLGNLGYLQSFNYRIDTTATSCQLYYNLPAANVSVSRFNPSTWNRREGFTEQSVFKPQPAGVFTTHDVVYAQHCF
 KAPTDFCPCKLDGSLCVGNPGIDAGYKNSGIGTCPAGTNYLTCHNAAQCDCCLCTPDPITSKSTGPYKCPQTKYLVGIGE
 HCSGLAIKSDYCGGNPCTCQPQAFGLWSADSCLQGDRCNIFANFI FHDVNSGTTCSTDLQKSNTDI ILGVCVNYDLYGI I
 GQGVFVEVNATYYNSWQNLLYDSNGNLYGFRDYLTNRTFMIRSCYSGRVSAAFHANSSEPALLFRNFKCNYVFNNILSRQ
 LQPINYFDSYLGCVVNADNSTSSVVQTCDLTVGSGYCVDYSTKRRSRRAITTYRFTNFEPFTVNSVNDLSEPVGGLYEI
 QIPSEFTIGNMEEFIQTSSPKVTIDCSAFVCGDYAACKSQLVEYGSFCDNINAILTEVNELLDTTQLQVANS LMNGVTLS
 TKLKDGVNFVDDINFSPVLGCLGSGCNKSSRSIAEDLLFSKVKLSDVGFVEAYNNCTGGAEIRDLCVQSYNGIKVLP
 PLLSVNQISGYTLAATSASLFPWSAAAGVPFYLVNQYRINGLVMTDVLSONQKLIANAFNNALDAIQEGFDATNSALV
 KIQAVVNANAEALNNLLQQLSNRFGAISSSLQEILSRLDALEAQAQIDRLINGRLTALNAYVSQQLSDSTLVKFSAAQAM
 EKVNECVKSQSSRINFCCGNHIIISLVQNAFYGLYIFHSYVPTKYVTAKVSPGLCIAGDRGIAPKSGYFVNVNNTWMFT
 GSGYYPEPITGNVVMSTCAVNYTKAPDVMLNISTPNLHDFKEELDQWFKNQTSVAPDLSLDYINVTFLDLQDEMNR
 QEAIKVLNQSYINLKDIGTYEYVVKWPWYVWLLIGFAGVAMLVLLFFICCTGCGTSCFKICGGCCDDYTGHQELVIKTL
 HDD

gen de 4,9 kDa (132 nucleótidos) SEQ ID NO: 15

5 ATGACGACTAAGTTCGTCTTTGATTTATTGGCTCCTGACGATATATTACATCCCTTCAATCATGTGAAGCTAATTATAAG
 ACCCATTGAGGTCGAGCATATTATAATAGCTACCACAATGCCTGCTGTTTAG

proteína de 4,9 kDa (43 aminoácidos) SEQ ID NO: 16
 MTTKFVFDLLAPDDILHPFNHVKLIIRPIEVEHIIIATTMPAV

10 **gen de 4,8 kDa (138 nucleótidos) SEQ ID NO: 17**

ATGCCAATGGCTACAACCATTGACGGTACAGATTATACTAATATTATGCCTAGTACTGTTTCTACAACAGTTTATTTAGG
 CTGTTCTATAGGTATTGACACTAGCACCCTGGTTTTACCTGTTTTTTCACGGTACTAG

15 **proteína de 4,8 kDa (45 aminoácidos) SEQ ID NO: 18**
 MPMATTIDGTDYTNIMPSTVSTTVYLGCSIGIDTSTTGFTCFSTRY

gen de 12,7 kDa (330 nucleótidos) SEQ ID NO: 19

20 ATGGACATCTGGAGACCTGAGATTAAATATCTCCGTTATATTAACGGTTTTAATGTCTCAGAATTAGAAGATGCTTGTTT
 TAAATTTAACTATAAATTTCTTAAAGTAGGATATTGTAGAGTTCCTAGTCATGCTTGGTGCCGTAATCAAGGTAGCTTTT
 GTGCTACACTCACTCTTTATGGCAAATCCAACATTATGATAAATATTTTGGAGTAATAACTGGTTTTACAGCATTCGCT
 AATACTGTAGAGGAGGCTGTTAACAACACTGGTTTTCTTAGCTGTTGACTTTATTACCTGGCGGAGACAGGAGTTAAATGT
 TTATGGCTGA

proteína de 12,7 kDa (109 aminoácidos) SEQ ID NO: 20

MDIWRPEIKYLRYPINGFNVSELEDACFKFNKPKVGYCRVPSHAWCRNQGSFCATLTLYGKSKHYDKYFGVITGFTAF
 NTVEEAVNKLVLAVDFITWRRQELNVYG

25 **Proteína de envoltura pequeña (gen E) (255 nucleótidos) SEQ ID NO: 7**

ES 2 788 393 T3

ATGTTTATGGCTGATGCTTATTTTGCAGACACTGTGTGGTATGTGGGGCAAATAATTTTATAGTTGCCATTTGTTTATT
GGTTATAATAGTTGTAGTGGCATTTTTGGCAACTTTTAAATTGTGTATTCAACTTTGCGGTATGTGTAATACCTTAGTAC
TGTCCTTCTTCTATTTATGTGTTAATAGAGGTAGGCAGTTTTATGAGTTTTACAACGATGTAAAACCACCAGTTCTTGAT
GTGGATGACGTTTAG

Proteína de envoltura pequeña (gen E) (84 aminoácidos) SEQ ID NO: 8

MFMDAYFADTVWYVGQIIIFIVAICLLVIVVVAFLATFKLCIQLCGMCNTLVLSPSIYVFNRRQFYEFYNDVKPPVLD
VDDV

5

Proteína de envoltura de múltiples segmentos (gen M) (693 nucleótidos) SEQ ID NO: 5

ATGAGTAGTGTAACCTACACCAGCACCAGTTTACACCTGGACTGCTGATGAAGCTATTAATTCCTAAAGGAATGGAACCT
TTCTTTGGGTATTATACTACTTTTTATTACAATCATATTGCAATTTGGATATACAAGTCGCAGTATGTTTGTATTATGTTA
TTAAGATGATCATTTTGGGCTTATGTGGCCCCTACTATCATCTTAACCTTTTTCAATTGCGTGTATGCGTTGAATAAT
GTGTATCTTGGCTTTTCTATAGTTTTCACTATACTGGCCATTATCATGTGGATTGTGTATTTTGTGAATAGTATCAGGTT
GTTTATTAGAACTGGAAGTTGGTGGAGTTTCAACCCAGAAACAACTTGGATGTGTATAGATATGAAGGGAAGGATGT
ATGTTAGGCCGATAATTGAGGACTACCATACCCTTACGGTCACAATAATACGTGGTCACTTTACATGCAAGGTATAAAA
CTAGGTACTGGCTATTCCTTGTGAGATTTGCCAGCTTATGTGACTGTTGCTAAGGTCTCACACCTGCTCACGTATAAGCG
TGGTTTTCTTGACAAGATAGGCATACTAGTGGTTTTGCTGTTTATGTTAAGTCCAAAGTCGGTAATTACCGACTGCCAT
CAACCCAAAAGGTTCTGGCATGGACACCGCATTGTGAGAAATATAATCTAA

10

Proteína de envoltura de múltiples segmentos (gen M) (230 aminoácidos) SEQ ID NO: 6

MSSVTPAPVYTWTADEAIFKFLKEWNFSLGIIILFITIILQFGYTSRSMFVYVIKMIILWLMWPLTIILTI FNCVYALNN
VYLGFSIVFTIVAIMWIVYFVNSIRLFI RTGSWWSFNPETNNLMCIDMKGRMYVRPIIEDYHTLTVTIIRGHLYMQGIK
LGTGYSLSLDLPAYVTVAKVSHLLTYKRGFLDKIGDTSGFVYVKS KVGNYRLPSTQKSGMDTALLRNI I

15

Proteína de la nucleocápsida (gen N) (1347 nucleótidos) SEQ ID NO: 9

ATGCTTTTTACTCCTGGTAAGCAATCCAGTAGTAGAGCGTCTCTGGAAATCGTTCTGGTAATGGCATCCTTAAGTGGGC
 CGATCAGTCCGACCAATCTAGAAATGTTCAAACCAGGGGTAGAAGAGCTCAACCCAAGCAAACCTGCTACTTCTCAGCTAC
 CATCAGGAGGGAATGTTGTACCCTACTATTCTTGGTCTCTGGAATTACTCAGTTTCAAAAAGGAAAGGAGTTTGAATTT
 GCAGAGGGACAAGGTGTGCCTATTGCACCAGGAGTCCCAGCTACTGAAGCTAAGGGGTACTGGTACAGACACAACAGACG
 TTCTTTTAAACAGCCGATGGCAACCAGCGTCAACTGCTGCCACGATGGTATTTTTACTATCTTGGAACAGGACCCGCATG
 CCAAAGACCAGTATGGCACCGATATTGACGGTGTCTTCTGGGTGCTAGTAACCAGGCTGATGTCAATACCCCGGCTGAC
 ATTCTCGATCGGGACCCAAGTAGCGATGAGGCTATTCCGACTAGGTTTCCGCCTGGCACGGTACTCCCTCAGGGTTACTA
 TATTGAAGGCTCAGGAAGGTCTGCTCCTAATCCAGATCTACTTCACGGCATCCAGTAGAGCCTCTAGTGCAGGATCGC
 GTAGTAGAGCCAATTCTGGCAACAGAACCCCTACCTCTGGTGTAAACCTGATATGGCTGATCAAATTGCTAGTCTTGTT
 CTGGCAAAACTTGGCAAGGATGCCACTAAGCCACAGCAAGTAACATAAGCAGACTGCCAAAGAAATCAGACAGAAAATTTT
 GAATAAGCCCCGCCAGAAGAGGAGCCCCAATAAACAATGCACTGTTTCAGCAGTGTTTTGGGAAGAGAGGCCCAATCAGA
 ATTTTGGTGGTGGAGAAATGTTAAAACCTTGGAACTAGTGACCCACAGTTCCCATCTTTCGAGAATCGCACCCACAGCT
 GGTGCGTTTTTCTTTGGATCAAGATTAGAGTTGGCCAAAGTGCAGAATTTGTCTGGGAATCTTGACGAGCCCCAGAAGGA
 TGTATGAATTGCGCTATAATGGTGCAATTAGATTTGACAGTACACTTTCAGGTTTTGAGACCATAATGAAGGTGTTGA
 ATGAGAATTTGAATGCATATCAACAACAAGATGGTATGATGAATATGAGTCCAAAACACAGCGTCAGCGTGGTCAGAAG
 AATGGACAAGGAGAAAATGATAATATAAGTGTTCAGCGCCTAAAAGCCGTGTGCAGCAAAAATAAGAGTAGAGAGTTGAC
 TGCAGAGGACATCAGCCTTCTTAAGAAGATGGATGAGCCCTATACTGAAGACACCTCAGAAATATAA

Proteína de la nucleocápsida (gen N) (448 aminoácidos) SEQ ID NO: 10

MSFTPGKQSSSRASSGNRSNGILKWADQSDQSRNVQTRGRRAQPKQTATSQLPSGGNVVPPYYSWFSGITQFQKGKEFEF
 AEGQGVPIAPGVPATEAKGYWYRHNRRSFKTDGNQRQLLRWYFYLLGTGPHAKDQYGTIDGVFVWVSNQADVNTPAD
 ILDRDPSSDEAIPTRFPPGTVLPQGYIEGSGRSAPNSRSTSRASSRASSAGSRSRANSNGNRTPTSGVTPDMADQIASLV
 LAKLGKDATKPOQVTKQTAKEIRQKILNKPRQKRSPNKQCTVQQCFGKRGNQNFVGGEMLLKLTSDPFPILAEELAPTA
 GAFFFGSRLELAKVQNLNLSGNLDEPQKDVYELRYNGAIRFDSTLSGFETIMKVLNENLNAYQQQDGMNMSPKPQRQRGQK
 5 NGQGENDNISVAAPKSRVQQNKSRELTAEDISLLKMDPEPYTEDTSEI

Ejemplo 3

DETECCIÓN DE CORONAVIRUS BOVINO EN TEJIDOS RESPIRATORIOS Y ENTÉRICOS

10 Se llevó a cabo un estudio utilizando diecinueve (19) terneros privados de calostro, de tres a cuatro días de edad. Dos (2) de los terneros se sometieron a necropsia antes del estímulo para recoger los tejidos del control negativo. El mismo día, los diecisiete (17) terneros restantes fueron estimulados por la ruta oral es intranasal con la cepa MN-1988 virulenta de BCV. Los terneros fueron estimulados de nuevo al siguiente día con la misma dosis de virus de
 15 estímulo, pero solo por la ruta intranasal. Se observaron los terneros diariamente, para determinar los signos clínicos asociados con la infección de BCV. Se recogieron diariamente hisopos nasales y fecales, y se recogieron muestras de sangre para serología antes del estímulo y en el día de la necropsia. En cada uno de los días del estudio 4, 6, 8, 11, y 13 después del estímulo, los terneros seleccionados se sometieron a eutanasia y se llevó a cabo la necropsia. Se examinaron los terneros para determinar la patología grave, y se recogieron los tejidos respiratorios y entéricos.
 20 Los tejidos se enviaron a un laboratorio independiente para la realizar la histopatología y la inmunohistoquímica (IHC) y para ensayar la PCR cuantitativa en tiempo real para la determinación de la presencia del BCV.

Se observaron secreciones nasales moderadas y graves en 13 de los 17 terneros después del estímulo con BCV. El período máximo de la enfermedad era en tres a ocho días después del estímulo, y se detectó BCV en los hisopos nasales durante este período máximo de signos clínicos. Se detectó BCV mediante la PCR en los tejidos respiratorios superiores de los cornetes, tráquea, la amígdala, los bronquios, y los ganglios linfáticos bronquiales de 12 de 17 terneros después del estímulo, pero se detectó en tejidos pulmonares de solo 4 de los 17 terneros. El periodo máximo de detección del BCV en tejidos respiratorios fue de cuatro a seis días después del estímulo, pero no se detectó BCV después del día ocho. Se observaron lesiones e histopatologías graves menores en tejidos respiratorios de 7 de 17 terneros, pero el tejido respiratorio de solo uno de estos 7 terneros fue IHC positivo para BCV. Se observó diarrea moderada y grave en 11 de 17 terneros en los días tres a seis después del estímulo. Se detectó BCV mediante la PCR en hisopos fecales y tejidos intestinales durante estos mismos días y persistió en

5 estas muestras hasta el día 11 después del estímulo. se observaron lesiones e histopatologías graves y microscópicas en tejidos intestinales de 7 de 17 terneros en los días 4 y 6 después del estímulo, y estos tejidos fueron positivos mediante IHC. Este estudio demostró que BCV se detectó principalmente en tejidos respiratorios superiores, en comparación con tejidos respiratorios inferiores, y la detección de BCV está correlacionada con la enfermedad respiratoria. BCV coloniza los tejidos respiratorios superiores, pero produce poca a ninguna patología.

Conclusiones:

- 10 • BCV coloniza principalmente tejidos respiratorios superiores en comparación con tejidos respiratorios inferiores, como se detectó mediante la PCR, y se detectó óptimamente a los seis días después del estímulo con BCV.
- La infección de los tejidos respiratorios por BCV produce de pocas a ningunas lesiones graves o lesiones microscópicas y se detectó de forma infrecuente en tejidos respiratorios mediante IHC.
- 15 • BCV se detectó óptimamente mediante la PCR en tejidos intestinales hasta el día 11 después del estímulo del BCV.
- La infección por BCV de los tejidos intestinales produce lesiones graves y microscópicas y BCV se asoció con lesiones e histopatología de tejidos entéricos como se determinó mediante IHC.

20 Debe entenderse que todos los tamaños de bases o tamaños de aminoácidos, y todos los valores de pesos moleculares o masas moleculares, proporcionados para describir los ácidos nucleicos y polipéptidos de acuerdo con la invención son aproximados dentro de las variaciones de medición convencionales.

25 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Intervet Inc.
Intervet International BV
Peters, Catherine M.
30 Mellencamp, Mark W.
Xue, Wenzhi
Wasmoen, Terri
Trigo, Emilio

35 <120> CORONAVIRUS DE BOVINO ATENUADO Y VACUNAS RELACIONADAS

<130> 23814-PCT

40 <150> US 62/045183
<151> 03/09/2014

<150> US 62/073263
<151> 31/10/2014

45 <160> 25

<170> PatentIn versión 3.5

50 <210> 1
<211> 4038
<212> ADN
<213> Coronavirus de bovino

55 <400> 1

ES 2 788 393 T3

gatttaaagt	gtactacggt	tgccattaat	gatgttgaca	ccggtcctcc	ttctattagc	60
actgatattg	tcgatgttac	taatggttta	ggtacttatt	atgttttaga	tcgtgtgtat	120
ttaaatacta	cgttgttgct	taatggttac	taccctactt	caggttctac	atatcgtaat	180
atggcactga	agggaacttt	actattgagc	agactatggt	ttaaaccacc	ttttctttct	240
gattttatta	atggtatfff	tgctaaggtc	aaaaatacca	aggttattaa	aaagggtgta	300
atgtatagtg	agtttcctgc	tataactata	ggtagtactt	ttgtaaatac	atcctatagt	360
gtggtagtac	aaccacatac	taccaatftg	gataataaat	tacaaggctc	cttagagatc	420
tctgtttgcc	agtatactat	gtgcgagtac	ccacatacga	tttgtcatcc	taatctgggt	480
aatcgacgcy	tagaactatg	gcattgggat	acaggtgftg	tttcctgftt	atataagcgt	540
aatttcacat	atgatgtgaa	tgctgattac	ttgtatftcc	atftttatca	agaaggtggt	600
actftttatg	catatftttac	agacactggt	gftgfttacta	agftttctgft	taatgftttat	660
ttaggcacgg	tgctttcaca	ttattatgfc	ctgcctfttga	cttgttctag	tgctatgact	720
ttagaatatt	gggttacacc	tctcactftc	aaacaatatt	tactagctft	caatcaagat	780
ggtgfttatt	ttaatgctgt	tgattgtaag	agtgatftta	tgagtgagat	taagtgtaaa	840
acactatcta	tagcaccatc	tactggtgft	tatgaattaa	acggttacac	tgfttcagcca	900
attgcagatg	fttaccgacg	tataccta	cttcccgatt	gtaatataga	ggcttggctt	960
aatgataagt	cggtgccctc	tccattaa	tgggaacgta	agacctfttc	aaattgta	1020

ES 2 788 393 T3

tttaatatga	gcagcctgat	gtcttttatt	caggcagact	catttacttg	taataatatt	1080
gatgctgcta	agatatatgg	tatgtgtttt	tccagcataa	ctatagataa	gtttgctata	1140
cccaatggta	ggaaggttga	cctacaattg	ggcaatttgg	gctatttgca	gtcttttaac	1200
tatagaattg	atactactgc	tacaagttgt	cagttgtatt	ataatttacc	tgctgctaata	1260
gtttctgtta	gcaggtttaa	tccttctact	tggaatagga	gatttggttt	tacagaacaa	1320
tctgttttta	agcctcaacc	tgcaagtggt	tttactcatc	atgatgttgt	ttatgcacaa	1380
cattgtttta	aagctcccac	aaatttctgt	ccgtgtaaat	tggatgggtc	tttgtgtgta	1440
ggtaatggtc	ctggtataga	tgctggttat	aaaaatagtg	gtataggcac	ttgtcctgca	1500
ggtactaatt	atttaacttg	ccataatgct	gccaatgtg	attgtttgtg	cactcccagc	1560
cccattacat	ctaaatctac	agggccttac	aagtgcccc	aaactaaata	cttagttggc	1620
ataggtgagc	actgttcggg	tcttgcatt	aaaagtgatt	attgtggagg	taatccttgt	1680
acttgccaac	cacaagcatt	tttgggttgg	tctgctgact	cttgtttaca	aggggatagg	1740
tgtaaatatt	ttgctaattt	tatttttcat	gatgttaata	gtggtactac	ttgttctact	1800
gatttacaaa	aatcaaacac	agacataatt	cttgggtgtt	gtgtaatta	tgatctttat	1860
ggtattatag	gccaaggtgt	ttttgttgag	gttaatgcga	cttattataa	tagttggcag	1920
aaccttttat	atgattctaa	tggaatctc	tatggtttta	gagactactt	aacaaacaga	1980
acttttatga	ttcgtagttg	ctatagcggg	cgtgtttcag	cggcctttca	tgctaactct	2040
tccgaaccag	cattgctatt	tcggaatatt	aatgcaatt	acgtttttaa	taatattctt	2100
tcacgacagc	tgcaacctat	taactatttt	gatagttatc	ttggttgtgt	tgtcaatgct	2160
gataatagta	cttctagtgt	tgttcaaaca	tgtgatctca	cagtaggtag	tggttactgt	2220
gtggattact	ctacaaaaag	acgaagtcgt	agagcgatta	ccactgggta	tcggtttact	2280
aattttgagc	catttactgt	taattcagta	aatgatagtt	tagaacctgt	aggtggtttg	2340
tatgaaattc	aaataccttc	agagtttact	ataggtaata	tggaggagtt	tattcaaaca	2400
agctctccta	aagttactat	tgattgttct	gottttgtct	gtggtgatta	tgcaagcatgt	2460
aaatcacagt	tggttgaata	tggtagcttc	tgtgacaata	ttaatgctat	actcacagaa	2520
gtaaatgaac	tacttgacac	tacacagttg	caagtagcta	atagtttaat	gaatggtgtc	2580
actcttagca	ctaagcttaa	agatggcggt	aatttcaatg	tagacgacat	caatttttcc	2640
cctgtattag	gttgtttagg	aagcggttgt	aataaagggt	ccagtagatc	tgctatagag	2700
gatttacttt	tttctaaagt	aaagttatct	gatgtcgggt	tcgttgaggc	ttataataat	2760
tgtactggag	gtgccgaaat	tagggacctc	atgtgtgtgc	aaagttataa	tggtatcaaa	2820
gtgttgcttc	cactgctctc	agtaaatcag	atcagtggat	acactttggc	tgccacctct	2880

ES 2 788 393 T3

gctagtctgt ttcctccttg gtcagcagca gcagggtgtac cattttattht aaatgttcag 2940
 tatcgtatta atgggcttgg tgttaccatg gatgtgttaa gtcaaaatca aaagcttatt 3000
 gctaattgat ttaacaatgc tcttgatgct attcaggaag ggtttgatgc taccaattct 3060
 gctttagtta aaattcaagc tgttgttaat gcaaatgctg aagctotaa taacttattg 3120
 caacaactct ctaatagatt tgggtgctata agttcttctt tacaagaaat tctatctaga 3180
 ctggatgctc ttgaagcgca agctcagata gacagactta ttaatgggcg tcttaccgct 3240
 cttaatgctt atgtttctca acagcttagt gattctacac tagtaaaatt tagtgcagca 3300
 caagctatgg agaaggttaa tgaatgtgct aaaagccaat catctaggat aaatttttgt 3360
 ggtaatggta atcatattat atcattagtg cagaatgctc catatggttt gtattttatc 3420
 cactttagct atgtccctac taagtatgct actgcgaagg ttagtcccgg tctgtgcatt 3480
 gctggtgata gaggtatagc ccctaagagt ggttatthtgg ttaatgtaaa taatacttgg 3540
 atgttactg gtagtggta ttactaccct gaaccataa ctggaaataa tgttgttgtt 3600
 atgagtacct gtgctgttaa ctatactaaa gcgccggatg taatgctgaa catttcaaca 3660
 cccaacctcc atgattthta ggaagagttg gatcaatggg ttaaaaacca aacatcagtg 3720
 gcaccagatt tgtcacttga ttatataaat gttacattct tggacctaca agatgaaatg 3780
 aataggttac aggaggcaat aaaagthtta aatcagagct acatcaatct caaggacatt 3840
 ggtacatatg agtattatgt aaaatggcct tggatgtat ggctthtaat tggctttgct 3900
 ggtgtagcta tgcttgttht actattcttc atatgctgtt gtacaggatg tgggactagt 3960
 tgtthtaaga tatgtggtgg ttgttgtgat gattatactg gacaccagga gttagtaatt 4020
 aaaacattac atgacgac 4038

<210> 2
 <211> 1346
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino
 <400> 2

5

Asp Leu Lys Cys Thr Thr Val Ala Ile Asn Asp Val Asp Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Ile Ser Thr Asp Ile Val Asp Val Thr Asn Gly Leu Gly Thr
 20 25 30

Tyr Tyr Val Leu Asp Arg Val Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Leu Leu Asn
 35 40 45

Gly Tyr Tyr Pro Thr Ser Gly Ser Thr Tyr Arg Asn Met Ala Leu Lys
 50 55 60

10

ES 2 788 393 T3

Gly Thr Leu Leu Leu Ser Arg Leu Trp Phe Lys Pro Pro Phe Leu Ser
65 70 75 80

Asp Phe Ile Asn Gly Ile Phe Ala Lys Val Lys Asn Thr Lys Val Ile
85 90 95

Lys Lys Gly Val Met Tyr Ser Glu Phe Pro Ala Ile Thr Ile Gly Ser
100 105 110

Thr Phe Val Asn Thr Ser Tyr Ser Val Val Val Gln Pro His Thr Thr
115 120 125

Asn Leu Asp Asn Lys Leu Gln Gly Leu Leu Glu Ile Ser Val Cys Gln
130 135 140

Tyr Thr Met Cys Glu Tyr Pro His Thr Ile Cys His Pro Asn Leu Gly
145 150 155 160

Asn Arg Arg Val Glu Leu Trp His Trp Asp Thr Gly Val Val Ser Cys
165 170 175

Leu Tyr Lys Arg Asn Phe Thr Tyr Asp Val Asn Ala Asp Tyr Leu Tyr
180 185 190

Phe His Phe Tyr Gln Glu Gly Gly Thr Phe Tyr Ala Tyr Phe Thr Asp
195 200 205

Thr Gly Val Val Thr Lys Phe Leu Phe Asn Val Tyr Leu Gly Thr Val
210 215 220

Leu Ser His Tyr Tyr Val Leu Pro Leu Thr Cys Ser Ser Ala Met Thr
225 230 235 240

Leu Glu Tyr Trp Val Thr Pro Leu Thr Ser Lys Gln Tyr Leu Leu Ala
245 250 255

Phe Asn Gln Asp Gly Val Ile Phe Asn Ala Val Asp Cys Lys Ser Asp
260 265 270

Phe Met Ser Glu Ile Lys Cys Lys Thr Leu Ser Ile Ala Pro Ser Thr
275 280 285

Gly Val Tyr Glu Leu Asn Gly Tyr Thr Val Gln Pro Ile Ala Asp Val
290 295 300

Tyr Arg Arg Ile Pro Asn Leu Pro Asp Cys Asn Ile Glu Ala Trp Leu
305 310 315 320

ES 2 788 393 T3

Asn Asp Lys Ser Val Pro Ser Pro Leu Asn Trp Glu Arg Lys Thr Phe
 325 330 335
 Ser Asn Cys Asn Phe Asn Met Ser Ser Leu Met Ser Phe Ile Gln Ala
 340 345 350
 Asp Ser Phe Thr Cys Asn Asn Ile Asp Ala Ala Lys Ile Tyr Gly Met
 355 360 365
 Cys Phe Ser Ser Ile Thr Ile Asp Lys Phe Ala Ile Pro Asn Gly Arg
 370 375 380
 Lys Val Asp Leu Gln Leu Gly Asn Leu Gly Tyr Leu Gln Ser Phe Asn
 385 390 395 400
 Tyr Arg Ile Asp Thr Thr Ala Thr Ser Cys Gln Leu Tyr Tyr Asn Leu
 405 410 415
 Pro Ala Ala Asn Val Ser Val Ser Arg Phe Asn Pro Ser Thr Trp Asn
 420 425 430
 Arg Arg Phe Gly Phe Thr Glu Gln Ser Val Phe Lys Pro Gln Pro Ala
 435 440 445
 Gly Val Phe Thr His His Asp Val Val Tyr Ala Gln His Cys Phe Lys
 450 455 460
 Ala Pro Thr Asn Phe Cys Pro Cys Lys Leu Asp Gly Ser Leu Cys Val
 465 470 475 480
 Gly Asn Gly Pro Gly Ile Asp Ala Gly Tyr Lys Asn Ser Gly Ile Gly
 485 490 495
 Thr Cys Pro Ala Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Cys His Asn Ala Ala Gln
 500 505 510
 Cys Asp Cys Leu Cys Thr Pro Asp Pro Ile Thr Ser Lys Ser Thr Gly
 515 520 525
 Pro Tyr Lys Cys Pro Gln Thr Lys Tyr Leu Val Gly Ile Gly Glu His
 530 535 540
 Cys Ser Gly Leu Ala Ile Lys Ser Asp Tyr Cys Gly Gly Asn Pro Cys
 545 550 555 560
 Thr Cys Gln Pro Gln Ala Phe Leu Gly Trp Ser Ala Asp Ser Cys Leu

