

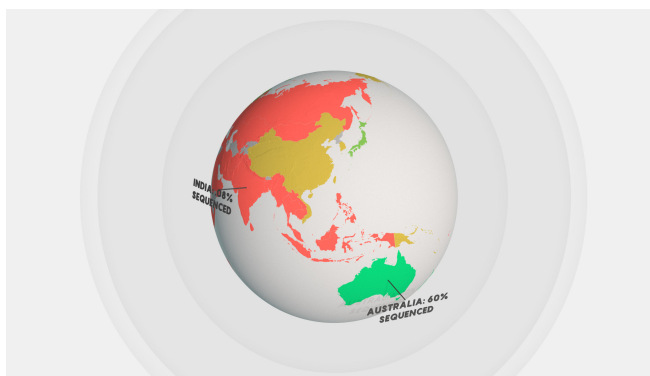
La importancia de llamarse **secuenciación**.

GGA, profesor jubilado FC-UNAM.

23 de julio de 2021.

# Contents

<b>I Parte I: Falta de genomas de la Covid19.</b>	<b>2</b>
<b>A La falta de genomas del virus de la Covid19 podría prolongar la pandemia.</b>	<b>3</b>
<b>A.1 La vigilancia genómica del coronavirus <i>SarsCoV2</i> puede ayudar a controlar la pandemia actual.</b>	



Crédito: Olena Shmahalo.

[https://d2r55xwvy6nx47.cloudfront.net/uploads/2021/06/CGS\\_Globe\\_1440\\_Lede\\_op.mp4](https://d2r55xwvy6nx47.cloudfront.net/uploads/2021/06/CGS_Globe_1440_Lede_op.mp4)

.....	4
A.1.1 En el combate a la pandemia de la Covid19, los países tienen que secuenciar una parte los genomas de los virus recolectados de sus pacientes. ....	4
A.1.2 Por qué los datos genómicos virales son tan cruciales. ....	7
A.1.3 Fallas estratégicas y estructurales. ....	13
A.1.4 Preparación para la lucha. ....	16
A.1.5 Prevención de pandemias futuras. ....	18
A.2 REFERENCIAS. ....	18
.0	21

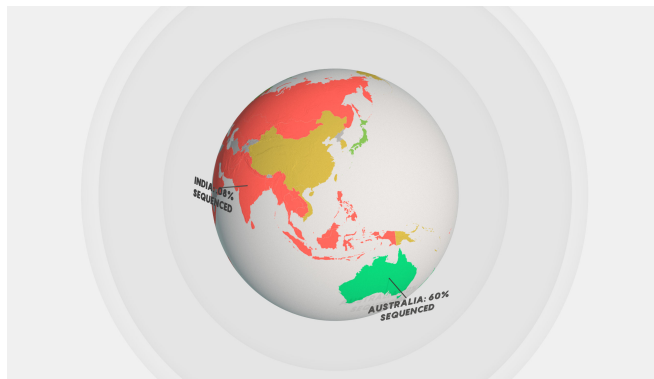
## **Part I**

# **Parte I: Falta de genomas de la Covid19.**

## Appendix A

# La falta de genomas del virus de la Covid19 podría prolongar la pandemia.

### A.1 La vigilancia genómica del coronavirus *SarsCoV2* puede ayudar a controlar la pandemia actual.



Credito: Olena Shmahalo.

[https : //d2r55xnwy6nx47.cloudfront.net/uploads/2021/06/CGS\\_Glo](https://d2r55xnwy6nx47.cloudfront.net/uploads/2021/06/CGS_Glo)



### A.1.1 En el combate a la pandemia de la Covid19, los países tienen que secuenciar una parte los genomas de los virus recolectados de sus pacientes.

Los éxitos y fracasos a la altura de los casos de infectados son a menudo sorprendentes.

Para *combatir la pandemia* de la *Covid19*, los países se están viendo obligados a *secuenciar los genomas de los virus* recolectados de sus pacientes. El éxito parece estar ligado a la *secuenciación* y el posible fracaso parece estar ligado a solo la planificación con la epidemiología clásica.

Desde el mero inicio de la