ES 2 788 393 T3

				565						570					575			
Gln	Gly	Asp	Arg	Cys	Asn	Ile	Phe	Ala	Asn	Phe	Ile	Phe	His	Asp	Val			
			580					585					590					
Asn	Ser	Gly	Thr	Thr	Cys	Ser	Thr	Asp	Leu	Gln	Lys	Ser	Asn	Thr	Asp			
		595					600					605						
Ile	Ile	Leu	Gly	Val	Cys	Val	Asn	Tyr	Asp	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ile	Gly			
	610					615					620							
Gln	Gly	Val	Phe	Val	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Trp	Gln			
625					630					635					640			
Asn	Leu	Leu	Tyr	Asp	Ser	Asn	Gly	Asn	Leu	Tyr	Gly	Phe	Arg	Asp	Tyr			
				645					650					655				
Leu	Thr	Asn	Arg	Thr	Phe	Met	Ile	Arg	Ser	Cys	Tyr	Ser	Gly	Arg	Val			
			660					665					670					
Ser	Ala	Ala	Phe	His	Ala	Asn	Ser	Ser	Glu	Pro	Ala	Leu	Leu	Phe	Arg			
		675					680					685						
Asn	Ile	Lys	Cys	Asn	Tyr	Val	Phe	Asn	Asn	Ile	Leu	Ser	Arg	Gln	Leu			
	690					695					700							
Gln	Pro	Ile	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Tyr	Leu	Gly	Cys	Val	Val	Asn	Ala			
705					710					715					720			
Asp	Asn	Ser	Thr	Ser	Ser	Val	Val	Gln	Thr	Cys	Asp	Leu	Thr	Val	Gly			
				725					730					735				
Ser	Gly	Tyr	Cys	Val	Asp	Tyr	Ser	Thr	Lys	Arg	Arg	Ser	Arg	Arg	Ala			
			740					745					750					
Ile	Thr	Thr	Gly	Tyr	Arg	Phe	Thr	Asn	Phe	Glu	Pro	Phe	Thr	Val	Asn			
		755					760					765						
Ser	Val	Asn	Asp	Ser	Leu	Glu	Pro	Val	Gly	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ile	Gln			
	770					775					780							
Ile	Pro	Ser	Glu	Phe	Thr	Ile	Gly	Asn	Met	Glu	Glu	Phe	Ile	Gln	Thr			
785					790					795				800				
Ser	Ser	Pro	Lys	Val	Thr	Ile	Asp	Cys	Ser	Ala	Phe	Val	Cys	Gly	Asp			
				805					810					815				

ES 2 788 393 T3

Tyr Ala Ala Cys Lys Ser Gln Leu Val Glu Tyr Gly Ser Phe Cys Asp
 820 825 830

Asn Ile Asn Ala Ile Leu Thr Glu Val Asn Glu Leu Leu Asp Thr Thr
 835 840 845

Gln Leu Gln Val Ala Asn Ser Leu Met Asn Gly Val Thr Leu Ser Thr
 850 855 860

Lys Leu Lys Asp Gly Val Asn Phe Asn Val Asp Asp Ile Asn Phe Ser
 865 870 875 880

Pro Val Leu Gly Cys Leu Gly Ser Gly Cys Asn Lys Gly Ser Ser Arg
 885 890 895

Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Ser Lys Val Lys Leu Ser Asp Val
 900 905 910

Gly Phe Val Glu Ala Tyr Asn Asn Cys Thr Gly Gly Ala Glu Ile Arg
 915 920 925

Asp Leu Ile Cys Val Gln Ser Tyr Asn Gly Ile Lys Val Leu Pro Pro
 930 935 940

Leu Leu Ser Val Asn Gln Ile Ser Gly Tyr Thr Leu Ala Ala Thr Ser
 945 950 955 960

Ala Ser Leu Phe Pro Pro Trp Ser Ala Ala Ala Gly Val Pro Phe Tyr
 965 970 975

Leu Asn Val Gln Tyr Arg Ile Asn Gly Leu Gly Val Thr Met Asp Val
 980 985 990

Leu Ser Gln Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ala Leu
 995 1000 1005

Asp Ala Ile Gln Glu Gly Phe Asp Ala Thr Asn Ser Ala Leu Val
 1010 1015 1020

Lys Ile Gln Ala Val Val Asn Ala Asn Ala Glu Ala Leu Asn Asn
 1025 1030 1035

Leu Leu Gln Gln Leu Ser Asn Arg Phe Gly Ala Ile Ser Ser Ser
 1040 1045 1050

Leu Gln Glu Ile Leu Ser Arg Leu Asp Ala Leu Glu Ala Gln Ala
 1055 1060 1065

ES 2 788 393 T3

Gln Ile Asp Arg Leu Ile Asn Gly Arg Leu Thr Ala Leu Asn Ala
 1070 1075 1080

Tyr Val Ser Gln Gln Leu Ser Asp Ser Thr Leu Val Lys Phe Ser
 1085 1090 1095

Ala Ala Gln Ala Met Glu Lys Val Asn Glu Cys Val Lys Ser Gln
 1100 1105 1110

Ser Ser Arg Ile Asn Phe Cys Gly Asn Gly Asn His Ile Ile Ser
 1115 1120 1125

Leu Val Gln Asn Ala Pro Tyr Gly Leu Tyr Phe Ile His Phe Ser
 1130 1135 1140

Tyr Val Pro Thr Lys Tyr Val Thr Ala Lys Val Ser Pro Gly Leu
 1145 1150 1155

Cys Ile Ala Gly Asp Arg Gly Ile Ala Pro Lys Ser Gly Tyr Phe
 1160 1165 1170

Val Asn Val Asn Asn Thr Trp Met Phe Thr Gly Ser Gly Tyr Tyr
 1175 1180 1185

Tyr Pro Glu Pro Ile Thr Gly Asn Asn Val Val Val Met Ser Thr
 1190 1195 1200

Cys Ala Val Asn Tyr Thr Lys Ala Pro Asp Val Met Leu Asn Ile
 1205 1210 1215

Ser Thr Pro Asn Leu His Asp Phe Lys Glu Glu Leu Asp Gln Trp
 1220 1225 1230

Phe Lys Asn Gln Thr Ser Val Ala Pro Asp Leu Ser Leu Asp Tyr
 1235 1240 1245

Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Gln Asp Glu Met Asn Arg Leu
 1250 1255 1260

Gln Glu Ala Ile Lys Val Leu Asn Gln Ser Tyr Ile Asn Leu Lys
 1265 1270 1275

Asp Ile Gly Thr Tyr Glu Tyr Tyr Val Lys Trp Pro Trp Tyr Val
 1280 1285 1290

Trp Leu Leu Ile Gly Phe Ala Gly Val Ala Met Leu Val Leu Leu
 1295 1300 1305

ES 2 788 393 T3

Phe Phe Ile Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Thr Ser Cys Phe Lys
 1310 1315 1320

Ile Cys Gly Gly Cys Cys Asp Asp Tyr Thr Gly His Gln Glu Leu
 1325 1330 1335

Val Ile Lys Thr Leu His Asp Asp
 1340 1345

<210> 3
 <211> 1218
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

5

<400> 3

```

tttgataacc ctctaccaa tgttgtttcg catttaaag gagattgggt tttatttgggt      60
gacagtcggt cagattgtaa tcatgttggt aataccaacc cccgtaatta ttcttatatg      120
gaccttaatc ctgccctgtg tgattctggt aaaatatcat ctaaagctgg caactccatt      180
tttaggaggt ttcactttac cgatttttat aattacacag gcgaagggtca acaaattatt      240
ttttatgagg gtgtaattt tacgccttat catgccttta aatgcaccac ttctggtagt      300
aatgatattt ggatgcagaa taaaggcttg ttttactctc aggtttataa gaatatggct      360
gtgtatcgca gccttacttt tgtaaatgta ccatatgttt ataatggctc tgcacaatct      420
acagctcttt gtaaactctg tagtttagtt ctaataaacc ctgcatatat agctcgtgaa      480
gctaattttg gggattatta ttataagggt gaagctgact tttatttgtc aggttgtgac      540
gagtatatcg taccactttg tatttttaac ggcaagtttt tgtcgaatac aaagtattat      600
gatgatagtc aatattattt taataaagac actggtggtta tttatggtct caattctact      660
gaaaccatta ccactggttt tgattttaat tgtcattatt tagttttacc ctctggtaat      720
tatttagcca tttcaaata gctattgta actgttccta cgaaagcaat ctgtcttaac      780
aagcgtaagg attttacgcc tgtacaggtt gttgattcac ggtggaacaa tgccaggcag      840
tctgataaca tgacggcggg tgcctgtcaa ccccgtaact gttattttcg taattctact      900
accaactatg ttggtgttta tgatatcaat catggggatg ctggttttac tagcactctc      960
agtggtttgt tatatgattc acctgtttt tgcagcaag gtgtttttag gtatgataat     1020
gtagcagtg tctggcctct ctattcctat ggcagatgcc ctactgctgc tggattaat     1080
accctgatg tacctatttg tgtgatgat ccgctaccac ttattttgct tggcatcctt     1140
ttgggtggtg cggtcataat tattgtagtt ttggtgttat attttatggt ggataatggt     1200
actaggctgc atgatgct                                     1218
    
```

10

<210> 4
 <211> 406
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

15

ES 2 788 393 T3

<400> 4

Phe Asp Asn Pro Pro Thr Asn Val Val Ser His Leu Asn Gly Asp Trp
 1 5 10 15

Phe Leu Phe Gly Asp Ser Arg Ser Asp Cys Asn His Val Val Asn Thr
 20 25 30

Asn Pro Arg Asn Tyr Ser Tyr Met Asp Leu Asn Pro Ala Leu Cys Asp
 35 40 45

Ser Gly Lys Ile Ser Ser Lys Ala Gly Asn Ser Ile Phe Arg Ser Phe
 50 55 60

His Phe Thr Asp Phe Tyr Asn Tyr Thr Gly Glu Gly Gln Gln Ile Ile
 65 70 75 80

Phe Tyr Glu Gly Val Asn Phe Thr Pro Tyr His Ala Phe Lys Cys Thr
 85 90 95

Thr Ser Gly Ser Asn Asp Ile Trp Met Gln Asn Lys Gly Leu Phe Tyr
 100 105 110

Thr Gln Val Tyr Lys Asn Met Ala Val Tyr Arg Ser Leu Thr Phe Val
 115 120 125

Asn Val Pro Tyr Val Tyr Asn Gly Ser Ala Gln Ser Thr Ala Leu Cys
 130 135 140

Lys Ser Gly Ser Leu Val Leu Asn Asn Pro Ala Tyr Ile Ala Arg Glu
 145 150 155 160

Ala Asn Phe Gly Asp Tyr Tyr Tyr Lys Val Glu Ala Asp Phe Tyr Leu
 165 170 175

Ser Gly Cys Asp Glu Tyr Ile Val Pro Leu Cys Ile Phe Asn Gly Lys
 180 185 190

Phe Leu Ser Asn Thr Lys Tyr Tyr Asp Asp Ser Gln Tyr Tyr Phe Asn
 195 200 205

Lys Asp Thr Gly Val Ile Tyr Gly Leu Asn Ser Thr Glu Thr Ile Thr
 210 215 220

ES 2 788 393 T3

Thr Gly Phe Asp Phe Asn Cys His Tyr Leu Val Leu Pro Ser Gly Asn
225 230 235 240

Tyr Leu Ala Ile Ser Asn Glu Leu Leu Leu Thr Val Pro Thr Lys Ala
245 250 255

Ile Cys Leu Asn Lys Arg Lys Asp Phe Thr Pro Val Gln Val Val Asp
260 265 270

Ser Arg Trp Asn Asn Ala Arg Gln Ser Asp Asn Met Thr Ala Val Ala
275 280 285

Cys Gln Pro Pro Tyr Cys Tyr Phe Arg Asn Ser Thr Thr Asn Tyr Val
290 295 300

Gly Val Tyr Asp Ile Asn His Gly Asp Ala Gly Phe Thr Ser Ile Leu
305 310 315 320

Ser Gly Leu Leu Tyr Asp Ser Pro Cys Phe Ser Gln Gln Gly Val Phe
325 330 335

Arg Tyr Asp Asn Val Ser Ser Val Trp Pro Leu Tyr Ser Tyr Gly Arg
340 345 350

Cys Pro Thr Ala Ala Gly Ile Asn Thr Pro Asp Val Pro Ile Cys Val
355 360 365

Tyr Asp Pro Leu Pro Leu Ile Leu Leu Gly Ile Leu Leu Gly Val Ala
370 375 380

Val Ile Ile Ile Val Val Leu Leu Leu Tyr Phe Met Val Asp Asn Gly
385 390 395 400

Thr Arg Leu His Asp Ala
405

<210> 5
<211> 693
5 <212> ADN
<213> Coronavirus de bovino

<400> 5

atgagtagtg taactacacc agcaccagtt tacacctgga ctgctgatga agctattaaa 60
ttcctaaagg aatggaactt ttctttgggt attatactac tttttattac aatcatattg 120
caatttgat atacaagtcg cagtatgttt gtttatgtta ttaagatgat cattttgtgg 180
cttatgtggc cccttactat catcttaact attttcaatt gcgtgatgac gttgaataat 240
10 gtgtatcttg gcttttctat agttttcact atagtgGCCA ttatcatgtg gattgtgtat 300

ES 2 788 393 T3

tttgtgaata gtatcagggt gtttattaga actggaagtt ggtggagttt caaccagaa 360
 acaaacaact tgatgtgat agatatgaag ggaaggatgt atgtaggcc gataattgag 420
 gactaccata cccttacggt cacaataata cgtggtcac tttacatgca aggtataaaa 480
 ctaggtactg gctattcttt gtcagatttg ccagcttatg tgactgttgc taaggtctca 540
 cacctgctca cgtataagcg tggttttctt gacaagatag gcgatactag tggttttgct 600
 gtttatgtta agtccaaagt cggtaattac cgactgccat caacccaaaa gggttctggc 660
 atggacaccg cattggtgag aaatataatc taa 693

<210> 6
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

<400> 6

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

ES 2 788 393 T3

Leu Gly Thr Gly Tyr Ser Leu Ser Asp Leu Pro Ala Tyr Val Thr Val
 165 170 175

Ala Lys Val Ser His Leu Leu Thr Tyr Lys Arg Gly Phe Leu Asp Lys
 180 185 190

Ile Gly Asp Thr Ser Gly Phe Ala Val Tyr Val Lys Ser Lys Val Gly
 195 200 205

Asn Tyr Arg Leu Pro Ser Thr Gln Lys Gly Ser Gly Met Asp Thr Ala
 210 215 220

Leu Leu Arg Asn Ile Ile
 225 230

5 <210> 7
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

<400> 7

atgtttatgg ctgatgctta ttttgcagac actgtgtggt atgtggggca aataatTTTT 60
 atagttgccca tttgtttatt ggttataata gttgtagtgg catttttggc aactttttaa 120
 ttgtgtattc aactttgogg tatgtgtaat accttagtac tgtccccttc tatttatgtg 180
 tttaatagag gtaggcagtt ttatgagttt tacaacgatg taaaaccacc agttcttgat 240
 10 gtggatgacg tttag 255

15 <210> 8
 <211> 84
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

<400> 8

Met Phe Met Ala Asp Ala Tyr Phe Ala Asp Thr Val Trp Tyr Val Gly
 1 5 10 15

Gln Ile Ile Phe Ile Val Ala Ile Cys Leu Leu Val Ile Ile Val Val
 20 25 30

Val Ala Phe Leu Ala Thr Phe Lys Leu Cys Ile Gln Leu Cys Gly Met
 35 40 45

Cys Asn Thr Leu Val Leu Ser Pro Ser Ile Tyr Val Phe Asn Arg Gly
 50 55 60

Arg Gln Phe Tyr Glu Phe Tyr Asn Asp Val Lys Pro Pro Val Leu Asp
 65 70 75 80

20 Val Asp Asp Val

ES 2 788 393 T3

<210> 9
 <211> 1347
 <212> ADN
 5 <213> Coronavirus de bovino

 <400> 9
 atgtctttta ctcttggtaa gcaatccagt agtagagcgt cctctggaaa tcgttctggt 60
 aatggcatcc ttaagtgggc cgatcagtcg gaccaatcta gaaatgttca aaccaggggt 120
 agaagagctc aacccaagca aactgctact tctcagctac catcaggagg gaatgttgta 180
 ccctactatt cttggttctc tgggaattact cagtttcaaa aaggaaagga gtttgaattt 240
 gcagagggac aaggtgtgcc tattgcacca ggagtcccag ctactgaagc taaggggtac 300
 tggtagagac acaacagacg ttcttttaaa acagccgatg gcaaccagcg tcaactgctg 360
 ccacgatggg atttttacta tottggaaaca ggaccgcatg ccaaagacca gtatggcacc 420
 gatattgacg gtgtcttctg ggtcgctagt aaccaggctg atgtcaatac cccggctgac 480
 attctcgatc gggaccecaag tagcgatgag gctattccga ctaggtttcc gcctggcacg 540
 gtactccctc agggttacta tattgaaggc tcaggaaggc ctgctcctaa ttccagatct 600
 acttcacgcg catccagtag agcctctagt gcaggatcgc gtagtagagc caattctggc 660
 aacagaacct ctacctctgg tgtaaacact gatatggctg atcaaattgc tagtcttgtt 720
 ctggcaaac ttggcaagga tgccactaag ccacagcaag taactaagca gactgccaaa 780
 gaaatcagac agaaaatttt gaataagccc cgccagaaga ggagcccaa taaacaatgc 840
 actgttcagc agtgttttgg gaagagaggc cccaatcaga attttgggtg tggagaaatg 900
 ttaaaacttg gaactagtga cccacagttc ccattcttg cagaactcgc acccacagct 960
 ggtgctgttt tctttggatc aagattagag ttggccaaag tgcagaattt gtctgggaat 1020
 cttgacgagc cccagaagga tgtttatgaa ttgctgctata atggtgcaat tagatttgac 1080
 agtacacttt caggttttga gaccataatg aaggtgttga atgagaattt gaatgcatat 1140
 caacaacaag atggtatgat gaatatgagt ccaaaccac agcgtcagcg tggtcagaag 1200
 aatggacaag gagaaaatga taatataagt gttgcagcgc ctaaaagccg tgtgcagcaa 1260
 aataagagta gagagttgac tgcagaggac atcagccttc ttaagaagat ggatgagccc 1320
 tatactgaag acacctcaga aatataa 1347
 10
 <210> 10
 <211> 448
 <212> PRT
 15 <213> Coronavirus de bovino

 <400> 10

ES 2 788 393 T3

Met Ser Phe Thr Pro Gly Lys Gln Ser Ser Ser Arg Ala Ser Ser Gly
1 5 10 15

Asn Arg Ser Gly Asn Gly Ile Leu Lys Trp Ala Asp Gln Ser Asp Gln
20 25 30

Ser Arg Asn Val Gln Thr Arg Gly Arg Arg Ala Gln Pro Lys Gln Thr
35 40 45

Ala Thr Ser Gln Leu Pro Ser Gly Gly Asn Val Val Pro Tyr Tyr Ser
50 55 60

Trp Phe Ser Gly Ile Thr Gln Phe Gln Lys Gly Lys Glu Phe Glu Phe
65 70 75 80

Ala Glu Gly Gln Gly Val Pro Ile Ala Pro Gly Val Pro Ala Thr Glu
85 90 95

Ala Lys Gly Tyr Trp Tyr Arg His Asn Arg Arg Ser Phe Lys Thr Ala
100 105 110

Asp Gly Asn Gln Arg Gln Leu Leu Pro Arg Trp Tyr Phe Tyr Tyr Leu
115 120 125

Gly Thr Gly Pro His Ala Lys Asp Gln Tyr Gly Thr Asp Ile Asp Gly
130 135 140

Val Phe Trp Val Ala Ser Asn Gln Ala Asp Val Asn Thr Pro Ala Asp
145 150 155 160

Ile Leu Asp Arg Asp Pro Ser Ser Asp Glu Ala Ile Pro Thr Arg Phe
165 170 175

Pro Pro Gly Thr Val Leu Pro Gln Gly Tyr Tyr Ile Glu Gly Ser Gly
180 185 190

Arg Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ser Thr Ser Arg Ala Ser Ser Arg Ala
195 200 205

Ser Ser Ala Gly Ser Arg Ser Arg Ala Asn Ser Gly Asn Arg Thr Pro
210 215 220

Thr Ser Gly Val Thr Pro Asp Met Ala Asp Gln Ile Ala Ser Leu Val
225 230 235 240

Leu Ala Lys Leu Gly Lys Asp Ala Thr Lys Pro Gln Gln Val Thr Lys

ES 2 788 393 T3

gattgtcgcc gacttcttaa acaagagtgt tgtgtgcagt ctagcctaata acgtgaaatt 240
gttatgaata cacgtccata tgatttggag gtgctacttc aagatgcttt gcagtcctgc 300
gaagcagttt tggttacacc ccctctaggt atgtctctgg aggcatgcta tgtgagaggt 360
tgtaatccta atggatggac catgggtttg tttcggcgta gaagtgtgtg taacactggg 420
cgttgcgctg ttaacaagca tgtggcctat cagctatata tgattgatcc tgcgggtgtc 480
tgttttgggtg caggtcaatt tgtgggttgg gttataccct tagcctttat gcctgtgcaa 540
tcccggaaat ttattgttcc tagggttatg tacttgcgta agtgtggcga aaaggtgccc 600
tacaataaag atcataaacg tggcggtttt gaacacgttt ataattttaa agttgaggat 660
gcttacgacc tggttcatga tgagcctaag ggtaagtttt ctaagaaggc ttatgcttta 720
attagaggat accgtggtgt taaaccgctt ctctatgtag accagtatgg ttgtgattat 780
actggtggtc ttgcagatgg cttagaggct tatgctgata agacattgca agaaatgaag 840
gcattatttc ctatttggag ccaggaactc ccttttgatg taactgtggc atggcacgtt 900
gtgctgcatc cacgttatgt tatgagactg cagagtgctt ctactatacg tagtgttgca 960
tatgttgcta accctactga agacttgtgt gatggttctg ttgttataaa ggaacctgtg 1020
catgtttatg cggatgactc tattatttta cgtcaacata atttagttga cattatgagt 1080
tgtttttata tggaggcaga tgcagttgta aatgcttttt atggtgttga tttgaaagat 1140
tgtggttttg ttatgcagtt tggttatatt gactgcgaac aagacttgtg tgattttaaa 1200
ggttgggttc ctggtaatat gatagatggt tttgcttgca ctacttggg tcatgtttat 1260
gagacaggtg atttgctagc acaatcttca ggtgttttgc ctgttaatcc tgtattgcat 1320
actaagagtg cagcaggtta tgggtggttt gggtgtaagg attcttttac cctgtatggc 1380
caaaactgtag tttattttgg aggttgtgtg tattggagtc cagcacgtaa tatatggatt 1440
cctatattaa aatcttctgt taagtcttat gacggtttgg tttatactgg agttgtaggt 1500
tgcaaggcta ttgtaaagga aacaaatctc atttgcaaag cgttgtacct tgattatggt 1560
caacacaagt gtggcaattt acaccagcgg gagttgctag gtgtgtcaga tgtgtggcat 1620
aaacaattgt tattaaatag aggtgtgtac aaacctctt tagagaatat tgattatttt 1680
aatatgcggc gcgctaaatt tagtttagaa acttttactg tttgtgcaga tggttttatg 1740
ccttttcttt tagatgattt ggttccgcgc gcatattatt tggcagtaag tgggtcaagca 1800
ttttgtgact acgcaggtaa aatctgcat gctgttgtgt ctaagagtaa agagttactt 1860
gatgtgtctc tggattcttt aggtgcagct atacattatt tgaattctaa aattgttgat 1920
ttggctcaac attttagtga ttttgaaca agtttcgttt ctaaaattgt tcatttcttt 1980
aagactttta ctactagcac tgctcttgca tttgcatggg ttttatttca tgttttgcac 2040
gggtgcttata tagtagtgga gagtgatata tattttgtta aaaacattcc tcgttatgct 2100

ES 2 788 393 T3

agtgctggtg cacaagcatt tcggagtgtt gctaaagttg tactggactc ttttaagagtt 2160
 acttttattg atggcctttc ttgttttaag attggacgta gaagaatttg tctttcaggc 2220
 agtaaaatth atgaagttga gcgtggcttg ttacattcat ctcaattgcc attagatgth 2280
 tatgatttaa ccatgcctag tcaagttcag aaaaccaagc aaaaacctat ttatttaaaa 2340
 ggttctggth ctgatttttc attagcggat agtgtagttg aagttgttac aacttcactt 2400
 acaccatgtg gttattctga accacctaaa gttgcagata aaatttgcath tgtggataat 2460
 gtttatatgg ccaaggctgg tgacaaatat taccctgthg tggthgatgg tcatgthtga 2520
 cttttggath aagcatggag ggthcctthg gctggaaggc gthgttacath taaggaacag 2580
 cctacagtaa atgagattgc aagcacgcct aagactatta aagtttttht tgagcttgac 2640
 aaagatttht atactattth aaacactgca tgtggagthg ttgaagthga tgatactgth 2700
 gatatggagg aattthtath tgtgthgath gatgccathg aagagaaact thctccathg 2760
 aaggagctth aagthgthg tgctaaagth agthgctthth tacagaaath agaggataath 2820
 thcctattth taththgath ggctgthgag gaagthctthg thcctaaath gthththgct 2880
 thtacagthc thgaagathg thactthctt gaagaaagth gthththgaaga agathgathg 2940
 gaagthgagg aaactgath aaactgthcaca agthgctggag agcctthgthg thgccagthga 3000
 caggaggagth thctthgaaath thtagaggac actththgathg atgthccathg ththggagaca 3060
 thctgathcac aagththgaaga agathgtacaa atgthcggath thththgathct thgaathctgthg 3120
 athcaggath atgaaathgth ththththgag thththatactha cagaaccagha athththtaaa 3180
 gthththgathc thgathgththc thaaagcaact cgcaacaath gththththgag athcagthththg 3240
 gcagthgathc agaaactgthc thgthcaathth aaagathaaaa aththgcaggha thctththggthg 3300
 ththataagc aacagthathg thcagthththth gththgathacct thgththataa gathacctgthc 3360
 aathaththg ththcacaagth thgthththgth gththgathththg cathththgth ththaacctha 3420
 ththgaththgc agththgththc athactggaaa thgcathaaath gthgathththg thctthaaagctth 3480
 aaagthctthg atgctathgth ththththgthg athgththgthct cathathgthg caagththgthg 3540
 gathctathg thactthththg thththgathgth ccathththcag thcctthththg thctthaaagath 3600
 aagthththth gthcaththth thacthaagcgh agththgththata aagcagctthg thththgthgthc 3660
 gththaatgath gthcaththctath ggctgththgth gathgththaaac aaththgathg thcaththgathc 3720
 actagththata thagthgathaa gthththgaththth aththththggc athgththgthc athththcaathg 3780
 actactthththg aaththgthcchaa aththgathgth thctthgththata caccthaathg athgthththgth 3840
 aaagthgath thaatthaaagth thcthaagcgh gththaaagcag aagthcghthgth aathcctgthc 3900
 aathgthcchata thgthcathgth thgththgthgth gchaaagthcath ththcagththg agththgthcag 3960

ES 2 788 393 T3

cagtttgтта aagagaccac cgatatggtt aagtctaaag gagtttgtgc tactggagat 4020
 tgttatgtct ctacaggggg caaattatgt aaaactgtgc ttaatgttgt tggacctgat 4080
 gcgaggacac agggtaaaca aagttatgca ttgttagagc gtgtttataa acatcttaac 4140
 aaatatgatt gtgttgttac aactttgatc tcagctggta tatttagtgt gccttctgat 4200
 gtgtctttaa catatctact tggtaactgct aagaaacaag ttgttcttgt tagcaataat 4260
 caagaggatt ttgatcttat ttctaagtgt cagataactg ccgttgaggg cactaagaaa 4320
 ttggcagagc gtctttcttt taatgttggg cgttctatcg tttacgaaac agatgctaata 4380
 aagttgattt taagcaatga cgttgcaatt gtttcgacat ttaatgtctt acaggatgtt 4440
 ttatccttaa gacatgatat agcacttgat gatgatgcac gaaccttgt tcagagcaat 4500
 gttgatgttg tacctgaggg ttggcgtggt gtcaataagt tttatcaaat taatgggtgtt 4560
 agaaccgtta agtattttga gtgtcccggg ggcatagata tatgcagcca ggataaagtt 4620
 tttggttatg tacagcaggg tagttttaat aaggctactg ttgctcaaat taaagccttg 4680
 tttttggata aagtggacat cttgctaact gttgatgggtg ttaatttcac taacaggttt 4740
 gtgcctgtag gtgaaagttt tggtaagagt ctaggaaatg tgttttgtga tggagttaat 4800
 gtcacgaaac ataagtgtga tataaattat aaaggtaaag tctttttcca gtttgataat 4860
 ctttctagtg aagatttaa ggctgtaaga agttctttta attttgatca gaaggaattg 4920
 cttgcctact acaacatgct tgtaattgt tctaagtggc aggttgttt taatggtaag 4980
 tatttcactt ttaagcaagc taataacaat tgttttgтта atgtttcttg cttaatgctc 5040
 cagagtttga atctgaaatt taaaattggt caatggcagg aggcgtggct tgaatttcgt 5100
 tctggccgcc ctgctagatt tgtatctttg gttttggcta aaggtgggtt taaatttggg 5160
 gatcctgctg attctagaga tttcttgctg gttgtgttta gtcaagttga tttgacaggg 5220
 gcaatatgtg atttgaaat tgcagtataa tgtggtgtaa agcaggaaca gcgtactggt 5280
 gtggacgctg ttatgcattt tggtaacttg agtcgtgaag atcttgagat tggttacacc 5340
 gtggattggt cttgcggtaa aaagctaatt cattgtgtac gatttgatgt accattttta 5400
 atttgcagta atacacctgc tagtgtaaaa ttacctaaag gtgtaggaag tgcaaatatt 5460
 tttaaaggtg ataaggttgг tcattatggt catgttaagt gtgaacagtc ttatcagctt 5520
 tatgatgctt ctaatgttaa gaaggttaca gacgttactg gcaatttgtc agattgtttg 5580
 tatcttaaaa atttgaaaca aacttttaaa tcgggtgttaa ccacctatta tttggatgat 5640
 gttaagaaaa ttgagtataa acctgacttg tcacaatatt attgtgacgg aggtaagtat 5700
 tatactcagc gtattattaa agcccaattt aaaacatttg agaaagtaga tgggtgtgat 5760
 actaatttta aattgatagg acacaccgtc tgtgatattc ttaatgctaa gttgggtttt 5820
 gatagctcta aagagtttgt tgaatataag gttactgagt ggccaacagc tacaggatgat 5880

ES 2 788 393 T3

gtggtggttg ctactgatga tttgtatggt aagagatatg aaaggggttg tattactttt 5940
 ggtaaacctg ttatatgggt aagccatgag caagcttccc tcaattcttt aacatatttt 6000
 aatagacctt tattgggtga tgagaataaa tttgatgttt taaaagtgga tgatggtgac 6060
 gatggtggtg atatctcaga gagtgatgct aaagaaccca aagaaatcaa cattattaag 6120
 ttaagtgggtg ttaaaaaacc atttaaggtt gaagatagtg tcattgttaa tgatgatact 6180
 agtgaaatca aatatgttaa gagtttgtct atagttgatg tgtatgatat gtggcttaca 6240
 ggttgtaggt gtgttgtag gactgcta atgctttgagca gagcagttaa cgtacctaca 6300
 atacgtaagt ttataaaatt tggatgact cttgttagta taccaattga tttgttaa at 6360
 ttaagagaga ttaagcctgt ttttaatgtg gttaaagctg tgcgaaataa aatttctgca 6420
 tgctttaatt ttattaaatg gctttttgtc ttattatttg gctggattaa aatatccgct 6480
 gataataaag taatttacac cacagaagt gcatcaaagc ttacgtgtaa gctttagct 6540
 ttagctttta aaaatgcatt tttgacattt aagtggagtg tggttgctag aggtgcttgc 6600
 attatagcga ctatatttct attgtgggtt aattttatat atgccaatgt aatttttagt 6660
 gatttttatt tgccataaat cggtttcttg ccgacttttg ttggtaagat cgcacagtgg 6720
 attaagaaca ctttttagtct tgtaactatt tgtgatctat attccattca ggatgtgggt 6780
 ttaagaatc agtattgtaa tggaagtac gcatgtcagt tctgcttggc aggatttgat 6840
 atgtagata attataaagc cattgatgta gtacagtatg aagctgatag gcgagcattt 6900
 gttgattata caggtgtggt aaagattgtc attgaattga tagttagtta cgccctgtat 6960
 acggcatggt tttaccatt gtttgctctt attagtattc agatcttgac cacttggctg 7020
 cctgagcttt ttatgcttag tacattacat tggagtgtta ggttgctggt gtcttttagct 7080
 aatatgttac cagcacatgt gtttatgagg ttttatatta ttattgcctc ttttattaag 7140
 ctgtttagct tgtttaggca tgttgccat ggttgtagta aatctggtt tttgttttgt 7200
 tacaagagga atcgtagtct acgtgttaa tgtagtacta ttgttggtg catgatacgc 7260
 tattacgatg ttatggctaa tggggcact ggcttttgtt caaaacatca atggaattgc 7320
 attgattgtg attcttataa accaggtaat acttttatta ctgttgaggc cgctcttgat 7380
 ttatctaagg aattgaaacg gcctattcag cctacagatg ttgcttatca tacggttacg 7440
 gatgttaagc aagttggtt ttatatgcgc ttgttctatg atcgtgatg acagcgcaca 7500
 tatgatgatg ttaatgctag tttgtttgtg gattatagta atttgctaca ttctaagggt 7560
 aagagtgtgc ctaatatgca tgttggtgta gtggaaaatg atgccgataa agctaatttt 7620
 cttaatgctg ctgtatttta tgcacagtct ttgtttagac ctattttaat ggttgataaa 7680
 aatctgataa ctactgctaa tactggtagc tctgttacag aaactatgtt tgatgtttat 7740

ES 2 788 393 T3

gtggatacat ttttgtctat gtttgatgtg gataaaaaga gtcttaatgc tttaatagca 7800
 actgocgatt cttctataaa acagggtacg cagatctgta aagttttgga taccttttta 7860
 agctgtgctc gtaaaagttg ttctattgat tcagatgttg atactaagtg tttagctgat 7920
 tctgtcatgt ctgctgtatc ggcaggcctt gaattgacgg atgaaagttg taataacttg 7980
 gtgccaacat atttgaaggg tgataacatt gtggcagctg atttaggtgt tctgattcaa 8040
 aattctgcta agcatgtgca gggtaatggt gctaaaatag cgggtgtttc ctgtatatgg 8100
 tctgtggatg cttttaatca gcttagttct gatttccagc ataaattgaa gaaagcatgt 8160
 tgtaaaacta gtttgaaact gaagcttact tataataagc agatggctaa tgtctctggt 8220
 ttaactacac ctttagtct taaaggggt gcagttttta gttattttgt ttatgtatgt 8280
 tttgtgtga gtttggttg ttttattgga ttgtggtgct taatgccac ttacacagta 8340
 caaaaatcag attttcagct tcccgtttat gccagttata aagttttaga taatggtggt 8400
 attagagatg ttagcgttga agatgtttgt ttcgctaaca aatttgaaca attgatcaa 8460
 tggatgagt ctacatttg tctaagttat tatagtaaca gtatggcttg tcccattggt 8520
 gttgctgtag tagaccagga ttttggtct actgtgttta atgtccctac caaagtgtta 8580
 cgatatggtt accatgtgtt gcactttatt acacatgcac tttctgctga tggagtgcag 8640
 tgttatacgc cacatagtca aatatcgtat tctaattttt atgctagtgg ctgtgtgctt 8700
 tcctctgctt gcactatgtt tgcaatggcc gatggtagtc cacaacctta ttgttataca 8760
 gatgggctta tgcagaatgc ttctctgtat agttcattgg tacctcatgt gcggtataat 8820
 cttgctaatag ctaaaggttt tatccgtttt ccagaaggtg tgcgagaagg acttgtgcgt 8880
 attgtgcgta ctggttctat gtcgtattgc agagttggat tatgtgagga agctgatgag 8940
 ggtatatgct ttaattttaa tggttcttgg gtgcttaata atgattatta tagatcattg 9000
 cctgggacct tttgtggtag agatgttttt gacttaattt atcagctggt taaaggttta 9060
 gcacagcctg tggatttctt ggcattgact gctagttcca ttgctggtgc tatacttgct 9120
 gtaattgttg ttttggtgtt ttattactta ataaagctta aacgtgcttt tgggtattac 9180
 accagtattg tttttgtaa tgtgattgtg tgggtgtgaa attttatgat gctttttgtg 9240
 tttcaagttt accctacact ttcttgtgta tatgctattt gttattttta tgccacgctt 9300
 tatttccctt cggagataag tgtgataatg catttacaat ggctagtat gtatggcact 9360
 attatgcctt tatggttttg tttgctatat atatctgttg ttgtttcaaa tcatgctttt 9420
 tgggtatttt ctactgcag acagcttggg acttctgttc gtagtgatgg tacatttgaa 9480
 gaaatggctc ttactacttt tatgattaca aaagattctt attgtaagct taagaattct 9540
 ttgtctgatg ttgcttttaa tagatatttg agtttgtata ataaatatag gtattacagc 9600
 ggtaaaatgg atactgctgc atatagggag gctgcttggt ctgagttggc taaagcaatg 9660

ES 2 788 393 T3

gatacattta ccaataataa tggtagtgat gtgctttacc aaccgcctac tgcttccggt 9720
tcaacttcat tcttgcaatc tggtattgtg aaaatggtta atcctacttc taaggtagaa 9780
ccatgtattg tcagtgttac ctatggtaat atgacattga atggtttatg gttggatgat 9840
aaggctact gtcccagaca tgtgatatgt tctgcttcag atatgactta tccagattat 9900
acaaatttgt tgtgtagagt aacatcaagt gattttactg tattgtttga tctgctaagc 9960
cttacagtga tgtcttatca aatgcagggt tgtatgcttg ttcttacagt gaccctgcaa 10020
aattctcgta cgccaaaata tacatttggt gtggttaaac ctggtgagac ttttactggt 10080
ttagctgctt ataacggcaa accacaagga gcctttcatg tgactatgcg tagtagttat 10140
accattaagg gttccttttt atgcggatct tgtggatctg ttggttatgt aataatgggt 10200
gattgtgta aatttgtgta tatgcatcaa ttggagctta gtactggttg tcatactggt 10260
actgatttca atggggattt ttatggtcct tataaggatg ctccaggttgt ccaattgcc 10320
gttcaggatt atatacaatc tgtaatttt gtagcatggc tttatgctgc tatacttaat 10380
aattgtaatt ggtttgtaca aagtgataag tgttctgttg aagattttaa tgtgtgggct 10440
ttgtctaatt ggtttagcca agttaagtct gatcttgta tagatgcttt agcttctatg 10500
actggtgtgt ctttgaaac actattggct gctattaagc gtcttaagaa tggttttcaa 10560
ggacgtcaga ttatgggtag ttgctccttt gaggatgaat tgacacctag cgatgtttat 10620
caacaactcg ctggatcaa gttacaatca aagcgtacta gattggttaa aggcatgtt 10680
tgttggatta tggcttctac atttttgttt agttgtataa ttacagcatt tgtgaaatgg 10740
actatgttta tgtatgtaac tactaatatg cttagtatta cgttttgtgc actttgtgtt 10800
ataagtttgg ccatgttgtt ggttaaacat aagcatcttt atttgactat gtatataatt 10860
cctgtgcttt ttacactgct gtataacaac tatttggttg tgtacaagca gacatttaga 10920
ggctatgttt atgcatggct atcatattat gttccatcag ttgagtatac ttatactgat 10980
gaagtaattt atggcatgtt attgcttata ggaatggtct ttgttacatt acgtagcatt 11040
aaccatgatt tgttctcttt tataatgttt gttggtcgtg tgatttctgt tgtctctttg 11100
tggtacatgg gttctaactt agaggaagaa attcttotta tgttggcttc tcttttgggt 11160
acttacacat ggacaacagc tttatctatg gctgcagcaa aggttattgc taagtgggtt 11220
gctgtgaatg ttttgtattt cacagatata cctcaaatta agatagtgct tgtatgctat 11280
ttgtttatag gttatattat tagctgttat tggggtttgt tttccttgat gaacagtttg 11340
tttagaatgc ctttgggtgt ttataattat aaaatttcag tacaggaatt aagatatatg 11400
aatgctaatt gattgcgcc tcctaagaat agttttgaag ccctcatgct taattttaag 11460
cttttgggta ttggaggtgt gccaatatt gaagtatctc aatttcaatc aaaattgact 11520

ES 2 788 393 T3

gatgttaaat gtgctaagt tgtcttgctt aattgcttgc aacatttgca tgttgcttct 11580
aactctaagt tgtggcaata ttgtagcact ttgcacaatg aaatacttgc cacttctgat 11640
ctgggtgttg cttttgaaaa gcttgctcag ttgttaattg ttttgtttgc taatccagct 11700
gctgtggata gcaagtgcct gactagtatt gaagaagttt gcgacgatta cgcaaaggac 11760
aatactgttt tgcaggcttt acagagtgaa tttgttaata tggctagctt cgttgaatat 11820
gaagttgcta agaaaaatct tgatgaggcg tgttctagtg gttctgctaa tcgacagcag 11880
ttaaaacagc tagagaaagc ctgtaatatt gctaaatctg cttatgaacg cgaccgtgct 11940
gtagcaagaa agttggagcg tatggcagat ttggctctca ctaatatgta taaagaagct 12000
agaattaatg ataagaagag taaggttggt tctgccttgc aaactatgct ttttagtatg 12060
gtgctgaagt tagataatca agctctgaat tcaatattag ataatgctgt gaagggttgt 12120
gtaccattga atgcaatccc ttcattggca gcaaatactc tgactataat tgtaccagat 12180
aaaagtgttt atgatcaggt agttgacaat gtctatgtta cctatgctggg taatgtatgg 12240
cagattcaaa ctatccaaga ttcagatggt acaataagc agttgaatga gatatctgat 12300
gattgtaact ggccactagt tattattgca aatcggcata atgaggtatc tgctaccggt 12360
ttgcaaaata atgaattaat gcctgctaag ttgaaaactc aggttgtaa tagtggcca 12420
gatcagactt gtaatacacc tactcaatgt tactataata atagttaca tgggaagatt 12480
gtttatgcta tacttagtga tgttgatggt cttaagtata caaaaattct taaagatgat 12540
ggcaattttg ttgttttggg gttagatcct ccttgtaaat ttactgttca agatgttaa 12600
ggctctaaaa ttaagtacct ttattttga aaaggttgta acacactagc aagaggctgg 12660
gttggttgta caatttctc tacagttaga ttgcaagctg gaactgctac tgagtatgct 12720
tccaactcat ctatattatc tttatgtgcg ttttctgtag atcctaagaa aacgtattta 12780
gattttatac aacagggag aacacctatt gccaatgtg ttaaaatggt gtgtgacat 12840
gctggtaccg gtatggccat tactgttaaa cccgatgcta ccactagtca ggattcatat 12900
gggtgtgctg ctgtttgtat atattgccgc gcacgagttg aacaccaga tgttgatggg 12960
ttgtgcaaat tacgcggcaa gtttgtaaa gtgcctgtag gtataaaaga tcctgtgtct 13020
tatgttttga cacatgatgt ttgtcaagtt tgtggatfff ggcgggatgg aagctgttca 13080
tgtgttagca ctgacactac tgttcagtca aaagatacta attttttaa cgggttcggg 13140
gtacgagtgt agatgccct ctcgaccct gtgccagtgg tttatctact gatgtacaat 13200
taagggcatt tgatatttgc aatgctagtg ttgctggcat tggtttacct ttaaaagtta 13260
attgctgccg ttttcagcgt gttgatgaga acggtgataa attagatcag ttctttgttg 13320
ttaaggagc agatctgact atatataata gagagatgga atgctatgag cgtgtaaaag 13380
attgtaagtt tgtggctgaa cacgatttct ttacatttga tgtagaaggt agtcgtgtgc 13440

ES 2 788 393 T3

cacacattgt acgcaaggat ttaacaaagt atactatggt ggatctttgc tatgcattgc 13500
gacatthttga tgcgaatgat tgcattgctgc tttgtgacat tctctctata tatgctggtt 13560
gtgaacaatc ctactttact aagaaggatt ggtatgattt tgttgaaaat cctgatatta 13620
ttaatgttta taaaaagcta ggacctatth ttaatagagc cctagttagc gctactgagt 13680
ttgcagacaa attggtggag gtaggcttag taggcattth aacacttgat aaccaagatt 13740
taaattggtaa atggtatgat tttggtgact atgttattgc agccccaggg tgtggtggtg 13800
ctatagcaga ctcttattat tcttatatga tgcctatgct gacctatggt catgcattgg 13860
attgtgaatt gtatgtgaat aatgcttata gactatthga tcttgtacag tatgattthta 13920
ctgattacaa gctcgaattg ttaataagt atthtaagca ctggagtatg ccataccatc 13980
ctaacacggt tgattgtcag gatgatcggg gtatcataca ttgtgctaat ttaacatac 14040
thtttagtat ggtthttacct aatacatggt ttgggcctct tgttaggcaa atthttgtgg 14100
atggtgtgcc thttgttgtt tcaattggct accattataa agaacttggg attgtgatga 14160
acatggatgt ggatacacat cgttatcgtt tgtctthtaa agacttgctt ttatatgctg 14220
ctgatccagc thttgcatga gcttctgcta gtgcattgta tgatttacgc acttgctggt 14280
ttagtgttgc ggctataaca agcgggtgaa aatthcaaac agttaaacct ggtaatthta 14340
atcaggattt ttatgattth atthtaagta agggcctgct taaagagggt agttcagttg 14400
atctgaagca cthtttctth acgcaggatg gtaatgctgc tattactgat tataattatt 14460
ataagtacaa thttgccacc atggtggaca ttaagcagtt gttgtthgtt ttggaagttg 14520
thtataagta thttgagatt tatgatggg ggtgtatacc ggcatcacia gtcattgtta 14580
ataattatga taagagtgct ggctatccat ttaataaatt tggaaaagcc aggctctatt 14640
atgaagcatt atcatttgag gagcaggatg aaatthacgc ctatactaag cgcaatgtcc 14700
tgccaacact tactcaaatg aatthgaaat atgctattag tgctaagaat agagcccgca 14760
ctgttgctgg tgtthccata cttagtacta tgactggcag aatgtthcat caaaaatggt 14820
tgaaaagtat agcagctaca cgtggtgttc ctgttgtht atggcaccact aagthttatg 14880
gcggctggga tgatatgtha cgtcgcctta ttaaagatgt tgataatcct gtacttatgg 14940
gttgggatta tcttaagtgt gatcgtgcta tgccaacat actacgtatt gttagtagtc 15000
tggctttggc ccgaaaacat gaggcatggt gttcgcгаа agataggtht tatcgacttg 15060
cgaatgaatg cgcacaagtt ctgagtгаа ttgttatgtg tgggtggctgt tattatgtha 15120
agcctggtgg cactagtagt ggtgatgcaa ctactgctth tgctaattca gthtttaaca 15180
tatgtcaagc tgtthcagcc aatgtatgtc cthtaatgtc atgcaatggg aataagattg 15240
aagatttgag tatacgtgct cthcagaagc gcttatactc acatgtgtat agaagtgata 15300

ES 2 788 393 T3

tggttgattc aacctttgtc acagaatatt atgaatTTTT aaataagcat tttagtatga 15360
 tgatTTTgag tgatgatggc gttgtgtgtt ataattctga ttatgCGTCC aaagggTata 15420
 ttgctaatat aagtgccttt caacaggtat tgtattatca aaataacgTT tttatgtcag 15480
 aatccaaatg ttgggTTgaa aatgacataa acaatggacc tcatgaattt tgttcacaac 15540
 atacaatgct tgtaaagatg gatggggacg atgtctatct tccatatacct gatcctagtc 15600
 gtatattagg agctggatgt tttgtagatg atttgtTaaa gactgatagt gttctTTTaa 15660
 tagaacgatt tgtaagtctt gcaatagatg cttatccact tgtgtaccac gaaaatgaag 15720
 aataccaaaa ggTTTTtCGT gtttatttgg agtatataaa gaagttgtac aatgacctgg 15780
 gtaatcagat cttggatagc tacagtgtta ttttaagtac ttgtgatgga caaaagtTTa 15840
 ctgatgagtc cttttacaag aacatgtatt taagaagtgc agttatgcag agtgttgag 15900
 cttgCGTggt ctgctcttcc caaacatcat tacgTTgtgg cagttgcatc agaaagcctc 15960
 ttctttgctg caagtgttgt tacgatcatg ttatggcaac tgatcataaa tatgTTTtga 16020
 gtgTTTcacc atatgtgtgt aacgcaccag gatgtgatgt aatgatgtt accaaattgt 16080
 atctaggtgg tatgtcatat tattgtgaag atcataagcc acaatattcg tttaaagtgg 16140
 taatgaatgg tatggTTTTt ggtctatata aacaatcttg tacaggatct cCGTacaatag 16200
 atgattTTTaa tcgtatagct agttgTaaat ggactgatgt tgatgattac atactggcta 16260
 atgaatgtac agagcGcttg aaattgtttg ctgcagaaac gcaaaaggcg actgaggaag 16320
 ctttaagca gagttatgca tcagcaacaa tacaagagat tgttagtgag cgcgaattga 16380
 tcctctcttg ggagattgga aaagtgaagc caccactTaa taaaaattat gtttttactg 16440
 gctaccattt tactaaaaat ggcaagacag ttttaggtga gtatgTTTTt gataagagtg 16500
 agttgactaa tgggtgtgtat tatcGcgcca caaccactta taagctatct gtaggagatg 16560
 tttttgTTTTt aacctctcat tcagtagcta atttaagtgc tcctacgctt gtgCCgcagg 16620
 agaattatag tagtattaga tttgctagtg tttatagtgt gcttgagaca tttcagaaca 16680
 atgttTgTgaa ctatcaacac attggtatga aacgTtattg caccgtgcaa ggacctcctg 16740
 gtacaggaaa gtcacatctt gctattggtc ttgctgtata ttattgtaca gcacgtgtag 16800
 tatacactgc ggccagccat gcagctgttg acgcattgtg tgaaaaagca taaaaattt 16860
 tgaatataaa tgattgcact cgtattgttc ctgccaaaggT cagggTggag tgctatgata 16920
 agtttaaaaat taatgacacc actcgtaaGT atgtgTTTtac tactataaat gcattacctg 16980
 agatggTgac tgatattgtt gttgtagatg aagTtagtat gcttaccat tatgagcttt 17040
 ctgttattaa tgctcgtatt cgcgctaagc attatgTTTta tattggtgat cctgctcaat 17100
 tgccagcacc acgtgtgtta ttgagcaagg gtacactTga acctaaatat tttaacactg 17160
 ttactaagct tatgtgttgc ttagggccag acatTTTTtct tggTacaatgt tatagatgtc 17220

ES 2 788 393 T3

ctaaggaaat cgttgataca gtgtctgcct tggtttatga aaataagctt aaggctaaga 17280
 atgaaagtag ttcattgtgt ttaaggtct attataaagg cgttacaaca catgaaagtt 17340
 ctagtctgtt aaatatgcag cagatttatt tgattaataa gtttttgaag gtaaccctt 17400
 tgtggcataa agccgttttt attagcccat ataatagtca gaactttgca gctaagcgcg 17460
 ttttgggttt gcaaacccaa accgtggatt ctgcgcaagg ttctgaatat gattatgtta 17520
 tatattcaca gactgcagaa acagcgcatt ctgtaaatgt taatcgcttc aatgttgcta 17580
 ttactcgagc caagaaaggt attccttgcg ttatgagtaa tatgcagttg tttgaagcat 17640
 tacagtttac tacattgacc gtagataaag tgccacaggc cgttgaaacg agagttcaat 17700
 gtagtaccaa tttatttaaa gattgtagca agagttatag tggttaccac ccagctcatg 17760
 ctccctcatt tttggcagta gatgacaaat ataaggcaac tggcgattta gccgtgtgtc 17820
 ttggtattgg agattctgct gttacatatt caagattaat atcactcatg ggttttaaac 17880
 tggatgttac ccttgatggg tattgtaagc tttttataac taaagaagaa gctgttaaac 17940
 gcgtgcgtgc ttgggttggc tttgatgctg aagggtctca tgccacgcgt gatagcattg 18000
 ggacaaaatt ccacttcaa ttagggtttt ccacaggaat tgattttgtt gtggaagcca 18060
 ctggtttgtt tgctgataga gatggttaca gctttaaaaa ggctgtggct aaagctctc 18120
 ctggtgaaca atttaagcat ctcatccctt tgatgaogag aggtcagcgc tgggatgttg 18180
 ttagacctag aatagtacaa atgtttgcag atcatttaat tgatctgtct gattgtgttg 18240
 tgctagttag atgggcagcc aactttgagc tcaacttgtct ccgctacttt gcaaaaagtag 18300
 gtcgtgagat ctcttgtaat gtgtgacta aacgtgccac agcttacaat tctagaactg 18360
 gttactatgg ttgttggcgc catagtgtta catgtgatta cttgtataat ccaactattg 18420
 ttgatattca acagtgggga tatattggtt ctttatcaag taatcatgat ttatattgta 18480
 gtgtccataa aggagcacat gttgcctcct ctgatgctat aatgacacgg tgtttggcgg 18540
 tttatgattg tttttgcaat aatattaatt ggaatgtgga gtatcccatc atttcaaag 18600
 agttaagtat taatacctct tgtaggtct tgcagcgtgt tatgcttaa gctgccatgc 18660
 tctgcaacag atatactttg tgttatgata ttggcaatcc aaaagcgatt gcctgtgtca 18720
 aagatthtga ttttaagttc tatgatgccc aaccaattgt taagtctgtc aagactcttt 18780
 tgtatthtth tgaggcacat aaggactctt ttaaagatgg tttgtgtatg ttttggact 18840
 gtaatgtgga taagtatcca ccgaatgcag ttgtatgtag atttgacacg agagtgttga 18900
 ataatttaaa tcttcctggc tgtaatggag gtagtttgta tgtaacaaa catgcattcc 18960
 aactaaacc cttttctagg gcagcctttg agcatttgaa gcctatgcca tttttctatt 19020
 attcagatac gccttgcgtg tatatggatg gcatggatgc taagcaggtt gattatgtac 19080

ES 2 788 393 T3

ctttgaaatc cgccacttgc atcacaagat gcaatthtagg tgggtgcagtt tgtttaaaac 19140
 atgctgaaga gtatcgtgag tacctagagt cttacaatac agctactaca gcaggtttta 19200
 ctttttgggt ctataagaca tttgattttt ataatttgtg gaatacgttc accaagctac 19260
 aaagcttgga gaatgttgta tataatthtag tcaagactgg tcattataca ggacaggctg 19320
 gtgaaatgcc ttgtgccatt ataaatgata aagttgtggc taagatcgat aaggaggatg 19380
 ttgtcatttt tattaataat acaacatata ctactaatgt ggctgttgaa ttatttgcca 19440
 agcgcagtat tgcacacccat ccagagctta agctctthtag aaatttgaat atagacgtgt 19500
 gctggaagca cgtcatttgg gattatgcta gagaaagtat atthtgcagt aatacctatg 19560
 gtgtctgcat gtatacagat ttaaagttca ttgataaatt gaatgtcctt tttgatggtc 19620
 gtgataatgg tgctcttgaa gctthtaaac gctctaataa tggcgtthtac atthccacga 19680
 caaaagttaa gagtctthtcg atgataagag gtccaccgcg tgctgaatta aatggcgtag 19740
 tgggtggacaa ggttggagac acagattgtg tgtthtattt tgctgtgcgt aaagagggtc 19800
 aggatgtcat cthcagccaa thcagacgcc tgagagtcag ctctaaccag agcccacaag 19860
 gtaatctggg gagtaatgaa cccggtaatg tccgtggtaa tgatgctctg gcaacctcca 19920
 ctatctthtac acaaagccgt gttattagct cththacatg tctactgat atggaaaaag 19980
 atthtatagc thtagatcaa gatgtgttha thcagaagta tggthtggag gactatgcct 20040
 ttgaacacat tgtthtatgg taththcaacc agaagattat tgggtgthtg catttgthta 20100
 taggcttgta ccgaagacag caaactthca atthggttat tcaggagtht gththcatacg 20160
 actccagcat aactcttht ththctactg atgagaagag tgggtgtagt aagagthtth 20220
 gcactgttat agataththt thggatgatt thgtggctct tgtcaagtca cthaatctta 20280
 actgtgtgag taagthtgtt aatgttaatg thgaththta agaththcag thcatgctth 20340
 ggtgtaacga tgagaaagth atgactthct atcctcgtht gcaagctgca thctgactgga 20400
 agcctggtha thctatgcct gtattatata agtaththgaa thccccaatg gaaagagtha 20460
 gtctctggaa thtatgggaag ccagthactt tgcctacagg ctgtatgat aatgttgcta 20520
 agtatactca gthtatgtcaa thctgaata ctacaacatt agctgtacct gthaatatgc 20580
 gagththtga ththagtgca gththcagaaa aaggagtagc accgggthct gcagthctta 20640
 ggcagthgth gcctgctggt actathcttg tagataatga ththatacca ththgtgagtg 20700
 acagthtgcg tacataththt ggggathgta thaaccthacc cththgathgt caatgggath 20760
 tgataatctc tgatathgtat gacctatta ctaagaacat aggggagthc aatgthaagta 20820
 aagathgtht cththacatac atthgtcata thgathcgcga caagthtagct ctgggtggca 20880
 gtgttgctat aaaaataaca gagththctt ggaatgcaga atthataag thaatgggth 20940
 atththgcatt thggacgtht thctgcacaa atgcaaatgc thctthctagth gaagggthth 21000

ES 2 788 393 T3

taattggcat aaattatttg ggtaagccca aggttgagat agatggaaat gttatgcatg 21060
 ccaattattt gttttggaga aattccacag tttggaacgg ggggtgottat agcctgtttg 21120
 atatggctaa attcccgctt aagttggctg gtactgccgt aataaattta agagcagacc 21180
 agattaatga tatggtttat tcccttcttg aaaagggtaa actacttggt agagatacaa 21240
 ataaagaagt ttttgttggt gacagtatgg ttaatgtaat ctaa 21284

<210> 12
 <211> 7094
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

5

<400> 12

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

10

ES 2 788 393 T3

Met Pro Val Gln Ser Arg Lys Phe Ile Val Pro Arg Val Met Tyr Leu
180 185 190

Arg Lys Cys Gly Glu Lys Gly Ala Tyr Asn Lys Asp His Lys Arg Gly
195 200 205

Gly Phe Glu His Val Tyr Asn Phe Lys Val Glu Asp Ala Tyr Asp Leu
210 215 220

Val His Asp Glu Pro Lys Gly Lys Phe Ser Lys Lys Ala Tyr Ala Leu
225 230 235 240

Ile Arg Gly Tyr Arg Gly Val Lys Pro Leu Leu Tyr Val Asp Gln Tyr
245 250 255

Gly Cys Asp Tyr Thr Gly Gly Leu Ala Asp Gly Leu Glu Ala Tyr Ala
260 265 270

Asp Lys Thr Leu Gln Glu Met Lys Ala Leu Phe Pro Ile Trp Ser Gln
275 280 285

Glu Leu Pro Phe Asp Val Thr Val Ala Trp His Val Val Arg Asp Pro
290 295 300

Arg Tyr Val Met Arg Leu Gln Ser Ala Ser Thr Ile Arg Ser Val Ala
305 310 315 320

Tyr Val Ala Asn Pro Thr Glu Asp Leu Cys Asp Gly Ser Val Val Ile
325 330 335

Lys Glu Pro Val His Val Tyr Ala Asp Asp Ser Ile Ile Leu Arg Gln
340 345 350

His Asn Leu Val Asp Ile Met Ser Cys Phe Tyr Met Glu Ala Asp Ala
355 360 365

Val Val Asn Ala Phe Tyr Gly Val Asp Leu Lys Asp Cys Gly Phe Val
370 375 380

Met Gln Phe Gly Tyr Ile Asp Cys Glu Gln Asp Leu Cys Asp Phe Lys
385 390 395 400

Gly Trp Val Pro Gly Asn Met Ile Asp Gly Phe Ala Cys Thr Thr Cys
405 410 415

Gly His Val Tyr Glu Thr Gly Asp Leu Leu Ala Gln Ser Ser Gly Val
420 425 430

ES 2 788 393 T3

Leu Pro Val Asn Pro Val Leu His Thr Lys Ser Ala Ala Gly Tyr Gly
 435 440 445

Gly Phe Gly Cys Lys Asp Ser Phe Thr Leu Tyr Gly Gln Thr Val Val
 450 455 460

Tyr Phe Gly Gly Cys Val Tyr Trp Ser Pro Ala Arg Asn Ile Trp Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Leu Lys Ser Ser Val Lys Ser Tyr Asp Gly Leu Val Tyr Thr
 485 490 495

Gly Val Val Gly Cys Lys Ala Ile Val Lys Glu Thr Asn Leu Ile Cys
 500 505 510

Lys Ala Leu Tyr Leu Asp Tyr Val Gln His Lys Cys Gly Asn Leu His
 515 520 525

Gln Arg Glu Leu Leu Gly Val Ser Asp Val Trp His Lys Gln Leu Leu
 530 535 540

Leu Asn Arg Gly Val Tyr Lys Pro Leu Leu Glu Asn Ile Asp Tyr Phe
 545 550 555 560

Asn Met Arg Arg Ala Lys Phe Ser Leu Glu Thr Phe Thr Val Cys Ala
 565 570 575

Asp Gly Phe Met Pro Phe Leu Leu Asp Asp Leu Val Pro Arg Ala Tyr
 580 585 590

Tyr Leu Ala Val Ser Gly Gln Ala Phe Cys Asp Tyr Ala Gly Lys Ile
 595 600 605

Cys His Ala Val Val Ser Lys Ser Lys Glu Leu Leu Asp Val Ser Leu
 610 615 620

Asp Ser Leu Gly Ala Ala Ile His Tyr Leu Asn Ser Lys Ile Val Asp
 625 630 635 640

Leu Ala Gln His Phe Ser Asp Phe Gly Thr Ser Phe Val Ser Lys Ile
 645 650 655

Val His Phe Phe Lys Thr Phe Thr Thr Ser Thr Ala Leu Ala Phe Ala
 660 665 670

Trp Val Leu Phe His Val Leu His Gly Ala Tyr Ile Val Val Glu Ser
 675 680 685

ES 2 788 393 T3

Asp Ile Tyr Phe Val Lys Asn Ile Pro Arg Tyr Ala Ser Ala Val Ala
 690 695 700

Gln Ala Phe Arg Ser Val Ala Lys Val Val Leu Asp Ser Leu Arg Val
 705 710 715 720

Thr Phe Ile Asp Gly Leu Ser Cys Phe Lys Ile Gly Arg Arg Arg Ile
 725 730 735

Cys Leu Ser Gly Ser Lys Ile Tyr Glu Val Glu Arg Gly Leu Leu His
 740 745 750

Ser Ser Gln Leu Pro Leu Asp Val Tyr Asp Leu Thr Met Pro Ser Gln
 755 760 765

Val Gln Lys Thr Lys Gln Lys Pro Ile Tyr Leu Lys Gly Ser Gly Ser
 770 775 780

Asp Phe Ser Leu Ala Asp Ser Val Val Glu Val Val Thr Thr Ser Leu
 785 790 795 800

Thr Pro Cys Gly Tyr Ser Glu Pro Pro Lys Val Ala Asp Lys Ile Cys
 805 810 815

Ile Val Asp Asn Val Tyr Met Ala Lys Ala Gly Asp Lys Tyr Tyr Pro
 820 825 830

Val Val Val Asp Gly His Val Gly Leu Leu Asp Gln Ala Trp Arg Val
 835 840 845

Pro Cys Ala Gly Arg Arg Val Thr Phe Lys Glu Gln Pro Thr Val Asn
 850 855 860

Glu Ile Ala Ser Thr Pro Lys Thr Ile Lys Val Phe Tyr Glu Leu Asp
 865 870 875 880

Lys Asp Phe Asn Thr Ile Leu Asn Thr Ala Cys Gly Val Phe Glu Val
 885 890 895

Asp Asp Thr Val Asp Met Glu Glu Phe Tyr Ala Val Val Ile Asp Ala
 900 905 910

Ile Glu Glu Lys Leu Ser Pro Cys Lys Glu Leu Glu Gly Val Gly Ala
 915 920 925

Lys Val Ser Ala Phe Leu Gln Lys Leu Glu Asp Asn Ser Leu Phe Leu

ES 2 788 393 T3

Ser His Val Cys Lys Cys Gly Glu Ser Met Val Leu Ile Asp Val
 1175 1180 1185

Asp Val Pro Phe Thr Ala His Phe Ala Leu Lys Asp Lys Leu Phe
 1190 1195 1200

Cys Ala Phe Ile Thr Lys Arg Ser Val Tyr Lys Ala Ala Cys Val
 1205 1210 1215

Val Ala Val Asn Asp Ser His Ser Met Ala Val Val Asp Gly Lys
 1220 1225 1230

Gln Ile Asp Asp His Cys Ile Thr Ser Ile Thr Ser Asp Lys Phe
 1235 1240 1245

Asp Phe Ile Ile Gly His Gly Met Ser Phe Ser Met Thr Thr Phe
 1250 1255 1260

Glu Ile Ala Gln Leu Tyr Gly Ser Cys Ile Thr Pro Asn Val Cys
 1265 1270 1275

Phe Val Lys Gly Asp Ile Ile Lys Val Ser Lys Arg Val Lys Ala
 1280 1285 1290

Glu Val Val Val Asn Pro Ala Asn Gly His Met Ala His Gly Gly
 1295 1300 1305

Gly Val Ala Lys Ala Ile Ala Val Ala Ala Gly Gln Gln Phe Val
 1310 1315 1320

Lys Glu Thr Thr Asp Met Val Lys Ser Lys Gly Val Cys Ala Thr
 1325 1330 1335

Gly Asp Cys Tyr Val Ser Thr Gly Gly Lys Leu Cys Lys Thr Val
 1340 1345 1350

Leu Asn Val Val Gly Pro Asp Ala Arg Thr Gln Gly Lys Gln Ser
 1355 1360 1365

Tyr Ala Leu Leu Glu Arg Val Tyr Lys His Leu Asn Lys Tyr Asp
 1370 1375 1380

Cys Val Val Thr Thr Leu Ile Ser Ala Gly Ile Phe Ser Val Pro
 1385 1390 1395

Ser Asp Val Ser Leu Thr Tyr Leu Leu Gly Thr Ala Lys Lys Gln
 1400 1405 1410

ES 2 788 393 T3

Val Val Leu Val Ser Asn Asn Gln Glu Asp Phe Asp Leu Ile Ser
 1415 1420 1425

Lys Cys Gln Ile Thr Ala Val Glu Gly Thr Lys Lys Leu Ala Glu
 1430 1435 1440

Arg Leu Ser Phe Asn Val Gly Arg Ser Ile Val Tyr Glu Thr Asp
 1445 1450 1455

Ala Asn Lys Leu Ile Leu Ser Asn Asp Val Ala Phe Val Ser Thr
 1460 1465 1470

Phe Asn Val Leu Gln Asp Val Leu Ser Leu Arg His Asp Ile Ala
 1475 1480 1485

Leu Asp Asp Asp Ala Arg Thr Phe Val Gln Ser Asn Val Asp Val
 1490 1495 1500

Val Pro Glu Gly Trp Arg Val Val Asn Lys Phe Tyr Gln Ile Asn
 1505 1510 1515

Gly Val Arg Thr Val Lys Tyr Phe Glu Cys Pro Gly Gly Ile Asp
 1520 1525 1530

Ile Cys Ser Gln Asp Lys Val Phe Gly Tyr Val Gln Gln Gly Ser
 1535 1540 1545

Phe Asn Lys Ala Thr Val Ala Gln Ile Lys Ala Leu Phe Leu Asp
 1550 1555 1560

Lys Val Asp Ile Leu Leu Thr Val Asp Gly Val Asn Phe Thr Asn
 1565 1570 1575

Arg Phe Val Pro Val Gly Glu Ser Phe Gly Lys Ser Leu Gly Asn
 1580 1585 1590

Val Phe Cys Asp Gly Val Asn Val Thr Lys His Lys Cys Asp Ile
 1595 1600 1605

Asn Tyr Lys Gly Lys Val Phe Phe Gln Phe Asp Asn Leu Ser Ser
 1610 1615 1620

Glu Asp Leu Lys Ala Val Arg Ser Ser Phe Asn Phe Asp Gln Lys
 1625 1630 1635

Glu Leu Leu Ala Tyr Tyr Asn Met Leu Val Asn Cys Ser Lys Trp
 1640 1645 1650

ES 2 788 393 T3

Gln Val Val Phe Asn Gly Lys Tyr Phe Thr Phe Lys Gln Ala Asn
1655 1660 1665

Asn Asn Cys Phe Val Asn Val Ser Cys Leu Met Leu Gln Ser Leu
1670 1675 1680

Asn Leu Lys Phe Lys Ile Val Gln Trp Gln Glu Ala Trp Leu Glu
1685 1690 1695

Phe Arg Ser Gly Arg Pro Ala Arg Phe Val Ser Leu Val Leu Ala
1700 1705 1710

Lys Gly Gly Phe Lys Phe Gly Asp Pro Ala Asp Ser Arg Asp Phe
1715 1720 1725

Leu Arg Val Val Phe Ser Gln Val Asp Leu Thr Gly Ala Ile Cys
1730 1735 1740

Asp Phe Glu Ile Ala Cys Lys Cys Gly Val Lys Gln Glu Gln Arg
1745 1750 1755

Thr Gly Val Asp Ala Val Met His Phe Gly Thr Leu Ser Arg Glu
1760 1765 1770

Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Thr Val Asp Cys Ser Cys Gly Lys Lys
1775 1780 1785

Leu Ile His Cys Val Arg Phe Asp Val Pro Phe Leu Ile Cys Ser
1790 1795 1800

Asn Thr Pro Ala Ser Val Lys Leu Pro Lys Gly Val Gly Ser Ala
1805 1810 1815

Asn Ile Phe Lys Gly Asp Lys Val Gly His Tyr Val His Val Lys
1820 1825 1830

Cys Glu Gln Ser Tyr Gln Leu Tyr Asp Ala Ser Asn Val Lys Lys
1835 1840 1845

Val Thr Asp Val Thr Gly Asn Leu Ser Asp Cys Leu Tyr Leu Lys
1850 1855 1860

Asn Leu Lys Gln Thr Phe Lys Ser Val Leu Thr Thr Tyr Tyr Leu
1865 1870 1875

Asp Asp Val Lys Lys Ile Glu Tyr Lys Pro Asp Leu Ser Gln Tyr

ES 2 788 393 T3

1880						1885						1890			
Tyr	Cys	Asp	Gly	Gly	Lys	Tyr	Tyr	Thr	Gln	Arg	Ile	Ile	Lys	Ala	
1895						1900					1905				
Gln	Phe	Lys	Thr	Phe	Glu	Lys	Val	Asp	Gly	Val	Tyr	Thr	Asn	Phe	
1910						1915					1920				
Lys	Leu	Ile	Gly	His	Thr	Val	Cys	Asp	Ile	Leu	Asn	Ala	Lys	Leu	
1925						1930					1935				
Gly	Phe	Asp	Ser	Ser	Lys	Glu	Phe	Val	Glu	Tyr	Lys	Val	Thr	Glu	
1940						1945					1950				
Trp	Pro	Thr	Ala	Thr	Gly	Asp	Val	Val	Leu	Ala	Thr	Asp	Asp	Leu	
1955						1960					1965				
Tyr	Val	Lys	Arg	Tyr	Glu	Arg	Gly	Cys	Ile	Thr	Phe	Gly	Lys	Pro	
1970						1975					1980				
Val	Ile	Trp	Leu	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Ser	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	
1985						1990					1995				
Tyr	Phe	Asn	Arg	Pro	Leu	Leu	Val	Asp	Glu	Asn	Lys	Phe	Asp	Val	
2000						2005					2010				
Leu	Lys	Val	Asp	Asp	Val	Asp	Asp	Gly	Gly	Asp	Ile	Ser	Glu	Ser	
2015						2020					2025				
Asp	Ala	Lys	Glu	Pro	Lys	Glu	Ile	Asn	Ile	Ile	Lys	Leu	Ser	Gly	
2030						2035					2040				
Val	Lys	Lys	Pro	Phe	Lys	Val	Glu	Asp	Ser	Val	Ile	Val	Asn	Asp	
2045						2050					2055				
Asp	Thr	Ser	Glu	Ile	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Leu	Ser	Ile	Val	Asp	
2060						2065					2070				
Val	Tyr	Asp	Met	Trp	Leu	Thr	Gly	Cys	Arg	Cys	Val	Val	Arg	Thr	
2075						2080					2085				
Ala	Asn	Ala	Leu	Ser	Arg	Ala	Val	Asn	Val	Pro	Thr	Ile	Arg	Lys	
2090						2095					2100				
Phe	Ile	Lys	Phe	Gly	Met	Thr	Leu	Val	Ser	Ile	Pro	Ile	Asp	Leu	
2105						2110					2115				

ES 2 788 393 T3

Leu Asn Leu Arg Glu Ile Lys Pro Val Phe Asn Val Val Lys Ala
 2120 2125 2130
 Val Arg Asn Lys Ile Ser Ala Cys Phe Asn Phe Ile Lys Trp Leu
 2135 2140 2145
 Phe Val Leu Leu Phe Gly Trp Ile Lys Ile Ser Ala Asp Asn Lys
 2150 2155 2160
 Val Ile Tyr Thr Thr Glu Val Ala Ser Lys Leu Thr Cys Lys Leu
 2165 2170 2175
 Val Ala Leu Ala Phe Lys Asn Ala Phe Leu Thr Phe Lys Trp Ser
 2180 2185 2190
 Val Val Ala Arg Gly Ala Cys Ile Ile Ala Thr Ile Phe Leu Leu
 2195 2200 2205
 Trp Phe Asn Phe Ile Tyr Ala Asn Val Ile Phe Ser Asp Phe Tyr
 2210 2215 2220
 Leu Pro Lys Ile Gly Phe Leu Pro Thr Phe Val Gly Lys Ile Ala
 2225 2230 2235
 Gln Trp Ile Lys Asn Thr Phe Ser Leu Val Thr Ile Cys Asp Leu
 2240 2245 2250
 Tyr Ser Ile Gln Asp Val Gly Phe Lys Asn Gln Tyr Cys Asn Gly
 2255 2260 2265
 Ser Ile Ala Cys Gln Phe Cys Leu Ala Gly Phe Asp Met Leu Asp
 2270 2275 2280
 Asn Tyr Lys Ala Ile Asp Val Val Gln Tyr Glu Ala Asp Arg Arg
 2285 2290 2295
 Ala Phe Val Asp Tyr Thr Gly Val Leu Lys Ile Val Ile Glu Leu
 2300 2305 2310
 Ile Val Ser Tyr Ala Leu Tyr Thr Ala Trp Phe Tyr Pro Leu Phe
 2315 2320 2325
 Ala Leu Ile Ser Ile Gln Ile Leu Thr Thr Trp Leu Pro Glu Leu
 2330 2335 2340
 Phe Met Leu Ser Thr Leu His Trp Ser Val Arg Leu Leu Val Ser
 2345 2350 2355

ES 2 788 393 T3

Leu Ala Asn Met Leu Pro Ala His Val Phe Met Arg Phe Tyr Ile
 2360 2365 2370

Ile Ile Ala Ser Phe Ile Lys Leu Phe Ser Leu Phe Arg His Val
 2375 2380 2385

Ala Tyr Gly Cys Ser Lys Ser Gly Cys Leu Phe Cys Tyr Lys Arg
 2390 2395 2400

Asn Arg Ser Leu Arg Val Lys Cys Ser Thr Ile Val Gly Gly Met
 2405 2410 2415

Ile Arg Tyr Tyr Asp Val Met Ala Asn Gly Gly Thr Gly Phe Cys
 2420 2425 2430

Ser Lys His Gln Trp Asn Cys Ile Asp Cys Asp Ser Tyr Lys Pro
 2435 2440 2445

Gly Asn Thr Phe Ile Thr Val Glu Ala Ala Leu Asp Leu Ser Lys
 2450 2455 2460

Glu Leu Lys Arg Pro Ile Gln Pro Thr Asp Val Ala Tyr His Thr
 2465 2470 2475

Val Thr Asp Val Lys Gln Val Gly Cys Tyr Met Arg Leu Phe Tyr
 2480 2485 2490

Asp Arg Asp Gly Gln Arg Thr Tyr Asp Asp Val Asn Ala Ser Leu
 2495 2500 2505

Phe Val Asp Tyr Ser Asn Leu Leu His Ser Lys Val Lys Ser Val
 2510 2515 2520

Pro Asn Met His Val Val Val Val Glu Asn Asp Ala Asp Lys Ala
 2525 2530 2535

Asn Phe Leu Asn Ala Ala Val Phe Tyr Ala Gln Ser Leu Phe Arg
 2540 2545 2550

Pro Ile Leu Met Val Asp Lys Asn Leu Ile Thr Thr Ala Asn Thr
 2555 2560 2565

Gly Thr Ser Val Thr Glu Thr Met Phe Asp Val Tyr Val Asp Thr
 2570 2575 2580

Phe Leu Ser Met Phe Asp Val Asp Lys Lys Ser Leu Asn Ala Leu
 2585 2590 2595

ES 2 788 393 T3

Ile Ala Thr Ala His Ser Ser Ile Lys Gln Gly Thr Gln Ile Cys
 2600 2605 2610

Lys Val Leu Asp Thr Phe Leu Ser Cys Ala Arg Lys Ser Cys Ser
 2615 2620 2625

Ile Asp Ser Asp Val Asp Thr Lys Cys Leu Ala Asp Ser Val Met
 2630 2635 2640

Ser Ala Val Ser Ala Gly Leu Glu Leu Thr Asp Glu Ser Cys Asn
 2645 2650 2655

Asn Leu Val Pro Thr Tyr Leu Lys Gly Asp Asn Ile Val Ala Ala
 2660 2665 2670

Asp Leu Gly Val Leu Ile Gln Asn Ser Ala Lys His Val Gln Gly
 2675 2680 2685

Asn Val Ala Lys Ile Ala Gly Val Ser Cys Ile Trp Ser Val Asp
 2690 2695 2700

Ala Phe Asn Gln Leu Ser Ser Asp Phe Gln His Lys Leu Lys Lys
 2705 2710 2715

Ala Cys Cys Lys Thr Ser Leu Lys Leu Lys Leu Thr Tyr Asn Lys
 2720 2725 2730

Gln Met Ala Asn Val Ser Val Leu Thr Thr Pro Phe Ser Leu Lys
 2735 2740 2745

Gly Gly Ala Val Phe Ser Tyr Phe Val Tyr Val Cys Phe Val Leu
 2750 2755 2760

Ser Leu Val Cys Phe Ile Gly Leu Trp Cys Leu Met Pro Thr Tyr
 2765 2770 2775

Thr Val His Lys Ser Asp Phe Gln Leu Pro Val Tyr Ala Ser Tyr
 2780 2785 2790

Lys Val Leu Asp Asn Gly Val Ile Arg Asp Val Ser Val Glu Asp
 2795 2800 2805

Val Cys Phe Ala Asn Lys Phe Glu Gln Phe Asp Gln Trp Tyr Glu
 2810 2815 2820

Ser Thr Phe Gly Leu Ser Tyr Tyr Ser Asn Ser Met Ala Cys Pro

ES 2 788 393 T3

2825						2830						2835
Ile Val	Val Ala	Val Val	Asp	Gln Asp	Phe Gly	Ser	Thr Val	Phe				
2840			2845			2850						
Asn Val	Pro Thr	Lys Val	Leu	Arg Tyr	Gly Tyr	His	Val Leu	His				
2855			2860			2865						
Phe Ile	Thr His	Ala Leu	Ser	Ala Asp	Gly Val	Gln	Cys Tyr	Thr				
2870			2875			2880						
Pro His	Ser Gln	Ile Ser	Tyr	Ser Asn	Phe Tyr	Ala	Ser Gly	Cys				
2885			2890			2895						
Val Leu	Ser Ser	Ala Cys	Thr	Met Phe	Ala Met	Ala	Asp Gly	Ser				
2900			2905			2910						
Pro Gln	Pro Tyr	Cys Tyr	Thr	Asp Gly	Leu Met	Gln	Asn Ala	Ser				
2915			2920			2925						
Leu Tyr	Ser Ser	Leu Val	Pro	His Val	Arg Tyr	Asn	Leu Ala	Asn				
2930			2935			2940						
Ala Lys	Gly Phe	Ile Arg	Phe	Pro Glu	Val Leu	Arg	Glu Gly	Leu				
2945			2950			2955						
Val Arg	Ile Val	Arg Thr	Arg	Ser Met	Ser Tyr	Cys	Arg Val	Gly				
2960			2965			2970						
Leu Cys	Glu Glu	Ala Asp	Glu	Gly Ile	Cys Phe	Asn	Phe Asn	Gly				
2975			2980			2985						
Ser Trp	Val Leu	Asn Asn	Asp	Tyr Tyr	Arg Ser	Leu	Pro Gly	Thr				
2990			2995			3000						
Phe Cys	Gly Arg	Asp Val	Phe	Asp Leu	Ile Tyr	Gln	Leu Phe	Lys				
3005			3010			3015						
Gly Leu	Ala Gln	Pro Val	Asp	Phe Leu	Ala Leu	Thr	Ala Ser	Ser				
3020			3025			3030						
Ile Ala	Gly Ala	Ile Leu	Ala	Val Ile	Val Val	Leu	Val Phe	Tyr				
3035			3040			3045						
Tyr Leu	Ile Lys	Leu Lys	Arg	Ala Phe	Gly Asp	Tyr	Thr Ser	Ile				
3050			3055			3060						

ES 2 788 393 T3

Val Phe Val Asn Val Ile Val Trp Cys Val Asn Phe Met Met Leu
 3065 3070 3075

Phe Val Phe Gln Val Tyr Pro Thr Leu Ser Cys Val Tyr Ala Ile
 3080 3085 3090

Cys Tyr Phe Tyr Ala Thr Leu Tyr Phe Pro Ser Glu Ile Ser Val
 3095 3100 3105

Ile Met His Leu Gln Trp Leu Val Met Tyr Gly Thr Ile Met Pro
 3110 3115 3120

Leu Trp Phe Cys Leu Leu Tyr Ile Ser Val Val Val Ser Asn His
 3125 3130 3135

Ala Phe Trp Val Phe Ser Tyr Cys Arg Gln Leu Gly Thr Ser Val
 3140 3145 3150

Arg Ser Asp Gly Thr Phe Glu Glu Met Ala Leu Thr Thr Phe Met
 3155 3160 3165

Ile Thr Lys Asp Ser Tyr Cys Lys Leu Lys Asn Ser Leu Ser Asp
 3170 3175 3180

Val Ala Phe Asn Arg Tyr Leu Ser Leu Tyr Asn Lys Tyr Arg Tyr
 3185 3190 3195

Tyr Ser Gly Lys Met Asp Thr Ala Ala Tyr Arg Glu Ala Ala Cys
 3200 3205 3210

Ser Gln Leu Ala Lys Ala Met Asp Thr Phe Thr Asn Asn Asn Gly
 3215 3220 3225

Ser Asp Val Leu Tyr Gln Pro Pro Thr Ala Ser Val Ser Thr Ser
 3230 3235 3240

Phe Leu Gln Ser Gly Ile Val Lys Met Val Asn Pro Thr Ser Lys
 3245 3250 3255

Val Glu Pro Cys Ile Val Ser Val Thr Tyr Gly Asn Met Thr Leu
 3260 3265 3270

Asn Gly Leu Trp Leu Asp Asp Lys Val Tyr Cys Pro Arg His Val
 3275 3280 3285

Ile Cys Ser Ala Ser Asp Met Thr Tyr Pro Asp Tyr Thr Asn Leu
 3290 3295 3300

ES 2 788 393 T3

Leu Cys Arg Val Thr Ser Ser Asp Phe Thr Val Leu Phe Asp Arg
 3305 3310 3315

 Leu Ser Leu Thr Val Met Ser Tyr Gln Met Gln Gly Cys Met Leu
 3320 3325 3330

 Val Leu Thr Val Thr Leu Gln Asn Ser Arg Thr Pro Lys Tyr Thr
 3335 3340 3345

 Phe Gly Val Val Lys Pro Gly Glu Thr Phe Thr Val Leu Ala Ala
 3350 3355 3360

 Tyr Asn Gly Lys Pro Gln Gly Ala Phe His Val Thr Met Arg Ser
 3365 3370 3375

 Ser Tyr Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Cys Gly Ser Cys Gly Ser
 3380 3385 3390

 Val Gly Tyr Val Ile Met Gly Asp Cys Val Lys Phe Val Tyr Met
 3395 3400 3405

 His Gln Leu Glu Leu Ser Thr Gly Cys His Thr Gly Thr Asp Phe
 3410 3415 3420

 Asn Gly Asp Phe Tyr Gly Pro Tyr Lys Asp Ala Gln Val Val Gln
 3425 3430 3435

 Leu Pro Val Gln Asp Tyr Ile Gln Ser Val Asn Phe Val Ala Trp
 3440 3445 3450

 Leu Tyr Ala Ala Ile Leu Asn Asn Cys Asn Trp Phe Val Gln Ser
 3455 3460 3465

 Asp Lys Cys Ser Val Glu Asp Phe Asn Val Trp Ala Leu Ser Asn
 3470 3475 3480

 Gly Phe Ser Gln Val Lys Ser Asp Leu Val Ile Asp Ala Leu Ala
 3485 3490 3495

 Ser Met Thr Gly Val Ser Leu Glu Thr Leu Leu Ala Ala Ile Lys
 3500 3505 3510

 Arg Leu Lys Asn Gly Phe Gln Gly Arg Gln Ile Met Gly Ser Cys
 3515 3520 3525

 Ser Phe Glu Asp Glu Leu Thr Pro Ser Asp Val Tyr Gln Gln Leu
 3530 3535 3540

ES 2 788 393 T3

Ala Gly Ile Lys Leu Gln Ser Lys Arg Thr Arg Leu Val Lys Gly
3545 3550 3555

Ile Val Cys Trp Ile Met Ala Ser Thr Phe Leu Phe Ser Cys Ile
3560 3565 3570

Ile Thr Ala Phe Val Lys Trp Thr Met Phe Met Tyr Val Thr Thr
3575 3580 3585

Asn Met Leu Ser Ile Thr Phe Cys Ala Leu Cys Val Ile Ser Leu
3590 3595 3600

Ala Met Leu Leu Val Lys His Lys His Leu Tyr Leu Thr Met Tyr
3605 3610 3615

Ile Ile Pro Val Leu Phe Thr Leu Leu Tyr Asn Asn Tyr Leu Val
3620 3625 3630

Val Tyr Lys Gln Thr Phe Arg Gly Tyr Val Tyr Ala Trp Leu Ser
3635 3640 3645

Tyr Tyr Val Pro Ser Val Glu Tyr Thr Tyr Thr Asp Glu Val Ile
3650 3655 3660

Tyr Gly Met Leu Leu Leu Ile Gly Met Val Phe Val Thr Leu Arg
3665 3670 3675

Ser Ile Asn His Asp Leu Phe Ser Phe Ile Met Phe Val Gly Arg
3680 3685 3690

Val Ile Ser Val Val Ser Leu Trp Tyr Met Gly Ser Asn Leu Glu
3695 3700 3705

Glu Glu Ile Leu Leu Met Leu Ala Ser Leu Phe Gly Thr Tyr Thr
3710 3715 3720

Trp Thr Thr Ala Leu Ser Met Ala Ala Ala Lys Val Ile Ala Lys
3725 3730 3735

Trp Val Ala Val Asn Val Leu Tyr Phe Thr Asp Ile Pro Gln Ile
3740 3745 3750

Lys Ile Val Leu Val Cys Tyr Leu Phe Ile Gly Tyr Ile Ile Ser
3755 3760 3765

Cys Tyr Trp Gly Leu Phe Ser Leu Met Asn Ser Leu Phe Arg Met

ES 2 788 393 T3

3770						3775								3780
Pro	Leu	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr	Lys	Ile	Ser	Val	Gln	Glu	Leu	Arg
	3785					3790					3795			
Tyr	Met	Asn	Ala	Asn	Gly	Leu	Arg	Pro	Pro	Lys	Asn	Ser	Phe	Glu
	3800					3805					3810			
Ala	Leu	Met	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Leu	Gly	Ile	Gly	Gly	Val	Pro
	3815					3820					3825			
Ile	Ile	Glu	Val	Ser	Gln	Phe	Gln	Ser	Lys	Leu	Thr	Asp	Val	Lys
	3830					3835					3840			
Cys	Ala	Asn	Val	Val	Leu	Leu	Asn	Cys	Leu	Gln	His	Leu	His	Val
	3845					3850					3855			
Ala	Ser	Asn	Ser	Lys	Leu	Trp	Gln	Tyr	Cys	Ser	Thr	Leu	His	Asn
	3860					3865					3870			
Glu	Ile	Leu	Ala	Thr	Ser	Asp	Leu	Gly	Val	Ala	Phe	Glu	Lys	Leu
	3875					3880					3885			
Ala	Gln	Leu	Leu	Ile	Val	Leu	Phe	Ala	Asn	Pro	Ala	Ala	Val	Asp
	3890					3895					3900			
Ser	Lys	Cys	Leu	Thr	Ser	Ile	Glu	Glu	Val	Cys	Asp	Asp	Tyr	Ala
	3905					3910					3915			
Lys	Asp	Asn	Thr	Val	Leu	Gln	Ala	Leu	Gln	Ser	Glu	Phe	Val	Asn
	3920					3925					3930			
Met	Ala	Ser	Phe	Val	Glu	Tyr	Glu	Val	Ala	Lys	Lys	Asn	Leu	Asp
	3935					3940					3945			
Glu	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Ser	Ala	Asn	Arg	Gln	Gln	Leu	Lys	Gln
	3950					3955					3960			
Leu	Glu	Lys	Ala	Cys	Asn	Ile	Ala	Lys	Ser	Ala	Tyr	Glu	Arg	Asp
	3965					3970					3975			
Arg	Ala	Val	Ala	Arg	Lys	Leu	Glu	Arg	Met	Ala	Asp	Leu	Ala	Leu
	3980					3985					3990			
Thr	Asn	Met	Tyr	Lys	Glu	Ala	Arg	Ile	Asn	Asp	Lys	Lys	Ser	Lys
	3995					4000					4005			

ES 2 788 393 T3

Val Val Ser Ala Leu Gln Thr Met Leu Phe Ser Met Val Arg Lys
 4010 4015 4020

Leu Asp Asn Gln Ala Leu Asn Ser Ile Leu Asp Asn Ala Val Lys
 4025 4030 4035

Gly Cys Val Pro Leu Asn Ala Ile Pro Ser Leu Ala Ala Asn Thr
 4040 4045 4050

Leu Thr Ile Ile Val Pro Asp Lys Ser Val Tyr Asp Gln Val Val
 4055 4060 4065

Asp Asn Val Tyr Val Thr Tyr Ala Gly Asn Val Trp Gln Ile Gln
 4070 4075 4080

Thr Ile Gln Asp Ser Asp Gly Thr Asn Lys Gln Leu Asn Glu Ile
 4085 4090 4095

Ser Asp Asp Cys Asn Trp Pro Leu Val Ile Ile Ala Asn Arg His
 4100 4105 4110

Asn Glu Val Ser Ala Thr Val Leu Gln Asn Asn Glu Leu Met Pro
 4115 4120 4125

Ala Lys Leu Lys Thr Gln Val Val Asn Ser Gly Pro Asp Gln Thr
 4130 4135 4140

Cys Asn Thr Pro Thr Gln Cys Tyr Tyr Asn Asn Ser Tyr Asn Gly
 4145 4150 4155

Lys Ile Val Tyr Ala Ile Leu Ser Asp Val Asp Gly Leu Lys Tyr
 4160 4165 4170

Thr Lys Ile Leu Lys Asp Asp Gly Asn Phe Val Val Leu Glu Leu
 4175 4180 4185

Asp Pro Pro Cys Lys Phe Thr Val Gln Asp Val Lys Gly Leu Lys
 4190 4195 4200

Ile Lys Tyr Leu Tyr Phe Val Lys Gly Cys Asn Thr Leu Ala Arg
 4205 4210 4215

Gly Trp Val Val Gly Thr Ile Ser Ser Thr Val Arg Leu Gln Ala
 4220 4225 4230

Gly Thr Ala Thr Glu Tyr Ala Ser Asn Ser Ser Ile Leu Ser Leu
 4235 4240 4245

ES 2 788 393 T3

Cys Ala Phe Ser Val Asp Pro Lys Lys Thr Tyr Leu Asp Phe Ile
4250 4255 4260

Gln Gln Gly Gly Thr Pro Ile Ala Asn Cys Val Lys Met Leu Cys
4265 4270 4275

Asp His Ala Gly Thr Gly Met Ala Ile Thr Val Lys Pro Asp Ala
4280 4285 4290

Thr Thr Ser Gln Asp Ser Tyr Gly Gly Ala Ser Val Cys Ile Tyr
4295 4300 4305

Cys Arg Ala Arg Val Glu His Pro Asp Val Asp Gly Leu Cys Lys
4310 4315 4320

Leu Arg Gly Lys Phe Val Gln Val Pro Val Gly Ile Lys Asp Pro
4325 4330 4335

Val Ser Tyr Val Leu Thr His Asp Val Cys Gln Val Cys Gly Phe
4340 4345 4350

Trp Arg Asp Gly Ser Cys Ser Cys Val Ser Thr Asp Thr Thr Val
4355 4360 4365

Gln Ser Lys Asp Thr Asn Phe Leu Asn Arg Val Arg Gly Thr Ser
4370 4375 4380

Val Asp Ala Arg Leu Val Pro Cys Ala Ser Gly Leu Ser Thr Asp
4385 4390 4395

Val Gln Leu Arg Ala Phe Asp Ile Cys Asn Ala Ser Val Ala Gly
4400 4405 4410

Ile Gly Leu His Leu Lys Val Asn Cys Cys Arg Phe Gln Arg Val
4415 4420 4425

Asp Glu Asn Gly Asp Lys Leu Asp Gln Phe Phe Val Val Lys Arg
4430 4435 4440

Thr Asp Leu Thr Ile Tyr Asn Arg Glu Met Glu Cys Tyr Glu Arg
4445 4450 4455

Val Lys Asp Cys Lys Phe Val Ala Glu His Asp Phe Phe Thr Phe
4460 4465 4470

Asp Val Glu Gly Ser Arg Val Pro His Ile Val Arg Lys Asp Leu
4475 4480 4485

ES 2 788 393 T3

Thr Lys Tyr Thr Met Leu Asp Leu Cys Tyr Ala Leu Arg His Phe
4490 4495 4500

Asp Arg Asn Asp Cys Met Leu Leu Cys Asp Ile Leu Ser Ile Tyr
4505 4510 4515

Ala Gly Cys Glu Gln Ser Tyr Phe Thr Lys Lys Asp Trp Tyr Asp
4520 4525 4530

Phe Val Glu Asn Pro Asp Ile Ile Asn Val Tyr Lys Lys Leu Gly
4535 4540 4545

Pro Ile Phe Asn Arg Ala Leu Val Ser Ala Thr Glu Phe Ala Asp
4550 4555 4560

Lys Leu Val Glu Val Gly Leu Val Gly Ile Leu Thr Leu Asp Asn
4565 4570 4575

Gln Asp Leu Asn Gly Lys Trp Tyr Asp Phe Gly Asp Tyr Val Ile
4580 4585 4590

Ala Ala Pro Gly Cys Gly Val Ala Ile Ala Asp Ser Tyr Tyr Ser
4595 4600 4605

Tyr Met Met Pro Met Leu Thr Met Cys His Ala Leu Asp Cys Glu
4610 4615 4620

Leu Tyr Val Asn Asn Ala Tyr Arg Leu Phe Asp Leu Val Gln Tyr
4625 4630 4635

Asp Phe Thr Asp Tyr Lys Leu Glu Leu Phe Asn Lys Tyr Phe Lys
4640 4645 4650

His Trp Ser Met Pro Tyr His Pro Asn Thr Val Asp Cys Gln Asp
4655 4660 4665

Asp Arg Cys Ile Ile His Cys Ala Asn Phe Asn Ile Leu Phe Ser
4670 4675 4680

Met Val Leu Pro Asn Thr Cys Phe Gly Pro Leu Val Arg Gln Ile
4685 4690 4695

Phe Val Asp Gly Val Pro Phe Val Val Ser Ile Gly Tyr His Tyr
4700 4705 4710

Lys Glu Leu Gly Ile Val Met Asn Met Asp Val Asp Thr His Arg

ES 2 788 393 T3

4715		4720		4725
Tyr Arg Leu Ser Leu Lys Asp Leu Leu Leu Tyr Ala Ala Asp Pro	4730	4735		4740
Ala Leu His Val Ala Ser Ala Ser Ala Leu Tyr Asp Leu Arg Thr	4745	4750		4755
Cys Cys Phe Ser Val Ala Ala Ile Thr Ser Gly Val Lys Phe Gln	4760	4765		4770
Thr Val Lys Pro Gly Asn Phe Asn Gln Asp Phe Tyr Asp Phe Ile	4775	4780		4785
Leu Ser Lys Gly Leu Leu Lys Glu Gly Ser Ser Val Asp Leu Lys	4790	4795		4800
His Phe Phe Phe Thr Gln Asp Gly Asn Ala Ala Ile Thr Asp Tyr	4805	4810		4815
Asn Tyr Tyr Lys Tyr Asn Leu Pro Thr Met Val Asp Ile Lys Gln	4820	4825		4830
Leu Leu Phe Val Leu Glu Val Val Tyr Lys Tyr Phe Glu Ile Tyr	4835	4840		4845
Asp Gly Gly Cys Ile Pro Ala Ser Gln Val Ile Val Asn Asn Tyr	4850	4855		4860
Asp Lys Ser Ala Gly Tyr Pro Phe Asn Lys Phe Gly Lys Ala Arg	4865	4870		4875
Leu Tyr Tyr Glu Ala Leu Ser Phe Glu Glu Gln Asp Glu Ile Tyr	4880	4885		4890
Ala Tyr Thr Lys Arg Asn Val Leu Pro Thr Leu Thr Gln Met Asn	4895	4900		4905
Leu Lys Tyr Ala Ile Ser Ala Lys Asn Arg Ala Arg Thr Val Ala	4910	4915		4920
Gly Val Ser Ile Leu Ser Thr Met Thr Gly Arg Met Phe His Gln	4925	4930		4935
Lys Cys Leu Lys Ser Ile Ala Ala Thr Arg Gly Val Pro Val Val	4940	4945		4950

ES 2 788 393 T3

Ile Gly Thr Thr Lys Phe Tyr Gly Gly Trp Asp Asp Met Leu Arg
 4955 4960 4965

Arg Leu Ile Lys Asp Val Asp Asn Pro Val Leu Met Gly Trp Asp
 4970 4975 4980

Tyr Pro Lys Cys Asp Arg Ala Met Pro Asn Ile Leu Arg Ile Val
 4985 4990 4995

Ser Ser Leu Val Leu Ala Arg Lys His Glu Ala Cys Cys Ser Gln
 5000 5005 5010

Ser Asp Arg Phe Tyr Arg Leu Ala Asn Glu Cys Ala Gln Val Leu
 5015 5020 5025

Ser Glu Ile Val Met Cys Gly Gly Cys Tyr Tyr Val Lys Pro Gly
 5030 5035 5040

Gly Thr Ser Ser Gly Asp Ala Thr Thr Ala Phe Ala Asn Ser Val
 5045 5050 5055

Phe Asn Ile Cys Gln Ala Val Ser Ala Asn Val Cys Ala Leu Met
 5060 5065 5070

Ser Cys Asn Gly Asn Lys Ile Glu Asp Leu Ser Ile Arg Ala Leu
 5075 5080 5085

Gln Lys Arg Leu Tyr Ser His Val Tyr Arg Ser Asp Met Val Asp
 5090 5095 5100

Ser Thr Phe Val Thr Glu Tyr Tyr Glu Phe Leu Asn Lys His Phe
 5105 5110 5115

Ser Met Met Ile Leu Ser Asp Asp Gly Val Val Cys Tyr Asn Ser
 5120 5125 5130

Asp Tyr Ala Ser Lys Gly Tyr Ile Ala Asn Ile Ser Ala Phe Gln
 5135 5140 5145

Gln Val Leu Tyr Tyr Gln Asn Asn Val Phe Met Ser Glu Ser Lys
 5150 5155 5160

Cys Trp Val Glu Asn Asp Ile Asn Asn Gly Pro His Glu Phe Cys
 5165 5170 5175

Ser Gln His Thr Met Leu Val Lys Met Asp Gly Asp Asp Val Tyr
 5180 5185 5190

ES 2 788 393 T3

Leu Pro Tyr Pro Asp Pro Ser Arg Ile Leu Gly Ala Gly Cys Phe
 5195 5200 5205

Val Asp Asp Leu Leu Lys Thr Asp Ser Val Leu Leu Ile Glu Arg
 5210 5215 5220

Phe Val Ser Leu Ala Ile Asp Ala Tyr Pro Leu Val Tyr His Glu
 5225 5230 5235

Asn Glu Glu Tyr Gln Lys Val Phe Arg Val Tyr Leu Glu Tyr Ile
 5240 5245 5250

Lys Lys Leu Tyr Asn Asp Leu Gly Asn Gln Ile Leu Asp Ser Tyr
 5255 5260 5265

Ser Val Ile Leu Ser Thr Cys Asp Gly Gln Lys Phe Thr Asp Glu
 5270 5275 5280

Ser Phe Tyr Lys Asn Met Tyr Leu Arg Ser Ala Val Met Gln Ser
 5285 5290 5295

Val Gly Ala Cys Val Val Cys Ser Ser Gln Thr Ser Leu Arg Cys
 5300 5305 5310

Gly Ser Cys Ile Arg Lys Pro Leu Leu Cys Cys Lys Cys Cys Tyr
 5315 5320 5325

Asp His Val Met Ala Thr Asp His Lys Tyr Val Leu Ser Val Ser
 5330 5335 5340

Pro Tyr Val Cys Asn Ala Pro Gly Cys Asp Val Asn Asp Val Thr
 5345 5350 5355

Lys Leu Tyr Leu Gly Gly Met Ser Tyr Tyr Cys Glu Asp His Lys
 5360 5365 5370

Pro Gln Tyr Ser Phe Lys Leu Val Met Asn Gly Met Val Phe Gly
 5375 5380 5385

Leu Tyr Lys Gln Ser Cys Thr Gly Ser Pro Tyr Ile Asp Asp Phe
 5390 5395 5400

Asn Arg Ile Ala Ser Cys Lys Trp Thr Asp Val Asp Asp Tyr Ile
 5405 5410 5415

Leu Ala Asn Glu Cys Thr Glu Arg Leu Lys Leu Phe Ala Ala Glu
 5420 5425 5430

ES 2 788 393 T3

Thr Gln Lys Ala Thr Glu Glu Ala Phe Lys Gln Ser Tyr Ala Ser
5435 5440 5445

Ala Thr Ile Gln Glu Ile Val Ser Glu Arg Glu Leu Ile Leu Ser
5450 5455 5460

Trp Glu Ile Gly Lys Val Lys Pro Pro Leu Asn Lys Asn Tyr Val
5465 5470 5475

Phe Thr Gly Tyr His Phe Thr Lys Asn Gly Lys Thr Val Leu Gly
5480 5485 5490

Glu Tyr Val Phe Asp Lys Ser Glu Leu Thr Asn Gly Val Tyr Tyr
5495 5500 5505

Arg Ala Thr Thr Thr Tyr Lys Leu Ser Val Gly Asp Val Phe Val
5510 5515 5520

Leu Thr Ser His Ser Val Ala Asn Leu Ser Ala Pro Thr Leu Val
5525 5530 5535

Pro Gln Glu Asn Tyr Ser Ser Ile Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ser
5540 5545 5550

Val Leu Glu Thr Phe Gln Asn Asn Val Val Asn Tyr Gln His Ile
5555 5560 5565

Gly Met Lys Arg Tyr Cys Thr Val Gln Gly Pro Pro Gly Thr Gly
5570 5575 5580

Lys Ser His Leu Ala Ile Gly Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala
5585 5590 5595

Arg Val Val Tyr Thr Ala Ala Ser His Ala Ala Val Asp Ala Leu
5600 5605 5610

Cys Glu Lys Ala Tyr Lys Phe Leu Asn Ile Asn Asp Cys Thr Arg
5615 5620 5625

Ile Val Pro Ala Lys Val Arg Val Glu Cys Tyr Asp Lys Phe Lys
5630 5635 5640

Ile Asn Asp Thr Thr Arg Lys Tyr Val Phe Thr Thr Ile Asn Ala
5645 5650 5655

Leu Pro Glu Met Val Thr Asp Ile Val Val Val Asp Glu Val Ser

ES 2 788 393 T3

5660		5665		5670
Met Leu Thr Asn Tyr Glu	Leu Ser Val Ile Asn	Ala Arg Ile Arg		
5675	5680	5685		
Ala Lys His Tyr Val Tyr	Ile Gly Asp Pro Ala	Gln Leu Pro Ala		
5690	5695	5700		
Pro Arg Val Leu Leu Ser	Lys Gly Thr Leu Glu	Pro Lys Tyr Phe		
5705	5710	5715		
Asn Thr Val Thr Lys Leu	Met Cys Cys Leu Gly	Pro Asp Ile Phe		
5720	5725	5730		
Leu Gly Thr Cys Tyr Arg	Cys Pro Lys Glu Ile	Val Asp Thr Val		
5735	5740	5745		
Ser Ala Leu Val Tyr Glu	Asn Lys Leu Lys Ala	Lys Asn Glu Ser		
5750	5755	5760		
Ser Ser Leu Cys Phe Lys	Val Tyr Tyr Lys Gly	Val Thr Thr His		
5765	5770	5775		
Glu Ser Ser Ser Ala Val	Asn Met Gln Gln Ile	Tyr Leu Ile Asn		
5780	5785	5790		
Lys Phe Leu Lys Val Asn	Pro Leu Trp His Lys	Ala Val Phe Ile		
5795	5800	5805		
Ser Pro Tyr Asn Ser Gln	Asn Phe Ala Ala Lys	Arg Val Leu Gly		
5810	5815	5820		
Leu Gln Thr Gln Thr Val	Asp Ser Ala Gln Gly	Ser Glu Tyr Asp		
5825	5830	5835		
Tyr Val Ile Tyr Ser Gln	Thr Ala Glu Thr Ala	His Ser Val Asn		
5840	5845	5850		
Val Asn Arg Phe Asn Val	Ala Ile Thr Arg Ala	Lys Lys Gly Ile		
5855	5860	5865		
Leu Cys Val Met Ser Asn	Met Gln Leu Phe Glu	Ala Leu Gln Phe		
5870	5875	5880		
Thr Thr Leu Thr Val Asp	Lys Val Pro Gln Ala	Val Glu Thr Arg		
5885	5890	5895		

ES 2 788 393 T3

Val Gln Cys Ser Thr Asn Leu Phe Lys Asp Cys Ser Lys Ser Tyr
 5900 5905 5910

Ser Gly Tyr His Pro Ala His Ala Pro Ser Phe Leu Ala Val Asp
 5915 5920 5925

Asp Lys Tyr Lys Ala Thr Gly Asp Leu Ala Val Cys Leu Gly Ile
 5930 5935 5940

Gly Asp Ser Ala Val Thr Tyr Ser Arg Leu Ile Ser Leu Met Gly
 5945 5950 5955

Phe Lys Leu Asp Val Thr Leu Asp Gly Tyr Cys Lys Leu Phe Ile
 5960 5965 5970

Thr Lys Glu Glu Ala Val Lys Arg Val Arg Ala Trp Val Gly Phe
 5975 5980 5985

Asp Ala Glu Gly Ala His Ala Thr Arg Asp Ser Ile Gly Thr Asn
 5990 5995 6000

Phe Pro Leu Gln Leu Gly Phe Ser Thr Gly Ile Asp Phe Val Val
 6005 6010 6015

Glu Ala Thr Gly Leu Phe Ala Asp Arg Asp Gly Tyr Ser Phe Lys
 6020 6025 6030

Lys Ala Val Ala Lys Ala Pro Pro Gly Glu Gln Phe Lys His Leu
 6035 6040 6045

Ile Pro Leu Met Thr Arg Gly Gln Arg Trp Asp Val Val Arg Pro
 6050 6055 6060

Arg Ile Val Gln Met Phe Ala Asp His Leu Ile Asp Leu Ser Asp
 6065 6070 6075

Cys Val Val Leu Val Thr Trp Ala Ala Asn Phe Glu Leu Thr Cys
 6080 6085 6090

Leu Arg Tyr Phe Ala Lys Val Gly Arg Glu Ile Ser Cys Asn Val
 6095 6100 6105

Cys Thr Lys Arg Ala Thr Ala Tyr Asn Ser Arg Thr Gly Tyr Tyr
 6110 6115 6120

Gly Cys Trp Arg His Ser Val Thr Cys Asp Tyr Leu Tyr Asn Pro
 6125 6130 6135

ES 2 788 393 T3

Leu Ile Val Asp Ile Gln Gln Trp Gly Tyr Ile Gly Ser Leu Ser
6140 6145 6150

Ser Asn His Asp Leu Tyr Cys Ser Val His Lys Gly Ala His Val
6155 6160 6165

Ala Ser Ser Asp Ala Ile Met Thr Arg Cys Leu Ala Val Tyr Asp
6170 6175 6180

Cys Phe Cys Asn Asn Ile Asn Trp Asn Val Glu Tyr Pro Ile Ile
6185 6190 6195

Ser Asn Glu Leu Ser Ile Asn Thr Ser Cys Arg Val Leu Gln Arg
6200 6205 6210

Val Met Leu Lys Ala Ala Met Leu Cys Asn Arg Tyr Thr Leu Cys
6215 6220 6225

Tyr Asp Ile Gly Asn Pro Lys Ala Ile Ala Cys Val Lys Asp Phe
6230 6235 6240

Asp Phe Lys Phe Tyr Asp Ala Gln Pro Ile Val Lys Ser Val Lys
6245 6250 6255

Thr Leu Leu Tyr Phe Phe Glu Ala His Lys Asp Ser Phe Lys Asp
6260 6265 6270

Gly Leu Cys Met Phe Trp Asn Cys Asn Val Asp Lys Tyr Pro Pro
6275 6280 6285

Asn Ala Val Val Cys Arg Phe Asp Thr Arg Val Leu Asn Asn Leu
6290 6295 6300

Asn Leu Pro Gly Cys Asn Gly Gly Ser Leu Tyr Val Asn Lys His
6305 6310 6315

Ala Phe His Thr Lys Pro Phe Ser Arg Ala Ala Phe Glu His Leu
6320 6325 6330

Lys Pro Met Pro Phe Phe Tyr Tyr Ser Asp Thr Pro Cys Val Tyr
6335 6340 6345

Met Asp Gly Met Asp Ala Lys Gln Val Asp Tyr Val Pro Leu Lys
6350 6355 6360

Ser Ala Thr Cys Ile Thr Arg Cys Asn Leu Gly Gly Ala Val Cys
6365 6370 6375

ES 2 788 393 T3

Leu Lys His Ala Glu Glu Tyr Arg Glu Tyr Leu Glu Ser Tyr Asn
 6380 6385 6390
 Thr Ala Thr Thr Ala Gly Phe Thr Phe Trp Val Tyr Lys Thr Phe
 6395 6400 6405
 Asp Phe Tyr Asn Leu Trp Asn Thr Phe Thr Lys Leu Gln Ser Leu
 6410 6415 6420
 Glu Asn Val Val Tyr Asn Leu Val Lys Thr Gly His Tyr Thr Gly
 6425 6430 6435
 Gln Ala Gly Glu Met Pro Cys Ala Ile Ile Asn Asp Lys Val Val
 6440 6445 6450
 Ala Lys Ile Asp Lys Glu Asp Val Val Ile Phe Ile Asn Asn Thr
 6455 6460 6465
 Thr Tyr Pro Thr Asn Val Ala Val Glu Leu Phe Ala Lys Arg Ser
 6470 6475 6480
 Ile Arg His His Pro Glu Leu Lys Leu Phe Arg Asn Leu Asn Ile
 6485 6490 6495
 Asp Val Cys Trp Lys His Val Ile Trp Asp Tyr Ala Arg Glu Ser
 6500 6505 6510
 Ile Phe Cys Ser Asn Thr Tyr Gly Val Cys Met Tyr Thr Asp Leu
 6515 6520 6525
 Lys Phe Ile Asp Lys Leu Asn Val Leu Phe Asp Gly Arg Asp Asn
 6530 6535 6540
 Gly Ala Leu Glu Ala Phe Lys Arg Ser Asn Asn Gly Val Tyr Ile
 6545 6550 6555
 Ser Thr Thr Lys Val Lys Ser Leu Ser Met Ile Arg Gly Pro Pro
 6560 6565 6570
 Arg Ala Glu Leu Asn Gly Val Val Val Asp Lys Val Gly Asp Thr
 6575 6580 6585
 Asp Cys Val Phe Tyr Phe Ala Val Arg Lys Glu Gly Gln Asp Val
 6590 6595 6600
 Ile Phe Ser Gln Phe Asp Ser Leu Arg Val Ser Ser Asn Gln Ser

ES 2 788 393 T3

6605						6610						6615			
Pro	Gln	Gly	Asn	Leu	Gly	Ser	Asn	Glu	Pro	Gly	Asn	Val	Gly	Gly	
6620						6625					6630				
Asn	Asp	Ala	Leu	Ala	Thr	Ser	Thr	Ile	Phe	Thr	Gln	Ser	Arg	Val	
6635						6640					6645				
Ile	Ser	Ser	Phe	Thr	Cys	Arg	Thr	Asp	Met	Glu	Lys	Asp	Phe	Ile	
6650						6655					6660				
Ala	Leu	Asp	Gln	Asp	Val	Phe	Ile	Gln	Lys	Tyr	Gly	Leu	Glu	Asp	
6665						6670					6675				
Tyr	Ala	Phe	Glu	His	Ile	Val	Tyr	Gly	Asn	Phe	Asn	Gln	Lys	Ile	
6680						6685					6690				
Ile	Gly	Gly	Leu	His	Leu	Leu	Ile	Gly	Leu	Tyr	Arg	Arg	Gln	Gln	
6695						6700					6705				
Thr	Ser	Asn	Leu	Val	Ile	Gln	Glu	Phe	Val	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser	
6710						6715					6720				
Ile	His	Ser	Tyr	Phe	Ile	Thr	Asp	Glu	Lys	Ser	Gly	Gly	Ser	Lys	
6725						6730					6735				
Ser	Val	Cys	Thr	Val	Ile	Asp	Ile	Leu	Leu	Asp	Asp	Phe	Val	Ala	
6740						6745					6750				
Leu	Val	Lys	Ser	Leu	Asn	Leu	Asn	Cys	Val	Ser	Lys	Val	Val	Asn	
6755						6760					6765				
Val	Asn	Val	Asp	Phe	Lys	Asp	Phe	Gln	Phe	Met	Leu	Trp	Cys	Asn	
6770						6775					6780				
Asp	Glu	Lys	Val	Met	Thr	Phe	Tyr	Pro	Arg	Leu	Gln	Ala	Ala	Ser	
6785						6790					6795				
Asp	Trp	Lys	Pro	Gly	Tyr	Ser	Met	Pro	Val	Leu	Tyr	Lys	Tyr	Leu	
6800						6805					6810				
Asn	Ser	Pro	Met	Glu	Arg	Val	Ser	Leu	Trp	Asn	Tyr	Gly	Lys	Pro	
6815						6820					6825				
Val	Thr	Leu	Pro	Thr	Gly	Cys	Met	Met	Asn	Val	Ala	Lys	Tyr	Thr	
6830						6835					6840				

ES 2 788 393 T3

Gln Leu Cys Gln Tyr Leu Asn Thr Thr Thr Leu Ala Val Pro Val
6845 6850 6855

Asn Met Arg Val Leu His Leu Gly Ala Gly Ser Glu Lys Gly Val
6860 6865 6870

Ala Pro Gly Ser Ala Val Leu Arg Gln Trp Leu Pro Ala Gly Thr
6875 6880 6885

Ile Leu Val Asp Asn Asp Leu Tyr Pro Phe Val Ser Asp Ser Val
6890 6895 6900

Ala Thr Tyr Phe Gly Asp Cys Ile Thr Leu Pro Phe Asp Cys Gln
6905 6910 6915

Trp Asp Leu Ile Ile Ser Asp Met Tyr Asp Pro Ile Thr Lys Asn
6920 6925 6930

Ile Gly Glu Tyr Asn Val Ser Lys Asp Gly Phe Phe Thr Tyr Ile
6935 6940 6945

Cys His Met Ile Arg Asp Lys Leu Ala Leu Gly Gly Ser Val Ala
6950 6955 6960

Ile Lys Ile Thr Glu Phe Ser Trp Asn Ala Glu Leu Tyr Lys Leu
6965 6970 6975

Met Gly Tyr Phe Ala Phe Trp Thr Val Phe Cys Thr Asn Ala Asn
6980 6985 6990

Ala Ser Ser Ser Glu Gly Phe Leu Ile Gly Ile Asn Tyr Leu Gly
6995 7000 7005

Lys Pro Lys Val Glu Ile Asp Gly Asn Val Met His Ala Asn Tyr
7010 7015 7020

Leu Phe Trp Arg Asn Ser Thr Val Trp Asn Gly Gly Ala Tyr Ser
7025 7030 7035

Leu Phe Asp Met Ala Lys Phe Pro Leu Lys Leu Ala Gly Thr Ala
7040 7045 7050

Val Ile Asn Leu Arg Ala Asp Gln Ile Asn Asp Met Val Tyr Ser
7055 7060 7065

Leu Leu Glu Lys Gly Lys Leu Leu Val Arg Asp Thr Asn Lys Glu
7070 7075 7080

Val Phe Val Gly Asp Ser Met Val Asn Val Ile
7085 7090

ES 2 788 393 T3

<210> 13
 <211> 837
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

5

<400> 13

```

atggcagttg cttatgcaaa caagcctaata cactttatta atttccact taccagttt      60
gagggttttg tgtaaatta taaaggttta caatttcaac ttctcgatga aggagtggat      120
tgtaaaatac aaacagcgcc gcacattagt cttgttatgc tggatattca gcctgaagac      180
tatagaagtg ttgatgttgc tattcaagaa gttattgatg acatgcattg gggtgagggc      240
tttcagatta aatttgataa cccccatata ctaggaagat gcatagtttt agatgttaaa      300
gggtgtagaag aattgcatga tgatttagtt aattacattc gtgataaagg ttgtgttgct      360
gaccaatcca ggaaatggat tggacattgc accatagccc aactcacgga tgctgcactt      420
tccattaagg aaaatgttga tttcataaac agcatgcaat tcaattataa aatcactatc      480
aaccctcat caccggctag acttgaaata gttaagcttg gtgctgaaaa gaaagatggt      540
ttttatgaaa ccatagttag ccaactggatg ggaattcgtt ttgaatataa tccaccact      600
gataagctag ctatgattat gggttattgt tgtttagaag tggatcgtaa agagctagaa      660
gaaggtgatc ttcccagaaa tgatgatgat gcttggttta agctatcgta ccattatgaa      720
aacaattcct ggttctttog acatgtctac aggaaaagtt cttatttccg taagtcttgt      780
caaaatttag attgtaattg tttggggttt tatgaatctc cagttgaaga agactaa      837
    
```

10

<210> 14
 <211> 278
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

15

<400> 14

```

Met Ala Val Ala Tyr Ala Asn Lys Pro Asn His Phe Ile Asn Phe Pro
1           5           10           15

Leu Thr Gln Phe Glu Gly Phe Val Leu Asn Tyr Lys Gly Leu Gln Phe
           20           25           30

Gln Leu Leu Asp Glu Gly Val Asp Cys Lys Ile Gln Thr Ala Pro His
           35           40           45

Ile Ser Leu Val Met Leu Asp Ile Gln Pro Glu Asp Tyr Arg Ser Val
           50           55           60
    
```

ES 2 788 393 T3

Asp Val Ala Ile Gln Glu Val Ile Asp Asp Met His Trp Gly Glu Gly
 65 70 75 80

 Phe Gln Ile Lys Phe Asp Asn Pro His Ile Leu Gly Arg Cys Ile Val
 85 90 95

 Leu Asp Val Lys Gly Val Glu Glu Leu His Asp Asp Leu Val Asn Tyr
 100 105 110

 Ile Arg Asp Lys Gly Cys Val Ala Asp Gln Ser Arg Lys Trp Ile Gly
 115 120 125

 His Cys Thr Ile Ala Gln Leu Thr Asp Ala Ala Leu Ser Ile Lys Glu
 130 135 140

 Asn Val Asp Phe Ile Asn Ser Met Gln Phe Asn Tyr Lys Ile Thr Ile
 145 150 155 160

 Asn Pro Ser Ser Pro Ala Arg Leu Glu Ile Val Lys Leu Gly Ala Glu
 165 170 175

 Lys Lys Asp Gly Phe Tyr Glu Thr Ile Val Ser His Trp Met Gly Ile
 180 185 190

 Arg Phe Glu Tyr Asn Pro Pro Thr Asp Lys Leu Ala Met Ile Met Gly
 195 200 205

 Tyr Cys Cys Leu Glu Val Val Arg Lys Glu Leu Glu Glu Gly Asp Leu
 210 215 220

 Pro Glu Asn Asp Asp Asp Ala Trp Phe Lys Leu Ser Tyr His Tyr Glu
 225 230 235 240

 Asn Asn Ser Trp Phe Phe Arg His Val Tyr Arg Lys Ser Ser Tyr Phe
 245 250 255

 Arg Lys Ser Cys Gln Asn Leu Asp Cys Asn Cys Leu Gly Phe Tyr Glu
 260 265 270

 Ser Pro Val Glu Glu Asp
 275

<210> 15
 <211> 132
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

5

<400> 15

ES 2 788 393 T3

atgacgacta agttcgtctt tgatttattg gctcctgacg atatattaca tcccttcaat 60
 catgtgaagc taattataag acccattgag gtcgagcata ttataatagc taccacaatg 120
 cctgctgttt ag 132

5 <210> 16
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

10 <400> 16

Met Thr Thr Lys Phe Val Phe Asp Leu Leu Ala Pro Asp Asp Ile Leu
 1 5 10 15

His Pro Phe Asn His Val Lys Leu Ile Ile Arg Pro Ile Glu Val Glu
 20 25 30

His Ile Ile Ile Ala Thr Thr Met Pro Ala Val
 35 40

15 <210> 17
 <211> 138
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

20 <400> 17

atgccaatgg ctacaacat tgacggtaga gattatacta atattatgcc tagtactgtt 60
 tctacaacag tttatttagg ctgttctata ggtattgaca ctagcaccac tggttttacc 120
 tgtttttcac ggtactag 138

25 <210> 18
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

<400> 18

Met Pro Met Ala Thr Thr Ile Asp Gly Thr Asp Tyr Thr Asn Ile Met
 1 5 10 15

Pro Ser Thr Val Ser Thr Thr Val Tyr Leu Gly Cys Ser Ile Gly Ile
 20 25 30

Asp Thr Ser Thr Thr Gly Phe Thr Cys Phe Ser Arg Tyr
 35 40 45

30 <210> 19
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

<400> 19

ES 2 788 393 T3

atggacatct ggagacctga gattaaatat ctccgttata ttaacggttt taatgtctca 60
 gaattagaag atgcttggtt taaatttaac tataaatttc ctaaagtagg atattgtaga 120
 gttcctagtc atgcttggtg ccgtaatcaa ggtagctttt gtgctacact cactctttat 180
 ggcaaatcca aacattatga taaatatttt ggagtaataa ctggttttac agcattcgct 240
 aatactgtag aggaggctgt taacaaactg gttttcttag ctggtgactt tattacctgg 300
 cggagacagg agttaaagt ttatggctga 330

<210> 20
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino
 <400> 20

5

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

10

<210> 21
 <211> 4092
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

15

<400> 21
 atgtttttga tacttttaat ttcottacca atggcttttg ctggtatagg agatttaaag 60
 tgtactacgg ttgccattaa tgatggtgac accggtcctc cttctattag cactgatatt 120
 gtcgatgta ctaatggttt aggtacttat tatgttttag atcgtgtgta tttaaatact 180
 acgttggtgc ttaatggtta ctaccctact tcaggttcta catatcgtaa tatggcactg 240
 aagggaactt tactattgag cagactatgg tttaaaccac cttttctttc tgattttatt 300

ES 2 788 393 T3

aatggtatatt ttgctaaggt caaaaatacc aaggttatta aaaaggggtg aatgtatagt 360
gagtttcctg ctataactat aggtagtact tttgtaaata catcctatag tgtggtagta 420
caaccacata ctaccaatth ggataataaa ttacaaggtc tcttagagat ctctgthtg 480
cagtatacta tgtgagagta cccacatacg atthgtcatc ctaatctggg taatogacgc 540
gtagaactat ggcattggga tacagggtgt gthtcctgtt tatataagcg taatthcaca 600
tatgatgtga atgctgatta cthgtatthc caththtath aagaaggthg tactththtath 660
gcatatthta cagacactgg tgttgthtact aagththctgt ttaatgthta thtaggcacg 720
gtgctthcac atthtathgt cctgcctthg actthgtthta gtgctatgac thtagaatath 780
tgggtthcac ctctcactthc taaacaathath thtactagctth tcaathcaaga tgggtthtath 840
thtaathgctg thgathgthaa gagthgathth atgagthgaga thaatgthaa aacactathct 900
athgacathct ctactggthgt thtathgathaa aacggththaca ctgththcagcc aathgthgath 960
gththaccgac gthathcctha thththccgath thgthathath aggctthggct thathgathaa 1020
thggtgcoct ctccaththaa thgggaactg aagacctthth caaththgthaa thththathathg 1080
agcagctga thctthththt thcagcgac thcaththctth gthathathath thgathgctgct 1140
aagathathathg gthathgthth ththcagcath actathgath agththgctath acccaathggth 1200
aggaaggthg acctacathth gggcaaththg ggcathththg agctthththaa ctathgathth 1260
gathactactg ctacaththg thcagththgath thathaththc ctgctgctha thththctgth 1320
agcagththta atctthctac thggaathag agaththggth thacaghaaca atctgththth 1380
aagctcaac ctgcaagthgt ththtactcath cathgaththg ththathgcaca acathgththth 1440
aaagctccca caaththctg thcctgththaa thggathggth ctthgthgthg aggthathggth 1500
cctgthathg atgctgthth thaaathathg ggtathggca ctthgctctg aggthactath 1560
thththactth gccathathg thcccaathgt gathgththgt gcactcccgca cccaththaca 1620
ththathctha cagggctth caagthcccc caactathath actthgththg cathgthgathg 1680
cactgthctg gthctthgctath thaaathgath thththggath gthathctthg tactthgcca 1740
ccacathgath ththggththg gthctgctgac ththgthththc aaggggathg gthgthathth 1800
ththgthath thththththca thgathgthath agthggthacth ctthgthctac thgaththaca 1860
aathcaaca cagacathath ththggthgt thgththath atgathctth thgthaththath 1920
ggccaaggthg thththgthth gththathgth actthaththath athgthggca gaactththth 1980
thgaththctha atgthathct ctathgththth agagactact thacacathg aactththathg 2040
athctgathth gctathagcgg thctgthththc gggcctththc atgthathct thccgathaca 2100
gaththgctath thcggathath thathgcaath thcgtththth athathathct thcagcathg 2160

ES 2 788 393 T3

ctgcaaocta ttaactatth tgatagttat cttggttgtg ttgtcaatgc tgataaatagt 2220
 acttctagtg ttgttcaaac atgtgatctc acagtaggta gtggttactg tgtggattac 2280
 tctacaaaaa gacgaagtcg tagagcgatt accactgggtt atcggtttac taatthtgag 2340
 ccatttactg ttaattcagt aaatgatagt ttagaacctg taggtggtht gtatgaaatt 2400
 caaatacctt cagagthtac tataggtaat atggaggagt ttattcaaac aagctctcct 2460
 aaagttacta ttgattgttc tgctthtgc tgtggtgatt atgcagcatg taaatcacag 2520
 ttggttgaat atggtagctt ctgtgacaat attaatgcta tactcacaga agtaaataa 2580
 ctacttgaca ctacacagth gcaagtagct aatagthta tgaatggtg cactcttagc 2640
 actaagctta aagatggcgt taatthcaat gtagacgaca tcaatthtc cctgtatta 2700
 ggttgthtag gaagcggthg taataaaggt tccagtagat ctgctataga ggatttactt 2760
 thttctaaag taaagthtc tgatgtcgg ttcgthgagg cttataataa ttgtactgga 2820
 ggtgccgaaa ttagggacct catttgtgtg caaagthata atggtatcaa agtgthgcct 2880
 ccactgctct cagtaaatca gatcagtgga tacactthgg ctgccacctc tgctagtctg 2940
 thtctcctt ggtcagcagc agcaggtgta ccattthatt taaatgthca gtatcgtatt 3000
 aatgggcttg gtgthaccat ggatgtgtha agtcaaaatc aaaagcttat tgctaatgca 3060
 thtaacaatg ctcttgatgc thttcaggaa gggthtgatg ctaccaatth tgctthtagth 3120
 aaaattcaag ctgthgthaa tgcaaatgct gaagctctta ataactthatt gcaacaactc 3180
 tctaatagat thggtgctat aagthcttht thacaagaaa thctatctag actggatgct 3240
 cthgaagcgc aagctcagat agacagactt athaatgggc gthctaccgc ththaatgct 3300
 tatgththctc aacagcttag tgattctaca ctagthaaat thagtgcagc acaagctatg 3360
 gagaaggthta atgaatgtgt caaaagccaa tcatctagga taaatththg thgtaatggt 3420
 aatcatatta tathattagt gcagaatgct ccatatggtt tgtatththt ccactthtagc 3480
 tatgtcccta ctaagtatgt cactgcgaag gthtagtccc gthctgtgcat tgctggtgat 3540
 agaggthtag cccctaagag thgthattth gthaatgthaa ataactthg gatgthcact 3600
 gthagtggth attactacc thgaaccata actggaata atgthgthg thtgagtacc 3660
 tgtgctgthta actatactaa agcgcggat gthaatgctga acatthcaac acccaacctc 3720
 catgaththta aggaagagth ggatcaatgg ththaaaacc aacatcagth ggcaccagat 3780
 thgtcacttg athatataaa thgttacatth thggacctac aagatgaaat gaataggthta 3840
 caggaggcaa thaaagthth aatcagagc tacatcaatc tcaaggacat thgtacatat 3900
 gagthattatg thaaatggcc thggtatgtha thgctththaa thgctththg thggtgtagct 3960
 atgctthgth tactatthct catatgctgt thgtacaggat thgggactag thgtththaa 4020
 atatgtggth gthgthgthga thgattatth ggacaccagth agthtagthaat thaaacatta 4080

catgacgact aa

4092

5

<210> 22
 <211> 1363
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino
 <400> 22

```

Met Phe Leu Ile Leu Leu Ile Ser Leu Pro Met Ala Phe Ala Val Ile
 1           5           10           15

Gly Asp Leu Lys Cys Thr Thr Val Ala Ile Asn Asp Val Asp Thr Gly
          20           25           30

Pro Pro Ser Ile Ser Thr Asp Ile Val Asp Val Thr Asn Gly Leu Gly
          35           40           45

Thr Tyr Tyr Val Leu Asp Arg Val Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Leu Leu
 50           55           60

Asn Gly Tyr Tyr Pro Thr Ser Gly Ser Thr Tyr Arg Asn Met Ala Leu
65           70           75           80

Lys Gly Thr Leu Leu Leu Ser Arg Leu Trp Phe Lys Pro Pro Phe Leu
          85           90           95

Ser Asp Phe Ile Asn Gly Ile Phe Ala Lys Val Lys Asn Thr Lys Val
          100          105          110

Ile Lys Lys Gly Val Met Tyr Ser Glu Phe Pro Ala Ile Thr Ile Gly
          115          120          125

Ser Thr Phe Val Asn Thr Ser Tyr Ser Val Val Val Gln Pro His Thr
130           135           140

Thr Asn Leu Asp Asn Lys Leu Gln Gly Leu Leu Glu Ile Ser Val Cys
145           150           155           160

Gln Tyr Thr Met Cys Glu Tyr Pro His Thr Ile Cys His Pro Asn Leu
          165          170          175

Gly Asn Arg Arg Val Glu Leu Trp His Trp Asp Thr Gly Val Val Ser
          180          185          190

Cys Leu Tyr Lys Arg Asn Phe Thr Tyr Asp Val Asn Ala Asp Tyr Leu
          195          200          205
    
```

10

ES 2 788 393 T3

Tyr Phe His Phe Tyr Gln Glu Gly Gly Thr Phe Tyr Ala Tyr Phe Thr
 210 215 220
 Asp Thr Gly Val Val Thr Lys Phe Leu Phe Asn Val Tyr Leu Gly Thr
 225 230 235 240
 Val Leu Ser His Tyr Tyr Val Leu Pro Leu Thr Cys Ser Ser Ala Met
 245 250 255
 Thr Leu Glu Tyr Trp Val Thr Pro Leu Thr Ser Lys Gln Tyr Leu Leu
 260 265 270
 Ala Phe Asn Gln Asp Gly Val Ile Phe Asn Ala Val Asp Cys Lys Ser
 275 280 285
 Asp Phe Met Ser Glu Ile Lys Cys Lys Thr Leu Ser Ile Ala Pro Ser
 290 295 300
 Thr Gly Val Tyr Glu Leu Asn Gly Tyr Thr Val Gln Pro Ile Ala Asp
 305 310 315 320
 Val Tyr Arg Arg Ile Pro Asn Leu Pro Asp Cys Asn Ile Glu Ala Trp
 325 330 335
 Leu Asn Asp Lys Ser Val Pro Ser Pro Leu Asn Trp Glu Arg Lys Thr
 340 345 350
 Phe Ser Asn Cys Asn Phe Asn Met Ser Ser Leu Met Ser Phe Ile Gln
 355 360 365
 Ala Asp Ser Phe Thr Cys Asn Asn Ile Asp Ala Ala Lys Ile Tyr Gly
 370 375 380
 Met Cys Phe Ser Ser Ile Thr Ile Asp Lys Phe Ala Ile Pro Asn Gly
 385 390 395 400
 Arg Lys Val Asp Leu Gln Leu Gly Asn Leu Gly Tyr Leu Gln Ser Phe
 405 410 415
 Asn Tyr Arg Ile Asp Thr Thr Ala Thr Ser Cys Gln Leu Tyr Tyr Asn
 420 425 430
 Leu Pro Ala Ala Asn Val Ser Val Ser Arg Phe Asn Pro Ser Thr Trp
 435 440 445
 Asn Arg Arg Phe Gly Phe Thr Glu Gln Ser Val Phe Lys Pro Gln Pro
 450 455 460

ES 2 788 393 T3

Ala Gly Val Phe Thr His His Asp Val Val Tyr Ala Gln His Cys Phe
465 470 475 480

Lys Ala Pro Thr Asn Phe Cys Pro Cys Lys Leu Asp Gly Ser Leu Cys
485 490 495

Val Gly Asn Gly Pro Gly Ile Asp Ala Gly Tyr Lys Asn Ser Gly Ile
500 505 510

Gly Thr Cys Pro Ala Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Cys His Asn Ala Ala
515 520 525

Gln Cys Asp Cys Leu Cys Thr Pro Asp Pro Ile Thr Ser Lys Ser Thr
530 535 540

Gly Pro Tyr Lys Cys Pro Gln Thr Lys Tyr Leu Val Gly Ile Gly Glu
545 550 555 560

His Cys Ser Gly Leu Ala Ile Lys Ser Asp Tyr Cys Gly Gly Asn Pro
565 570 575

Cys Thr Cys Gln Pro Gln Ala Phe Leu Gly Trp Ser Ala Asp Ser Cys
580 585 590

Leu Gln Gly Asp Arg Cys Asn Ile Phe Ala Asn Phe Ile Phe His Asp
595 600 605

Val Asn Ser Gly Thr Thr Cys Ser Thr Asp Leu Gln Lys Ser Asn Thr
610 615 620

Asp Ile Ile Leu Gly Val Cys Val Asn Tyr Asp Leu Tyr Gly Ile Ile
625 630 635 640

Gly Gln Gly Val Phe Val Glu Val Asn Ala Thr Tyr Tyr Asn Ser Trp
645 650 655

Gln Asn Leu Leu Tyr Asp Ser Asn Gly Asn Leu Tyr Gly Phe Arg Asp
660 665 670

Tyr Leu Thr Asn Arg Thr Phe Met Ile Arg Ser Cys Tyr Ser Gly Arg
675 680 685

Val Ser Ala Ala Phe His Ala Asn Ser Ser Glu Pro Ala Leu Leu Phe
690 695 700

Arg Asn Ile Lys Cys Asn Tyr Val Phe Asn Asn Ile Leu Ser Arg Gln
705 710 715 720

ES 2 788 393 T3

Leu Gln Pro Ile Asn Tyr Phe Asp Ser Tyr Leu Gly Cys Val Val Asn
 725 730 735
 Ala Asp Asn Ser Thr Ser Ser Val Val Gln Thr Cys Asp Leu Thr Val
 740 745 750
 Gly Ser Gly Tyr Cys Val Asp Tyr Ser Thr Lys Arg Arg Ser Arg Arg
 755 760 765
 Ala Ile Thr Thr Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Phe Glu Pro Phe Thr Val
 770 775 780
 Asn Ser Val Asn Asp Ser Leu Glu Pro Val Gly Gly Leu Tyr Glu Ile
 785 790 795 800
 Gln Ile Pro Ser Glu Phe Thr Ile Gly Asn Met Glu Glu Phe Ile Gln
 805 810 815
 Thr Ser Ser Pro Lys Val Thr Ile Asp Cys Ser Ala Phe Val Cys Gly
 820 825 830
 Asp Tyr Ala Ala Cys Lys Ser Gln Leu Val Glu Tyr Gly Ser Phe Cys
 835 840 845
 Asp Asn Ile Asn Ala Ile Leu Thr Glu Val Asn Glu Leu Leu Asp Thr
 850 855 860
 Thr Gln Leu Gln Val Ala Asn Ser Leu Met Asn Gly Val Thr Leu Ser
 865 870 875 880
 Thr Lys Leu Lys Asp Gly Val Asn Phe Asn Val Asp Asp Ile Asn Phe
 885 890 895
 Ser Pro Val Leu Gly Cys Leu Gly Ser Gly Cys Asn Lys Gly Ser Ser
 900 905 910
 Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Ser Lys Val Lys Leu Ser Asp
 915 920 925
 Val Gly Phe Val Glu Ala Tyr Asn Asn Cys Thr Gly Gly Ala Glu Ile
 930 935 940
 Arg Asp Leu Ile Cys Val Gln Ser Tyr Asn Gly Ile Lys Val Leu Pro
 945 950 955 960
 Pro Leu Leu Ser Val Asn Gln Ile Ser Gly Tyr Thr Leu Ala Ala Thr

ES 2 788 393 T3

			965					970					975		
Ser	Ala	Ser	Leu	Phe	Pro	Pro	Trp	Ser	Ala	Ala	Ala	Gly	Val	Pro	Phe
			980					985					990		
Tyr	Leu	Asn	Val	Gln	Tyr	Arg	Ile	Asn	Gly	Leu	Gly	Val	Thr	Met	Asp
		995					1000					1005			
Val	Leu	Ser	Gln	Asn	Gln	Lys	Leu	Ile	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	
	1010					1015					1020				
Ala	Leu	Asp	Ala	Ile	Gln	Glu	Gly	Phe	Asp	Ala	Thr	Asn	Ser	Ala	
	1025					1030					1035				
Leu	Val	Lys	Ile	Gln	Ala	Val	Val	Asn	Ala	Asn	Ala	Glu	Ala	Leu	
	1040					1045					1050				
Asn	Asn	Leu	Leu	Gln	Gln	Leu	Ser	Asn	Arg	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	
	1055					1060					1065				
Ser	Ser	Leu	Gln	Glu	Ile	Leu	Ser	Arg	Leu	Asp	Ala	Leu	Glu	Ala	
	1070					1075					1080				
Gln	Ala	Gln	Ile	Asp	Arg	Leu	Ile	Asn	Gly	Arg	Leu	Thr	Ala	Leu	
	1085					1090					1095				
Asn	Ala	Tyr	Val	Ser	Gln	Gln	Leu	Ser	Asp	Ser	Thr	Leu	Val	Lys	
	1100					1105					1110				
Phe	Ser	Ala	Ala	Gln	Ala	Met	Glu	Lys	Val	Asn	Glu	Cys	Val	Lys	
	1115					1120					1125				
Ser	Gln	Ser	Ser	Arg	Ile	Asn	Phe	Cys	Gly	Asn	Gly	Asn	His	Ile	
	1130					1135					1140				
Ile	Ser	Leu	Val	Gln	Asn	Ala	Pro	Tyr	Gly	Leu	Tyr	Phe	Ile	His	
	1145					1150					1155				
Phe	Ser	Tyr	Val	Pro	Thr	Lys	Tyr	Val	Thr	Ala	Lys	Val	Ser	Pro	
	1160					1165					1170				
Gly	Leu	Cys	Ile	Ala	Gly	Asp	Arg	Gly	Ile	Ala	Pro	Lys	Ser	Gly	
	1175					1180					1185				
Tyr	Phe	Val	Asn	Val	Asn	Asn	Thr	Trp	Met	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	
	1190					1195					1200				

ES 2 788 393 T3

Tyr Tyr Tyr Pro Glu Pro Ile Thr Gly Asn Asn Val Val Val Met
 1205 1210 1215

 Ser Thr Cys Ala Val Asn Tyr Thr Lys Ala Pro Asp Val Met Leu
 1220 1225 1230

 Asn Ile Ser Thr Pro Asn Leu His Asp Phe Lys Glu Glu Leu Asp
 1235 1240 1245

 Gln Trp Phe Lys Asn Gln Thr Ser Val Ala Pro Asp Leu Ser Leu
 1250 1255 1260

 Asp Tyr Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Gln Asp Glu Met Asn
 1265 1270 1275

 Arg Leu Gln Glu Ala Ile Lys Val Leu Asn Gln Ser Tyr Ile Asn
 1280 1285 1290

 Leu Lys Asp Ile Gly Thr Tyr Glu Tyr Tyr Val Lys Trp Pro Trp
 1295 1300 1305

 Tyr Val Trp Leu Leu Ile Gly Phe Ala Gly Val Ala Met Leu Val
 1310 1315 1320

 Leu Leu Phe Phe Ile Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Thr Ser Cys
 1325 1330 1335

 Phe Lys Ile Cys Gly Gly Cys Cys Asp Asp Tyr Thr Gly His Gln
 1340 1345 1350

 Glu Leu Val Ile Lys Thr Leu His Asp Asp
 1355 1360

<210> 23
 <211> 1275
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

 <400> 23

5

ES 2 788 393 T3

atgtttttgc ttcttagatt tgttctagtt agctgcataa ttggtagcct aggttttgat 60
 aaccctccta ccaatgttgt ttcgcattha aatggagatt ggtttttatt tggtgacagt 120
 cgttcagatt gtaatcatgt tgttaatacc aacccccgta attattctta tatggacctt 180
 aatcctgccc tgtgtgattc tggtaaaata tcatctaaag ctggcaactc catttttagg 240
 agttttcact ttaccgattt ttataattac acaggogaag gtcaacaaat tattttttat 300
 gaggggtgta attttacgcc ttatcatgcc tttaaatgca ccaacttctgg tagtaatgat 360
 atttggatgc agaataaagg cttgttttac actcaggttt ataagaatat ggctgtgtat 420
 cgcagcctta cttttgttaa tgtaccatat gtttataatg gctctgcaca atctacagct 480
 ctttgtaaat ctggtagttt agttcttaat aaccctgcat atatagctcg tgaagctaata 540
 tttggggatt attattataa gggtgaagct gacttttatt tgtcaggttg tgacgagtat 600
 atcgtaccac tttgtatfff taacggcaag tttttgtcga atacaaagta ttatgatgat 660
 agtcaatatt attttaataa agacactggg gttatffatg gtctcaattc tactgaaacc 720
 attaccactg gttttgattt taattgtcat tatttagttt taccctctgg taattattta 780
 gccatttcaa atgagctatt gttaaactgtt cctacgaaag caatctgtct taacaagcgt 840
 aaggatttta cgcctgtaca gggtgttgat tcacgggtgga acaatgccag gcagtctgat 900
 aacatgacgg cggttgcttg tcaacccccg tactgttatt ttcgtaattc tactaccaac 960
 tatgttggtg tttatgatat caatcatggg gatgctgggt ttactagcat actcagtggg 1020
 ttgttatatg attcaccttg tttttcgcag caagggtggt ttaggtatga taatgtagc 1080
 agtgtctggc ctctctattc ctatggcaga tgcctactg ctgctgggtat taataccct 1140
 gatgtacctt tttgtgtgta tgatccgcta ccacttattt tgcttggcat ccttttgggt 1200
 gttgcgggtca taattattgt agttttggtt ttatatttta tgggtgataa tggtagtagg 1260
 ctgcatgatg cttag 1275

5 <210> 24
 <211> 424
 <212> PRT
 <213> Coronavirus de bovino

10 <400> 24

ES 2 788 393 T3

Met Phe Leu Leu Leu Arg Phe Val Leu Val Ser Cys Ile Ile Gly Ser
 1 5 10 15

Leu Gly Phe Asp Asn Pro Pro Thr Asn Val Val Ser His Leu Asn Gly
 20 25 30

Asp Trp Phe Leu Phe Gly Asp Ser Arg Ser Asp Cys Asn His Val Val
 35 40 45

Asn Thr Asn Pro Arg Asn Tyr Ser Tyr Met Asp Leu Asn Pro Ala Leu
 50 55 60

Cys Asp Ser Gly Lys Ile Ser Ser Lys Ala Gly Asn Ser Ile Phe Arg
 65 70 75 80

Ser Phe His Phe Thr Asp Phe Tyr Asn Tyr Thr Gly Glu Gly Gln Gln
 85 90 95

ES 2 788 393 T3

Ile Ile Phe Tyr Glu Gly Val Asn Phe Thr Pro Tyr His Ala Phe Lys
 100 105 110

Cys Thr Thr Ser Gly Ser Asn Asp Ile Trp Met Gln Asn Lys Gly Leu
 115 120 125

Phe Tyr Thr Gln Val Tyr Lys Asn Met Ala Val Tyr Arg Ser Leu Thr
 130 135 140

Phe Val Asn Val Pro Tyr Val Tyr Asn Gly Ser Ala Gln Ser Thr Ala
 145 150 155 160

Leu Cys Lys Ser Gly Ser Leu Val Leu Asn Asn Pro Ala Tyr Ile Ala
 165 170 175

Arg Glu Ala Asn Phe Gly Asp Tyr Tyr Tyr Lys Val Glu Ala Asp Phe
 180 185 190

Tyr Leu Ser Gly Cys Asp Glu Tyr Ile Val Pro Leu Cys Ile Phe Asn
 195 200 205

Gly Lys Phe Leu Ser Asn Thr Lys Tyr Tyr Asp Asp Ser Gln Tyr Tyr
 210 215 220

Phe Asn Lys Asp Thr Gly Val Ile Tyr Gly Leu Asn Ser Thr Glu Thr
 225 230 235 240

Ile Thr Thr Gly Phe Asp Phe Asn Cys His Tyr Leu Val Leu Pro Ser
 245 250 255

Gly Asn Tyr Leu Ala Ile Ser Asn Glu Leu Leu Leu Thr Val Pro Thr
 260 265 270

Lys Ala Ile Cys Leu Asn Lys Arg Lys Asp Phe Thr Pro Val Gln Val
 275 280 285

Val Asp Ser Arg Trp Asn Asn Ala Arg Gln Ser Asp Asn Met Thr Ala
 290 295 300

Val Ala Cys Gln Pro Pro Tyr Cys Tyr Phe Arg Asn Ser Thr Thr Asn
 305 310 315 320

Tyr Val Gly Val Tyr Asp Ile Asn His Gly Asp Ala Gly Phe Thr Ser
 325 330 335

Ile Leu Ser Gly Leu Leu Tyr Asp Ser Pro Cys Phe Ser Gln Gln Gly
 340 345 350

ES 2 788 393 T3

Val Phe Arg Tyr Asp Asn Val Ser Ser Val Trp Pro Leu Tyr Ser Tyr
 355 360 365

Gly Arg Cys Pro Thr Ala Ala Gly Ile Asn Thr Pro Asp Val Pro Ile
 370 375 380

Cys Val Tyr Asp Pro Leu Pro Leu Ile Leu Leu Gly Ile Leu Leu Gly
 385 390 395 400

Val Ala Val Ile Ile Ile Val Val Leu Leu Leu Tyr Phe Met Val Asp
 405 410 415

Asn Gly Thr Arg Leu His Asp Ala
 420

<210> 25
 <211> 31028
 <212> ADN
 <213> Coronavirus de bovino

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> n e s a, c, g o t

<400> 25

```

nnnnnngagc gatttgcggtg cgtgcatccc gcttctctga tctcttggtta gatcttttta      60
taatctaaac ttataaaaa catccactcc ctgtattcta tgcttggtggg cgtagatttt      120
tcatagtggg gtctatattc atttctgctg ttaacagctt tcagccaggg acgtggtgta      180
tcctaggcag tggcccaccc ataggtcaca atgtcgaaga tcaacaata cggctctcga      240
ctacactggg ctccagaatt tccatggatg tttgaggacg cagaggagaa gttggataac      300
cctagtagtt cagaggtgga tatagtatgc tccaccactg cgcaaaagct ggaacaggc      360
ggaatttgtc ctgaaaatca tgtgatgggtg gattgtcgcc gacttcttaa acaagagtgt      420
tgtgtgcagt ctagcctaata acgtgaaatt gttatgaata cacgtccata tgatttgag      480
gtgctacttc aagatgcttt gcagtcctgc gaagcagttt tggttacacc ccctctaggt      540
atgtctctgg aggcagctta tgtgagaggt tgtaatccta atggatggac catggggttg      600
tttcggcgta gaagtgtgtg taacactggg cgttgogctg ttaacaagca tgtggcctat      660
cagctatata tgattgatcc tgcgggtgtc tgttttggtg caggtcaatt tgtgggttg      720
gttataccct tagcctttat gcctgtgcaa tcccggaaat ttattgttcc tagggttatg      780
tacttgcgta agtgtggcga aaaggggtgcc tacaataaag atcataaacg tggcgggttt      840
gaacacgttt ataattttaa agttgaggat gcttaocgacc tggttcatga tgagcctaag      900
    
```

ES 2 788 393 T3

ggtaagtttt ctaagaaggc ttatgcttta attagaggat accgtggtgt taaaccgctt 960
 ctctatgtag accagtatgg ttgtgattat actggtggtc ttgcagatgg cttagaggct 1020
 tatgctgata agacattgca agaaatgaag gcattatttc ctatttggag ccaggaactc 1080
 ccttttgatg taactgtggc atggcacgtt gtgcgtgatc cacgttatgt tatgagactg 1140
 cagagtgcct ctactatacg tagtgttgca tatgttgcta accctactga agacttgtgt 1200
 gatggttctg ttgttataaa ggaacctgtg catgtttatg cggatgactc tattatttta 1260
 cgtcaacata atttagttga cattatgagt tgtttttata tggaggcaga tgcagttgta 1320
 aatgcttttt atggtgttga tttgaaagat tgtggttttg ttatgcagtt tggttatatt 1380
 gactgcgaac aagacttgtg tgattttaaa gggtgggttc ctggtaatat gatagatggt 1440
 tttgcttgca ctacttgtgg tcatgtttat gagacagggtg atttgctagc acaatcttca 1500
 ggtgttttgc ctgттаатcc tgtattgcat actaagagtg cagcaggtta tgggtggttt 1560
 gggtgtaagg attccttttac cctgtatggc caaactgtag tttattttgg aggttgtgtg 1620
 tattggagtc cagcacgtaa tatatggatt cctatattaa aatcttctgt taagtcttat 1680
 gacggtttgg tttatactgg agttgtaggt tgcaaggcta ttgtaaagga aacaaatctc 1740
 atttgcaaag cgttgtacct tgattatggt caacacaagt gtggcaattt acaccagcgg 1800
 gagttgctag gtgtgtcaga tgtgtggcat aaacaattgt tattaaatag aggtgtgtac 1860
 aaacctcttt tagagaatat tgattatttt aatatgcggc gcgctaaatt tagtttagaa 1920
 acttttactg tttgtgcaga tggttttatg ccttttcttt tagatgattt ggttccgcgc 1980
 gcatattatt tggcagtaag tggтcaagca ttttgtgact acgcaggtaa aatctgcat 2040
 gctgttgtgt cтаааgтаа агagtтаctt gatgtgtctc tggattcttt aggtgcagct 2100
 atacattatt tgaattctaa aattgtgat ttggctcaac attttagtga ttttggaca 2160
 agtttcgttt cтаааattgt tcatttcttt aagactttta ctactagcac tgctcttgca 2220
 tttgcatggg ttttatttca tgttttgcat ggtgcttata tagtagtga gagtgatata 2280
 tattttgtta aaaacattcc tcgttatgct agtgctgttg cacaagcatt tcggagtgtt 2340
 gctaaagttg tactggactc tttааgagtt acttttattg atggcctttc ttgttttaag 2400
 attggacgta gaagaatttg tctttcaggc agtaaaattt atgaagttga gcgtggcttg 2460
 ttacattcat ctcaattgcc attagatggt tatgatttaa ccatgcctag tcaagttcag 2520
 aaaaccaagc aaaaacctat ttatttaaaa ggttctgggt ctgatttttc attagcggat 2580
 agtgtagttg aagttgttac aacttcactt acaccatgtg gttattctga accacctaaa 2640
 gttgcagata aaatttgcat tgtggataat gtttatatgg ccaaggctgg tgacaaatat 2700
 taccctgttg tggttgatgg tcatgttga cttttggatc aagcatggag ggttccttgt 2760
 gctggaaggc gtgttacatt тааgтааcаg cctacagtaa atgagattgc aagcacgcct 2820

ES 2 788 393 T3

aagactatta aagtttttta tgagcttgac aaagatttta atactatddd aaacactgca 2880
tgtggagtgt ttgaagtgga tgatactgtg gatatggagg aatdddtagc tgtgggtgatt 2940
gatgccatag aagagaaact ttctccatgt aaggagcttg aagggtgtagg tgctaaagtt 3000
agtgcctddd tacagaaatt agaggataat tccctatddd tatttgatga ggctggtagg 3060
gaagttcttg ctctaaatt gtattgtgct tttacagctc ctgaagatga tgactttctt 3120
gaagaaagtg gtgttgaaga agatgatgta gaaggtgagg aaactgattt aactgtcaca 3180
agtgctggag agccttgtgt tgccagtga caggaggagt cttctgaaat cttagaggac 3240
actttggatg atggtccatg tgtggagaca tctgattcac aagttgaaga agatgtacaa 3300
atgtcggatt ttgttgatct tgaatctgtg attcaggatt atgaaaatgt ttgttttgag 3360
ttttatacta cagaaccaga atttgttaaa gttttggatc tgtatgttcc taaagcaact 3420
cgcaacaatt gctggttgcg atcagttttg gcagtgatgc agaaactgcc ctgtcaattt 3480
aaagataaaa atttgcagga tctttgggtg ttatataagc aacagtatag tcagttgttt 3540
gttgatacct tggttaataa gatacctgct aatattgtag tccacaagg tggttatgtt 3600
gotgattttg catattgggt cttaacctta tgtgattggc agtgtgttgc atactggaaa 3660
tgcattaaat gtgatttagc tcttaagctt aaaggcttg atgctatgtt cttttatggt 3720
gatgttgtct cacatgtgtg caagtgtggt gagtctatgg tacttattga tgttgatgtg 3780
ccatttacag cccactttgc tcttaagat aagttgtttt gtgcatttat tactaagcgt 3840
agtgtgtata aagcagcttg tgttgtggct gttaatgata gtcattctat ggctgttgtt 3900
gatggtaaac aaattgatga tcattgtatc actagtatta ctagtataa gtttgatttt 3960
attattgggc atggtatgtc attttcaatg actacttttg aaattgccc aattgatggt 4020
tcttgataa cacctaagt atgttttgtt aaaggtgata taattaaagt ttctaagcgt 4080
gttaaagcag aagtcgttgt aaatcctgct aatggccata tggcacatgg tgggtgtgtt 4140
gcaaaggcta ttgcagtagc agctggacag cagtttgta aagagaccac cgataggtt 4200
aagtctaaag gagtttgtgc tactggagat tgttatgtct ctacaggggg caaattatgt 4260
aaaactgtgc ttaatgttgt tggacctgat gogaggacac agggtaaaca aagttatgca 4320
ttgttagagc gtgtttataa acatcttaac aaatatgatt gtgttgttac aactttgatc 4380
tcagctggta tatttagtgt gccttctgat gtgtctttaa catatctact tggactgct 4440
aagaaacaag ttgttcttgt tagcaataat caagaggatt ttgatcttat ttctaagtgt 4500
cagataactg ccgttgaggg cactaagaaa ttggcagagc gtctttcttt taatgttggg 4560
cgttctatcg tttacgaaac agatgctaata aagttgattt taagcaatga cgttgcattt 4620
gtttcgacat ttaatgtctt acaggatgtt ttatccttaa gacatgatat agcacttgat 4680

ES 2 788 393 T3

gatgatgcac gaacctttgt tcagagcaat gttgatgttg tacctgaggg ttggcgtggt 4740
gtcaataagt tttatcaaat taatgggtgtt agaaccgtta agtattttga gtgtcccggg 4800
ggcatagata tatgcagcca ggataaagtt tttggttatg tacagcaggg tagttttaat 4860
aaggctactg ttgctcaaat taaagccttg tttttggata aagtggacat cttgctaact 4920
gttgatggtg ttaatttcac taacaggttt gtgcctgtag gtgaaagttt tggtaagagt 4980
ctaggaaatg tgttttgtga tggagttaat gtcacgaaac ataagtgtga tataaattat 5040
aaaggtaaag tctttttcca gtttgataat ctttctagtg aagatttaaa ggctgtaaga 5100
agttccttta attttgatca gaaggaattg cttgcctact acaacatgct tgtaattgt 5160
tctaagtggc aggttgtttt taatggtaag tatttcactt ttaagcaagc taataacaat 5220
tgttttgtta atgtttcttg cttaatgctc cagagtttga atctgaaatt taaaattggt 5280
caatggcagg aggcgtggct tgaatttcgt tctggccgcc ctgctagatt tgtatctttg 5340
gttttgcta aagtggtgtt taaatttggg gatcctgctg attctagaga tttcttgcgt 5400
gttgtgttta gtcaagttga tttgacaggg gcaatatgtg attttgaaat tgcattgtaa 5460
tgtggtgtaa agcaggaaca gcgtactggt gtggacgctg ttatgcattt tggtaacattg 5520
agtcgtgaag atcttgagat tggttacacc gtggattggt cttgcggtaa aaagctaatt 5580
cattgtgtac gatttgatgt accattttta atttgcagta atacacctgc tagtgtaaaa 5640
ttacctaagg gtgtaggaag tgcaaatatt tttaaagggtg ataaggttgg tcattatggt 5700
catgttaagt gtgaacagtc ttatcagctt tatgatgctt ctaatgttaa gaaggttaca 5760
gacgttactg gcaatttgtc agattgtttg tatcttaaaa atttgaaaca aacttttaaa 5820
tcggtgttaa ccacctatta tttggatgat gttaagaaaa ttgagtataa acctgacttg 5880
tcacaatatt attgtgacgg aggtaagtat tatactcagc gtattattaa agcccaattt 5940
aaaacatttg agaaagtaga tgggtgtgat actaatttta aattgatagg acacaccgtc 6000
tgtgatattc ttaatgctaa gttgggtttt gatagctcta aagagtttgt tgaatataag 6060
gttactgagt ggccaacagc tacaggtgat gtggtgttgg ctactgatga tttgtatggt 6120
aagagatatg aaaggggttg tattactttt ggtaaacctg ttatatggtt aagccatgag 6180
caagcttccc tcaattcttt aacatatttt aatagacctt tattggttga tgagaataaa 6240
tttgatggtt taaaagtgga tgatgttgac gatggtggtg atatctcaga gagtgatgct 6300
aaagaacca aagaaatcaa cattattaag ttaagtgggtg ttaaaaaacc atttaaggtt 6360
gaagatagtg tcattgttaa tgatgatact agtgaaatca aatatgttaa gagtttgtct 6420
atagttgatg tgtatgatat gtggcttaca ggttgtaggt gtgttgtag gactgctaact 6480
gctttgagca gagcagttaa cgtacctaca atacgtaagt ttataaaatt tggatgact 6540
cttgtagta taccaattga tttgttaaat ttaagagaga ttaagcctgt ttttaatggt 6600

ES 2 788 393 T3

gtaaagctg tgcgaaataa aatttctgca tgctttaatt ttattaaatg gctttttgtc 6660
 ttattatttg gctggattaa aatatccgct gataataaag taatttacac cacagaagtt 6720
 gcatcaaagc ttacgtgtaa gctttagct ttagctttta aaaatgcatt tttgacattt 6780
 aagtggagtg tggttgctag aggtgcttgc attatagcga ctatatttct attgtggttt 6840
 aattttatat atgccaatgt aatttttagt gatttttatt tgccataaat cggtttcttg 6900
 ccgacttttg ttgtaagat cgcacagtgg attaagaaca cttttagtct tgtaactatt 6960
 tgtgatctat attccattca ggatgtgggt tttaagaatc agtattgtaa tggaagtatc 7020
 gcatgtcagt tctgcttggc aggatttgat atgtagata attataaagc cattgatgta 7080
 gtacagtatg aagctgatag gcgagcattt gttgattata caggtgtggt aaagattgtc 7140
 attgaattga tagttagtta cgccctgat acggcatggt tttaccatt gtttgcctt 7200
 attagtattc agatcttgac cacttgctg cctgagcttt ttatgcttag tacattacat 7260
 tggagtgtta ggttgctggt gtcttttagct aatatgttac cagcacatgt gtttatgagg 7320
 ttttatatta ttattgcctc ttttattaag ctgtttagct tgtttaggca tgttgctat 7380
 ggtttagta aatctggtg tttgttttgt tacaagagga atcgtagtct acgtgttaaa 7440
 tgtagtacta ttgttggtg catgatacgc tattacgatg ttatggctaa tgggtggcact 7500
 ggcttttggt caaaacatca atggaattgc attgattgtg attottataa accaggaat 7560
 acttttatta ctgttgaggc cgctcttgat ttatctaagg aattgaaacg gcctattcag 7620
 cctacagatg ttgcttatca tacggttacg gatgtaagc aagttggttg ttatatgcgc 7680
 ttgttctatg atcgtgatgg acagcgcaca tatgatgatg ttaatgctag tttgtttgtg 7740
 gattatagta atttgctaca ttctaagggt aagagtgtgc ctaatatgca tgttgtggt 7800
 gtggaaaatg atgccgataa agctaatttt cttaatgctg ctgtatttta tgcacagtct 7860
 ttgtttagac ctattttaat ggttgataaa aatctgataa ctactgctaa tactggtacg 7920
 tctgttacag aaactatggt tgatgtttat gtggatacat ttttgcctat gtttgatgtg 7980
 gataaaaaga gtcttaatgc tttaatagca actgcccatt ctctataaa acagggtagc 8040
 cagatctgta aagttttgga taccttttta agctgtgctc gtaaaagttg ttctattgat 8100
 tcagatggtg atactaagtg tttagctgat tctgtcatgt ctgctgtatc ggcaggcctt 8160
 gaattgacgg atgaaagttg taataacttg gtgccaacat atttgaaggg tgataacatt 8220
 gtggcagctg atttaggtgt tctgattcaa aattctgcta agcatgtgca ggtaaatgtt 8280
 gctaaaatag ccggtgtttc ctgtatatgg tctgtggatg cttttaatca gcttagttct 8340
 gatttccagc ataaattgaa gaaagcatgt tgtaaaacta gtttgaaact gaagcttact 8400
 tataataagc agatggctaa tgtctctggt ttaactacac ctttagtct taaaggggt 8460

ES 2 788 393 T3

gcagttttta gttattttgt ttatgtatgt tttgtgttga gtttggtttg ttttattgga 8520
 ttgtgggtgct taatgcccac ttacacagta cacaaatcag attttcagct tcccgtttat 8580
 gccagttata aagttttaga taatgggtgt attagagatg ttagcgttga agatgtttgt 8640
 ttcgctaaca aatttgaaca atttgatcaa tggatgagct ctacatttgg tctaagttat 8700
 tatagtaaca gtatggcttg tcccattggt gttgctgtag tagaccagga ttttggctct 8760
 actgtgttta atgtccctac caaagtgtta cgatatgggt accatgtggt gcactttatt 8820
 acacatgcac tttctgctga tggagtgcag tgttatacgc cacatagtca aatatcgtat 8880
 tctaattttt atgctagtgg ctgtgtgctt tctctgctt gcactatggt tgcaatggcc 8940
 gatggtagtc cacaacctta ttgttataca gatgggctta tgcagaatgc ttctctgtat 9000
 agttcattgg tacctcatgt gcggtataat cttgctaata ctaaagggtt tatccgtttt 9060
 ccagaagtgt tgcgagaagg acttgtgcgt attgtgcgta ctcgttctat gtcgtattgc 9120
 agagttggat tatgtgagga agctgatgag ggtatatgct ttaattttaa tggttcttgg 9180
 gtgcttaata atgattatta tagatcattg cctgggacct tttgtggtag agatgttttt 9240
 gacttaattt atcagctggt taaaggttta gcacagcctg tggatttctt ggcatgact 9300
 gctagttcca ttgctgggtc tatacttgct gtaattgtt ttttgggtgt ttattactta 9360
 ataaagctta aacgtgcttt tgggtgattac accagttattg tttttgttaa tgtgattgtg 9420
 tgggtgtgta attttatgat gctttttgtg tttcaagttt accctacact ttcttgtgta 9480
 tatgctattt gttattttta tgccacgctt tatttccctt cggagataag tgtgataatg 9540
 catttacaat ggctagtatt gtatggcact attatgcctt tatgggtttg tttgctatat 9600
 atatctgttg ttgtttcaaa tcatgctttt tgggtatttt cttactgcag acagcttggg 9660
 acttctgttc gtagtgatgg tacattttaa gaaatggctc ttactacttt tatgattaca 9720
 aaagattctt attgtaagct taagaattct ttgtctgatg ttgcttttaa tagatatttg 9780
 agtttgata ataaatatag gtattacagc ggtaaaatgg atactgctgc atatagggag 9840
 gctgcttggt ctcaagtggc taaagcaatg gatacattta ccaataataa tggtagtgat 9900
 gtgctttacc aaccgcctac tgcttccgtt tcaacttcat tcttgcaatc tggtagtggt 9960
 aaaatgggta atcctacttc taaggtagaa ccatgtattg tcagtgttac ctatggtaat 10020
 atgacattga atggtttatg gttggatgat aaggctact gtcccagaca tgtgatatgt 10080
 tctgcttcag atatgactta tccagattat acaaatttgt tgtgtagagt aacatcaagt 10140
 gattttactg tattgtttga tcgtctaagc cttacagtga tgtcttatca aatgcagggg 10200
 tgtatgcttg ttcttacagt gaccctgcaa aattctcgta cgccaaaata tacatttggg 10260
 gtgggtaaac ctgggtgagc ttttactggt ttagctgctt ataacggcaa accacaagga 10320
 gcctttcatg tgactatgog tagtagttat accattaagg gttccttttt atgcggatct 10380

ES 2 788 393 T3

tgtggatctg ttggttatgt aataatgggt gattgtgta aatttgtgta tatgcatcaa 10440
 ttggagctta gtactggttg tcatactggt actgatttca atggggattt ttatggctct 10500
 tataaggatg ctcaggttgt ccaattgccg gttcaggatt atatacaatc tgtaattttt 10560
 gtagcatggc tttatgctgc tataacttaat aattgtaatt ggtttgtaca aagtgataag 10620
 tgttctgttg aagattttaa tgtgtgggct ttgtctaag ggtttagcca agttaagtct 10680
 gatcttgta tagatgcttt agcttctatg actgggtgtg ctttggaaac actattggct 10740
 gctattaagc gtcttaagaa tggttttcaa ggacgtcaga ttatgggtag ttgctccttt 10800
 gaggatgaat tgacacctag cgatgtttat caacaactcg ctggtatcaa gttacaatca 10860
 aagcgtacta gattggttaa aggcattggt tgttggatta tggcttctac atttttgttt 10920
 agttgtataa ttacagcatt tgtgaaatgg actatgttta tgtatgtaac tactaatatg 10980
 cttagtatta cgttttgtgc actttgtggt ataagtttg ccatgttggt ggtaaacad 11040
 aagcatcttt atttgactat gtatataatt cctgtgcttt ttacactgct gtataacaac 11100
 tatttggttg tgtacaagca gacatttaga ggctatgttt atgcatggct atcatattat 11160
 gttccatcag ttgagtatac ttatactgat gaagtaattt atggcatggt attgcttata 11220
 ggaatggtct ttgttacatt acgtagcatt aaccatgatt tgttctcttt tataatgttt 11280
 gttggtcgtg tgatttctgt tgtctctttg tggtagatgg gttctaactt agaggaagaa 11340
 attcttctta tgttggcttc tctttttggt acttacacat ggacaacagc tttatctatg 11400
 gctgcagcaa aggttattgc taagtgggtt gctgtgaatg ttttgtattt cacagatata 11460
 cctcaaatta agatagtgct tgtatgctat ttgtttatag gttatattat tagctgttat 11520
 tggggtttgt tttccttgat gaacagtttg tttagaatgc ctttgggtgt ttataattat 11580
 aaaatttcag tacaggaatt aagatatatg aatgctaag gattgcgccc tctaagaat 11640
 agttttgaag ccctcatgct taattttaag cttttgggta ttggaggtgt gccaattatt 11700
 gaagtatctc aatttcaatc aaaattgact gatgttaaat gtgctaagt tgtcttgctt 11760
 aattgcttgc aacatttgca tgttgcttct aactctaagt tgtggcaata ttgtagcact 11820
 ttgcacaatg aaatacttgc cacttctgat ctgggtggtg cttttgaaa gcttgctcag 11880
 ttgttaattg ttttgtttgc taatccagct gctgtggata gcaagtgcct gactagtatt 11940
 gaagaagttt gcgacgatta cgcaaaggac aatactgttt tgcaggcttt acagagtgaa 12000
 tttgttaata tggctagctt cgttgaatat gaagttgcta agaaaaatct tgatgaggcg 12060
 tgttctagtg gttctgctaa tcgacagcag ttaaacagc tagagaaagc ctgtaatatt 12120
 gctaaatctg cttatgaacg cgaccgtgct gtagcaagaa agttggagcg tatggcagat 12180
 ttggctctca ctaatatgta taaagaagct agaattaatg ataagaagag taaggttggt 12240

ES 2 788 393 T3

tctgccttgc aaactatgct ttttagtatg gtgcgtaagt tagataatca agctctgaat 12300
tcaatattag ataatgctgt gaagggttgt gtaccattga atgcaatccc ttcattggca 12360
gcaaatactc tgactataat tgtaccagat aaaagtgttt atgatcaggt agttgacaat 12420
gtctatgtta cctatgcggg taatgtatgg cagattcaaa ctatccaaga ttcagatggg 12480
acaaataagc agttgaatga gatatctgat gattgtaact ggccactagt tattattgca 12540
aatcggcata atgaggatc tgctaccgtt ttgcaaaata atgaattaat gcctgctaag 12600
ttgaaaactc aggttgtaa tagtggcca gatcagactt gtaatacacc tactcaatgt 12660
tactataata atagttacaa tgggaagatt gtttatgcta tacttagtga tgttgatggg 12720
cttaagtata caaaaattct taaagatgat ggcaattttg ttgttttggg gttagatcct 12780
ccttgtaa at ttactgttca agatgttaaa ggtcttaaaa ttaagtacct ttattttgta 12840
aaaggttgta acacactagc aagaggctgg gttggttgta caatttcttc tacagttaga 12900
ttgcaagctg gaactgctac tgagtatgct tccaactcat ctatattatc tttatgtggg 12960
ttttctgtag atcctaagaa aacgtattta gatthttatac aacagggagg aacacctatt 13020
gccaatttg ttaaaatggt gtgtgaccat gctggtaccg gtatggccat tactgttaaa 13080
cccgatgcta ccactagtca ggattcatal ggtggtgctg ctgtttgtat atattgccgc 13140
gcacgagttg aacaccaga tgttgatggg ttgtgcaaat tacgaggcaa gtttgtaaaa 13200
gtgcctgtag gtataaaaaga tccctgtgtct tatgttttga cacatgatgt ttgtcaagtt 13260
tgtggatfff ggcgggatgg aagctgttca tgtgttagca ctgacactac tgttcagtca 13320
aaagatacta attttttaa cgggttcggg gtacgagtgt agatgccctg ctctgacctc 13380
gtgccagtgg tttatctact gatgtacaat taagggcatt tgatatttgc aatgctagtg 13440
ttgctggcat tggtttacct ttaaaagtta attgctgccg ttttcagcgt gttgatgaga 13500
acggtgataa attagatcag ttctttgttg ttaagaggac agatctgact atataataa 13560
gagagatgga atgctatgag cgtgtaaaag attgtaagtt tgtggctgaa cacgatttct 13620
ttacatttga tgtagaaggt agtcgtgtgc cacacattgt acgcaaggat ttaacaaagt 13680
atactatggt ggatctttgc tatgcattgc gacattttga tgcgaatgat tgcattgctgc 13740
tttgtgacat tctctctata tatgctggtt gtgaacaatc ctactttact aagaaggatt 13800
ggtatgattt tgttgaaaat cctgatatta ttaatgttta taaaagcta ggacctattt 13860
ttaatagagc cctagttagc gctactgagt ttgcagacaa attggtggag gtaggcttag 13920
taggcatttt aacacttgat aaccaagatt taaatggtaa atggtatgat tttggtgact 13980
atgttattgc agccccaggg tgtggtgttg ctatagcaga ctcttattat tcttatatga 14040
tgcctatgct gaccatgtgt catgcattgg attgtgaatt gtatgtgaat aatgcttata 14100
gactatttga tcttgtacag tatgatttta ctgattacaa gctcgaattg ttaataagt 14160

ES 2 788 393 T3

attttaagca ctggagtatg ccataccatc ctaacacggt tgattgtcag gatgatcggg 14220
 gtatcataca ttgtgctaata ttaacatac ttttttagtat ggttttaacct aatacatggt 14280
 ttgggcctct tgtaggcaa atttttgtgg atggtgtgcc ttttgttggt tcaattggct 14340
 accattataa agaacttggg attgtgatga acatggatgt ggatacacat cgttatcgct 14400
 tgtctttaa agacttgctt ttatatgctg ctgatccagc tttgcatgta gcttctgcta 14460
 gtgcattgta tgatttacgc acttgctggt ttagtggtgc ggctataaca agcgggtgta 14520
 aatttcaaac agttaaacct ggtaatttta atcaggattt ttatgatttt attttaagta 14580
 agggcctgct taaagagggt agttcagttg atctgaagca ctttttcttt acgcaggatg 14640
 gtaatgctgc tattactgat tataattatt ataagtacaa tttgccacc atggtggaca 14700
 ttaagcagtt gttgtttggt ttggaagttg tttataagta ttttgagatt tatgatggtg 14760
 ggtgtatacc ggcatcacia gtcattgta ataattatga taagagtgct ggctatccat 14820
 ttaataaatt tggaaaagcc aggctctatt atgaagcatt atcatttgag gagcaggatg 14880
 aaatttacgc ctatactaag cgcaatgtcc tgccaacact tactcaaag aatttgaat 14940
 atgctattag tgctaagaat agagcccgca ctggtgctgg tgtttccata cttagtacta 15000
 tgactggcag aatgtttcat caaaaatggt tgaaaagtat agcagctaca cgtggtgttc 15060
 ctggtggtat aggcaccact aagttttatg gcggctggga tgatatgta cgtcgcctta 15120
 ttaaagatgt tgataatcct gtacttatgg gttgggatta tcctaagtgt gatcgtgcta 15180
 tgccaaacat actacgtatt gttagtagtc tggcttggc ccgaaaacat gaggcattgt 15240
 gttcgcaaag cgataggttt tatcgacttg cgaatgaat gcgacaagtt ctgagtgaaa 15300
 ttgttatgtg tgggtggctgt tattatgta agcctgggtg cactagtagt ggtgatgcaa 15360
 ctactgcttt tgctaattca gtttttaaca tatgtcaagc tgtttcagcc aatgatgtg 15420
 ctttaatgtc atgcaatggt aataagattg aagatttgag tatacgtgct cttcagaagc 15480
 gcttatactc acatgtgtat agaagtgata tggttgattc aacctttgtc acagaatatt 15540
 atgaattttt aaataagcat tttagtatga tgattttgag tgatgatggc gttgtgtggt 15600
 ataattctga ttatgcgtcc aaagggtata ttgctaatat aagtgccttt caacaggtat 15660
 tgtattatca aaataacggt tttatgtcag aatccaaatg ttgggttgaa aatgacataa 15720
 acaatggacc tcatgaattt tgttcacaac atacaatgct tgtaaagatg gatggggacg 15780
 atgtctatct tccatcctc gatcctagtc gtatattagg agctggatgt tttgtagatg 15840
 atttgttaaa gactgatagt gttcttttaa tagaacgatt tgtaagtctt gcaatagatg 15900
 cttatccact tgtgtaccac gaaaatgaag aatacaaaa ggtttttcgt gtttatttgg 15960
 agtatataaa gaagttgtac aatgacctgg gtaatcagat cttggatagc tacagtgtta 16020

ES 2 788 393 T3

ttttaagtac ttgtgatgga caaaagttta ctgatgagtc cttttacaag aacatgtatt 16080
 taagaagtgc agttatgcag agtgttgag cttgcgtggt ctgctcttcc caaacatcat 16140
 tacgttggg cagttgcac agaaagcctc ttctttgctg caagtgttg tacgatcatg 16200
 ttatggcaac tgatcataaa tatgttttga gtgtttcacc atatgtgtgt aacgcaccag 16260
 gatgtgatgt aatgatggt accaaattgt atctaggtgg tatgtcatat tattgtgaag 16320
 atcataagcc acaatattcg ttttaagttg taatgaatgg tatggttttt ggtctatata 16380
 acaatcttg tacaggatct ccgtacatag atgattttaa tcgtatagct agttgtaaat 16440
 ggactgatgt tgatgattac ataactggcta atgaatgtac agagcgttg aaattgtttg 16500
 ctgcagaaac gcaaaaggcg actgaggaag cctttaagca gagttatgca tcagcaacaa 16560
 tacaagagat tgttagtgg cgcaattga tcctctcttg ggagattgga aaagtgaagc 16620
 caccactta taaaaattat gtttttactg gctaccattt tactaaaaat ggcaagacag 16680
 ttttaggtga gtatgttttt gataagagtg agttgactaa tgggtgtgtat tatcgcgcca 16740
 caaccactta taagctatct gtaggagatg tttttgtttt aacctctcat tcagtagcta 16800
 atttaagtgc tcctacgctt gtgccgcagg agaattatag tagtattaga tttgctagtg 16860
 tttatagtgt gcttgagaca tttcagaaca atgttgtgaa ctatcaacac attggtatga 16920
 aacgttattg caccgtgcaa ggacctcctg gtacaggaaa gtcacatctt gctattggtc 16980
 ttgctgtata ttattgtaca gcacgtgtag tatacactgc ggccagccat gcagctgttg 17040
 acgcattgtg tgaaaaagca taaaaattt tgaatataaa tgattgcact cgtattgttc 17100
 ctgccaaggc caggggtggag tgctatgata agtttaaaat taatgacacc actcgtaaagt 17160
 atgtgtttac tactataaat gcattacctg agatgggtgac tgatattggt gttgtgatg 17220
 aagttagtat gcttaccaat tatgagcttt ctgttattaa tgctcgtatt cgcgctaagc 17280
 attatgttta tattgggtgat cctgctcaat tgccagcacc acgtgtgtta ttgagcaagg 17340
 gtacacttga acctaaatat tttaacactg ttactaagct tatgtgttgc ttagggccag 17400
 acatTTTTct tggtagatgt tatagatgtc ctaaggaaat cgttgataca gtgtctgcct 17460
 tggtttatga aaataagctt aaggctaaga atgaaagtag ttcattgtgt ttttaaggtct 17520
 attataaagg cgttacaaca catgaaagt ctagtgtgtt aaatatgcag cagatttatt 17580
 tgattaataa gtttttgaag gttaaccctt tgtggcataa agccgttttt attagcccat 17640
 ataatagtca gaactttgca gctaagcgcg ttttgggttt gcaaacccaa accgtggatt 17700
 ctgcgcaagg ttctgaatat gattatgtta tatattcaca gactgcagaa acagcgcatt 17760
 ctgtaaagt taatcgcttc aatgttgcta ttactcgagc caagaaagg attctttgcg 17820
 ttatgagtaa tatgcagttg tttgaagcat tacagtttac tacattgacc gtagataaag 17880
 tgccacaggc cgttgaaacg agagttcaat gtagtaccia tttattttaa gattgtagca 17940

ES 2 788 393 T3

agagttatag tggttaccac ccagctcatg ctccttcatt tttggcagta gatgacaaat 18000
 ataaggcaac tggcgattta gccgtgtgc ttggtattgg agattctgct gttacatatt 18060
 caagattaat atcactcatg ggttttaaac tggatgttac ccttgatggg tattgtaagc 18120
 tttttataac taaagaagaa gctgttaaac gcgtgcgtgc ttgggttggc tttgatgctg 18180
 aaggtgctca tgccacgcgt gatagcattg ggacaaattt cccacttcaa ttagggtttt 18240
 ccacaggaat tgattttggt gtggaagcca ctggtttggc tgctgataga gatggttaca 18300
 gctttaaaaa ggctgtggct aaagctcctc ctgggtgaaca atttaagcat ctcatccctt 18360
 tgatgacgag aggtcagcgc tgggatgttg ttagacctag aatagtacaa atgtttgagc 18420
 atcatttaat tgatctgtct gattgtgttg tgctagttac atgggcagcc aactttgagc 18480
 tcacttgtct ccgctacttt gcaaaaagtag gtogtgagat ctcttgtaat gtgtgcacta 18540
 aacgtgccac agcttacaat tctagaactg gttactatgg ttgttggcgc catagtgtta 18600
 catgtgatta cttgtataat ccacttattg ttgatattca acagtgggga tatattgggt 18660
 ctttatcaag taatcatgat ttatattgta gtgtccataa aggagcacat gttgcctcct 18720
 ctgatgctat aatgacacgg tgtttgccg tttatgattg tttttgcaat aatattaatt 18780
 ggaatgtgga gtatcccatc atttcaaag agttaagtat taatacctct tgtagggctc 18840
 tgcagcgtgt tatgcttaa gctgccatgc tctgcaacag atatactttg tgttatgata 18900
 ttggcaatcc aaaagcgatt gcctgtgtca aagattttga ttttaagttc tatgatgcc 18960
 aaccaattgt taagtctgtc aagactcttt tgtatTTTTT tgaggcacat aaggactctt 19020
 ttaaagatgg tttgtgtatg ttttggact gtaatgtgga taagtatcca ccgaatgcag 19080
 ttgtatgtag atttgacacg agagtgttga ataatttaa tcttcctggc tgtaatggag 19140
 gtagtttgta tgtaaaaa catgcattcc aactaaacc cttttctagg gcagcctttg 19200
 agcatttgaa gcctatgcca tttttctatt attcagatac gccttgctg tatatggatg 19260
 gcatggatgc taagcagggt gattatgtac ctttgaatc cgccacttgc atcacaagat 19320
 gcaatttagg tgggtgcagtt tgtttaaaac atgctgaaga gtatcgtgag tacctagagt 19380
 cttacaatac agctactaca gcaggtttta ctttttgggt ctataagaca tttgattttt 19440
 ataatttggt gaatacgttc accaagctac aaagcttggga gaatgttga tataatttag 19500
 tcaagactgg tcattataca ggacaggctg gtgaaatgcc ttgtgccatt ataaatgata 19560
 aagttgtggc taagatcgat aaggaggatg ttgtcatttt tattaataat acaacatatc 19620
 ctactaatgt ggctgtttaa ttatttgcca agcgcagtat tcgacacccat ccagagctta 19680
 agctctttag aaatttgaat atagacgtgt gctggaagca cgtcatttgg gattatgcta 19740
 gagaaagtat attttgagc aatacctatg gtgtctgcat gtatacagat ttaaagttca 19800

ES 2 788 393 T3

ttgataaatt gaatgtcctt tttgatggtc gtgataatgg tgctcttgaa gcttttaaac 19860
 gctctaataa tggcgtttac atttccacga caaaagttaa gagtctttcg atgataagag 19920
 gtccaccgcg tgctgaatta aatggcgtag tgggtggacaa ggttgagac acagattgtg 19980
 tgttttattt tgctgtgctg aaagagggtc aggatgtcat cttcagccaa ttcgacagcc 20040
 tgagagtcag ctctaaccag agcccacaag gtaatctggg gagtaatgaa cccggtaatg 20100
 tcgggtgtaa tgatgctctg gcaacctcca ctatctttac acaaagccgt gttattagct 20160
 cttttacatg tcgtactgat atggaaaaag attttatagc tttagatcaa gatgtgttta 20220
 ttcagaagta tggtttgag gactatgcct ttgaacacat tgtttatggg aatttcaacc 20280
 agaagattat tgggtggttg catttgtaa taggcttgta ccgaagacag caaacttcca 20340
 atttggttat tcaggagttt gtttcatacg actccagcat acactcttat tttatcactg 20400
 atgagaagag tgggtgtagt aagagtgttt gcactgttat agatattttg ttggatgatt 20460
 ttgtggctct tgtcaagtca cttaatctta actgtgtgag taaggttggt aatgttaatg 20520
 ttgattttaa agattttcag ttcatgcttt ggtgtaacga tgagaaagt atgactttct 20580
 atcctcgttt gcaagctgca tctgactgga agcctggta ttctatgcct gtattatata 20640
 agtatttgaa ttccccaatg gaaagagtta gtctctggaa ttatgggaag ccagttactt 20700
 tgcctacagg ctgtatgatg aatgttgcta agtatactca gttatgtcaa tatctgaata 20760
 ctacaacatt agctgtacct gttaatatgc gagttttgca tttaggtgca ggttcagaaa 20820
 aaggagtagc accgggttct gcagttctta ggcagtggtt gcctgctggt actattcttg 20880
 tagataatga tttataccca tttgtgagtg acagtgtcgc tacatatttt ggggattgta 20940
 taaccttacc ctttgattgt caatgggatt tgataatctc tgatatgtat gaccctatta 21000
 ctaagaacat aggggagtagc aatgtaagta aagatggttt ctttacatac atttgtcata 21060
 tgattcgcga caagttagct ctgggtggca gtgttgctat aaaaataaca gagttttctt 21120
 ggaatgcaga attatataag ttaatgggtt attttgcatt ttggacggtt ttctgcacaa 21180
 atgcaaatgc ttcttctagt gaagggtttt taattggcat aaattatttg ggtaagccca 21240
 aggttgagat agatggaaat gttatgcatg ccaattattt gttttggaga aattccacag 21300
 tttggaacgg ggggtgcttat agcctgtttg atatggctaa attcccgtt aagttggctg 21360
 gtactgccgt aataaattta agagcagacc agattaatga tatggtttat tcccttcttg 21420
 aaaagggtaa actacttggt agagatacaa ataaagaagt ttttgttggg gacagtatgg 21480
 ttaatgtaat ctaaacttta agaatggcag ttgcttatgc aaacaagcct aatcacttta 21540
 ttaattttcc acttaccag tttgagggtt ttgtgttaaa ttataaagggt ttacaatttc 21600
 aacttctcga tgaaggagtg gattgtaaaa tacaacagc gccgcacatt agtcttgta 21660
 tgctggatat tcagcctgaa gactatagaa gtgttgatgt tgctattcaa gaagttattg 21720

ES 2 788 393 T3

atgacatgca ttggggtgag ggctttcaga ttaaatttga taacccccat atcctaggaa 21780
gatgcatagt tttagatggt aaaggtgtag aagaattgca tgatgattta gtttaattaca 21840
ttcgtgataa aggttgtggt gctgaccaat ccaggaaatg gattggacat tgcaccatag 21900
cccaactcac ggatgctgca ctttcatta aggaaaatgt tgatttcata aacagcatgc 21960
aattcaatta taaaatcact atcaaccct catcaccggc tagacttgaa atagttaagc 22020
ttggtgctga aaagaaagat ggtttttatg aaaccatagt tagccactgg atgggaattc 22080
gttttgaata taatccacco actgataagc tagctatgat tatgggttat tgttgtttag 22140
aagtggcg taaagagcta gaagaagggt atcttccga gaatgatgat gatgcttgg 22200
ttaagctatc gtaccattat gaaaacaatt cttggttcct tcgacatgtc tacaggaaaa 22260
gttcttattt ccgtaagtct tgtcaaaatt tagattgtaa ttgtttgggg ttttatgaat 22320
ctccagttga agaagactaa actcagtga aatgttttg cttcttagat ttgttctagt 22380
tagctgcata attggtagcc taggttttga taaccctcct accaatgttg tttcgcattt 22440
aatggagat tggtttttat ttggtgacag tcgttcagat tgtaatcatg ttgttaatac 22500
caacccccgt aattattott atatggacct taatcctgcc ctgtgtgatt ctggtaaaat 22560
atcatctaaa gctggcaact ccatttttag gagttttcac tttaccgatt tttataatta 22620
cacaggcgaa ggtcaacaaa ttatttttta tgagggtggt aattttacgc cttatcatgc 22680
ctttaaatgc accacttctg gtagtaatga tatttggatg cagaataaag gcttgtttta 22740
cactcagggt tataagaata tggctgtgta tcgcagcctt acttttgta atgtaccata 22800
tgtttataat ggctctgcac aatctacagc totttgtaaa tctggtagtt tagttcttaa 22860
taaccctgca tatatagctc gtgaagctaa ttttgggat tattattata aggttgaagc 22920
tgacttttat ttgtcagggt gtgacgagta taticgtacca ctttgtattt ttaacggcaa 22980
gtttttgtcg aatacaaatg attatgatga tagtcaatat tattttaata aagacactgg 23040
tgttatttat ggtctcaatt ctactgaac cattaccact ggttttgatt ttaattgtca 23100
ttatttagtt ttaccctctg gtaattattt agccatttca aatgagctat tgtaactgt 23160
tcctacgaaa gcaatctgtc ttaacaagcg taaggatttt acgcctgtac aggttgttga 23220
ttcacgggtg aacaatgcca ggcagtctga taacatgacg gcggttgctt gtcaaccccc 23280
gtactgttat tttcgttaatt ctactaccaa ctatgttgggt gtttatgata tcaatcatgg 23340
ggatgctgggt ttactagca tactcagtgg tttgttatat gattcacctt gtttttcgca 23400
gcaaggtggt tttaggtag ataatgttag cagtgtctgg cctctctatt cctatggcag 23460
atgcctact gctgctggta ttaatacccc tgatgtacct atttgtgtgt atgatccgct 23520
accacttatt ttgcttggca tccttttggg tgttgcggtc ataattattg tagttttgtt 23580

ES 2 788 393 T3

gttatatttt atggtggata atggtactag gctgcatgat gcttagacca taatctaaac 23640
 atgtttttga tacttttaat ttccttacca atggcttttg ctgttatagg agatttaaag 23700
 tgtactacgg ttgccattaa tgatgttgac accggtcctc cttctattag cactgatatt 23760
 gtcgatgtta ctaatggttt aggtacttat tatgttttag atcgtgtgta tttaaatact 23820
 acgttgttgc ttaatggtta ctaccctact tcaggttcta catatcgtaa tatggcactg 23880
 aagggaaactt tactattgag cagactatgg tttaaaccac cttttctttc tgattttatt 23940
 aatggatatt ttgctaaggt caaaaatacc aaggttatta aaaaggggtg aatgtatagt 24000
 gagtttctcg ctataactat aggtagtact tttgtaaata catcctatag tgtggtagta 24060
 caaccacata ctaccaatth ggataataaa ttacaaggtc tcttagagat ctctgtttgc 24120
 cagtatacta tgtgcgagta cccacatagc atttgtcatc ctaatctggg taatcgacgc 24180
 gtagaactat ggcattggga tacagggtt gtttctgtt tatataagcg taatttcaca 24240
 tatgatgtga atgctgatta cttgtatttc catttttatc aagaagggtg tactttttat 24300
 gcatatttta cagacactgg tgttgttact aagtttctgt ttaatgttta tttaggcacg 24360
 gtgctttcac attattatgt cctgcctttg acttgttcta gtgctatgac tttagaatat 24420
 tgggttacac ctctcacttc taaacaatat ttactagctt tcaatcaaga tgggtttatt 24480
 tttaatgctg ttgattgtaa gagtgatttt atgagtgaga ttaagtgtaa aacactatct 24540
 atagcaccat ctactgggtg ttatgaatta aacggttaca ctgttcagcc aattgcagat 24600
 gtttaccgac gtatacctaa tcttcccgat tgtaatatag aggcttggct taatgataag 24660
 tcggtgccct ctccattaaa ttgggaacgt aagacctttt caaattgtaa ttttaatatg 24720
 agcagcctga tgtcttttat tcaggcagac tcatttactt gtaataatat tgatgctgct 24780
 aagatatatg gtatgtgttt ttccagcata actatagata agtttgctat acccaatggt 24840
 aggaagggtg acctacaatt gggcaatttg ggotatttgc agtcttttaa ctatagaatt 24900
 gatactactg ctacaagttg tcagttgtat tataatttac ctgctgctaa tgtttctgtt 24960
 agcagggtta atccttctac ttggaatagg agatttggtt ttacagaaca atctgttttt 25020
 aagcctcaac ctgcagggtg ttttactcat catgatgttg tttatgcaca acattgtttt 25080
 aaagctcca caaatttctg tccgtgtaa ttggatgggt ctttgtgtgt aggtaatggt 25140
 cctggtatag atgctggtta taaaaatagt ggtataggca cttgtcctgc aggtactaat 25200
 tatttaactt gccataatgc tgcccaatgt gattgtttgt gcaactccga cccattaca 25260
 tctaaatcta cagggcotta caagtcccc caaactaaat acttagttgg cataggtgag 25320
 cactgttcgg gtcttgctat taaaagtgat tattgtggag gtaatccttg tacttgccaa 25380
 ccacaagcat ttttgggttg gtctgctgac tcttgtttac aaggggatag gtgtaatat 25440
 tttgctaatt ttatttttca tgatgttaat agtggtaacta cttgttctac tgatttacia 25500

ES 2 788 393 T3

aatcaaaca cagacataat tcttgggtgtt tgtgttaatt atgatcttta tggattata 25560
 ggccaagggtg tttttgttga ggtaaatgog acttattata atagttggca gaacctttta 25620
 tatgattcta atggtaatct ctatggtttt agagactact taacaaacag aacttttatg 25680
 attcgtagtt gctatagcgg tcgtgtttca gggcctttc atgctaactc ttccgaacca 25740
 gcattgctat ttcggaatat taaatgcaat tacgttttta ataatattct ttcaogacag 25800
 ctgcaaccta ttaactattt tgatagttat cttggttgtg ttgtcaatgc tgataatagt 25860
 acttctagtg ttgttcaaac atgtgatctc acagtaggta gtgggtactg tgtggattac 25920
 tctacaaaaa gacgaagtcg tagagcgatt accactgggt atcggtttac taattttgag 25980
 ccatttactg ttaattcagt aatgatagt ttagaacctg taggtggttt gtatgaaatt 26040
 caaacactt cagagtttac tataggtaat atggaggagt ttattcaaac aagctctcct 26100
 aaagttacta ttgattgttc tgcttttgtc tgtggtgatt atgcagcatg taaatcacag 26160
 ttggttgaat atggtagctt ctgtgacaat attaatgcta tactcacaga agtaaataa 26220
 ctacttgaca ctacacagtt gcaagtagct aatagtttaa tgaatgggtg cactcttagc 26280
 actaagctta aagatggcgt taatttcaat gtagacgaca tcaatttttc ccctgtatta 26340
 ggttgtttag gaagcgggtg taataaagggt tccagtagat ctgctataga ggatttactt 26400
 ttttctaaag taaagttatc tgatgtcgggt ttcggtgagg cttataataa ttgtactgga 26460
 ggtgocgaaa ttagggacct catttggtg caaagttata atggtatcaa agtggtgcct 26520
 ccactgctct cagtaaatca gatcagtga tacactttgg ctgccacctc tgctagtctg 26580
 tttcctcctt ggtcagcagc agcaggtgta ccattttatt taaatgttca gtatcgtatt 26640
 aatgggcttg gtgttaccat ggatgtgta agtcaaaatc aaaagcttat tgctaatagca 26700
 ttttaacaatg ctcttgatgc tattcaggaa gggtttgatg ctaccaattc tgctttagtt 26760
 aaaattcaag ctggtgttaa tgcaaatgct gaagctctta ataacttatt gcaacaactc 26820
 tctaatagat ttggtgctat aagttcttct ttacaagaaa ttctatctag actggatgct 26880
 cttgaagcgc aagctcagat agacagactt attaatgggc gtcttaccgc tcttaatgct 26940
 tatgtttctc aacagcttag tgattctaca ctagtaaaat ttagtgcagc acaagctatg 27000
 gagaaggtta atgaatgtgt caaaagccaa tcatctagga taaatttttg tggtaatggt 27060
 aatcatatta tatcattagt gcagaatgct ccatatgggt tgtattttat ccactttagc 27120
 tatgtcccta ctaagtatgt cactgcgaag gttagtcccg gtctgtgcat tgctggatgat 27180
 agaggtatag cccctaagag tggttatfff gttaatgtaa ataacttg gatgttcaact 27240
 ggtagtggtt attactacc cgaaccata actggaaata atggtgttgt tatgagtacc 27300
 tgtgctgta actatactaa agcgcgggat gtaatgctga acatttcaac acccaacctc 27360

ES 2 788 393 T3

catgatttta aggaagagtt ggatcaatgg tttaaaaacc aaacatcagt ggcaccagat 27420
 ttgtcacttg attatataaa tgttacattc ttggacctac aagatgaaat gaataggtta 27480
 caggaggcaa taaaagtttt aatcagagc tacatcaatc tcaaggacat tggtagatat 27540
 gagtattatg taaaatggcc ttggtatgta tggcttttaa ttggctttgc tggtagtagct 27600
 atgcttgttt tactattcct catatgctgt tgtacaggat gtgggactag ttgttttaag 27660
 atatgtgggt gttgttgtga tgattatact ggacaccagg agttagtaat taaaacatta 27720
 catgacgact aagttcgtct ttgatttatt ggctcctgac gatataattac atcccttcaa 27780
 tcatgtgaag ctaattataa gaccattga ggtcagagcat attataatag ctaccacaat 27840
 gcctgctggt tagtgggtac tgtgtcttat ataactagta aacctgtaat gccaatggct 27900
 acaaccattg acggtacaga ttataactaat attatgccta gtactgtttc tacaacagtt 27960
 tatttaggct gttctatagg tattgacact agcaccactg gttttacctg tttttcacgg 28020
 tactagttcc aaaccatatt ataatttagg tagaccttat aactttaagc attattgcca 28080
 aagttcctaa ggtcacgcc tagtaatgga catctggaga cctgagatta aatatctccg 28140
 ttatattaac ggttttaatg tctcagaatt agaagatgct tgttttaaat ttaactataa 28200
 atttcctaaa gtaggatatt gtagagtcc tagtcatgct tggtgccgta atcaaggtag 28260
 cttttgtgct aactcactc tttatggcaa atccaaacat tatgataaat attttgagat 28320
 aataactggt tttacagcat tcgctaatac tgtagaggag gctgttaaca aactggtttt 28380
 cttagctggt gactttatta cctggcggag acaggagtta aatgtttatg gctgatgctt 28440
 attttgcaga cactgtgtgg tatgtggggc aaataatfff tatagttgcc atttgtttat 28500
 tggttataat agttgtagtg gcatttttgg caacttttaa attgtgtatt caactttgcg 28560
 gtatgtgtaa taccttagta ctgtcccctt ctatztatgt gtttaataga ggtaggcagt 28620
 tttatgagtt ttacaacgat gtaaaaccac cagttcttga tgtggatgac gtttagttaa 28680
 tccaaacatt atgagtagtg taactacacc agcaccagtt tacacctgga ctgctgatga 28740
 agctattaaa ttcctaaagg aatggaactt ttctttgggt attatactac tttttattac 28800
 aatcatattg caatttggat atacaagtgc cagtatgttt gtttatgtta ttaagatgat 28860
 cattttgtgg cttatgtggc cccttactat catcttaact attttcaatt gcgtgtatgc 28920
 gttgaataat gtgtatcttg gcttttctat agttttcact atagtggcca ttatcatgtg 28980
 gattgtgtat tttgtgaata gtatcagggt gtttattaga actggaagtt ggtggagttt 29040
 caaccagaa acaaacaact tgatgtgtat agatatgaag ggaaggatgt atgttaggcc 29100
 gataattgag gactaccata cccttacggt cacaataata cgtggtcac tttacatgca 29160
 aggtataaaa ctaggtaactg gctattcttt gtcagatttg ccagcttatg tgactgttgc 29220
 taaggctca cacctgctca cgtataagcg tggttttctt gacaagatag gcgatactag 29280

ES 2 788 393 T3

tggttttgct gtttatgta agtccaaagt cggtaattac cgactgccat caacccaaaa	29340
gggttctggc atggacaccg cattggtgag aaatataatc taaactttaa ggatgtcttt	29400
tactcctggt aagcaatcca gtagtagagc gtcctctgga aatcgttctg gtaatggcat	29460
ccttaagtgg gccgatcagt ccgaccaatc tagaaatggt caaaccaggg gtagaagagc	29520
tcaacccaag caaactgcta cttctcagct accatcagga gggaatggtg taccctacta	29580
ttcttggttc tctggaatta ctcagtttca aaaaggaaag gagtttgaat ttgcagaggg	29640
acaaggtgtg cctattgcac caggagtccc agctactgaa gctaaggggt actggtacag	29700
acacaacaga cgttctttta aacagccga tggcaaccag cgtcaactgc tgccacgatg	29760
gtatTTTTac tatcttgaa caggaccgca tgccaaagac cagtatggca ccgatattga	29820
cggtgtcttc tgggtcgcta gtaaccaggc tgatgtcaat accccggctg acattctcga	29880
tcgggaccca agtagcgatg aggctattcc gactaggttt ccgcctggca cggactccc	29940
tcagggttac tatattgaag gctcaggaag gtctgctcct aattccagat ctacttcacg	30000
cgcatccagt agagcctcta gtgcaggatc gcgtagtaga gccaatctg gcaacagaac	30060
ccctacctct ggtgtaacac ctgatatggc tgatcaaatt gctagtcttg ttctggcaaa	30120
acttggaag gatgccacta agccacagca agtaactaag cagactgcca aagaaatcag	30180
acagaaaatt ttgaataagc cccgccagaa gaggagcccc aataaacaat gcactgttca	30240
gcagtgtttt ggaagagag gccccaatca gaatTTTggg ggtggagaaa tgTtaaact	30300
tggaactagt gaccacagt tccccattct tgcagaactc gcaccacag ctggtgcgtt	30360
tttcttTgga tcaagattag agttggccaa agtgcagaat ttgtctggga atcttgacga	30420
gccccagaag gatgtttatg aattgogcta taatggTgca attagatttg acagtacact	30480
ttcaggTTTT gagaccataa tgaaggtgTt gaatgagaat ttgaatgcat atcaacaaca	30540
agatggTatg atgaatatga gtccaaaacc acagcgtcag cgtggTcaga agaatggaca	30600
aggagaaaat gataatataa gtgtTgcagc gcctaaaagc cgtgtgcagc aaaataagag	30660
tagagagTtg actgcagagg acatcagcct tcttaagaag atggatgagc cctatactga	30720
agacacctca gaaatataag agaatgaacc ttatgtcggc acctggTggt aagccctcgc	30780
aggaaagTcg ggataaggca ctctctatca gaatggatgt cttgctgcta taatagatag	30840
agaaggttat agcagactat agattaatta gttgaaagTt ttgtgtggta atgtatagTg	30900
ttggagaaaag tgaagactt gcggaagTaa ttgccgacaa gtgcccAagg ggaagagcca	30960
gcatgtTaaG ttaccaccca gtaattagta aatgaatgaa gTtaattatg gccaatTgga	31020
agaatcac	31028

REIVINDICACIONES

1. Un coronavirus de bovino atenuado (BCoV) que codifica uno o más de los siguientes:
 - 5 - una proteína espicular que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2,
 - una glicoproteína de hemaglutinina-esterasa (HE) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4,
 - una proteína de membrana integral (M) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, o
 - 10 - una proteína de la nucleocápsida (N) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.
2. El BCoV atenuado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el BCoV es un aislado que tiene el número de depósito PTA-121515 de la ATCC o la progenie o los derivados del mismo.
3. Una vacuna que comprende el BCoV de las reivindicaciones 1 o 2.
- 15 4. La vacuna de la reivindicación 3, en la que el BCoV está vivo.
5. La vacuna de las reivindicaciones 3 o 4, que se almacena congelada de forma previa a la descongelación antes de su uso.
- 20 6. La vacuna de las reivindicaciones 3 o 4, que se almacena liofilizada antes de la rehidratación.
7. La vacuna de las reivindicaciones 3 o 4, que se almacena como vacuna líquida estable.
- 25 8. La vacuna de las reivindicaciones 3, 4, 5, 6 o 7, que comprende además uno o más virus adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en un virus de la diarrea vírica de bovino (BVDV), virus de la rinotraqueitis infecciosa de bovino (IBR), virus paragripal de tipo 3 (PI3), virus sincitial respiratorio de bovino (BRSV), virus de la fiebre del Valle del Rift (RVFV) y cualquier combinación de los mismos.
- 30 9. La vacuna de la reivindicación 8 en la que dichos uno o más de los virus adicionales son un BVDV seleccionado entre el grupo que consiste en BVDV1, BVDV2 y la combinación de BVDV1 y BVDV2.
10. La vacuna de las reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, que comprende además una o más bacterias seleccionadas entre el grupo que consiste en una Pasteurella multocida, una Mannheimia haemolytica, una Histophilus somni, un Mycoplasma bovis y cualquier combinación de las mismas.
- 35 11. Un coronavirus de bovino atenuado (BCoV) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso como vacuna para ayudar a la prevención de la enfermedad respiratoria producida por BCoV, en la prevención de la enfermedad entérica producida por BCoV o en la prevención tanto de la enfermedad respiratoria como de la enfermedad entérica producidas por BCoV.
- 40

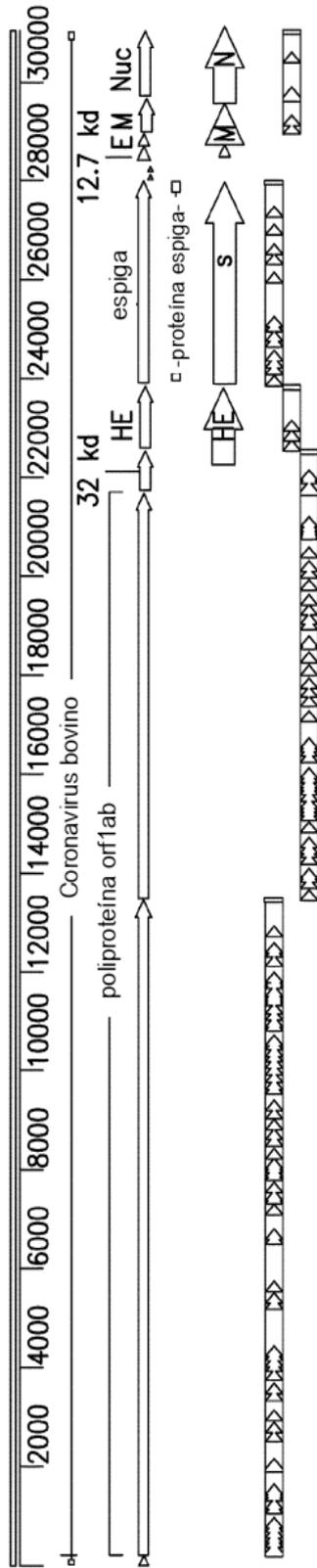


FIG.1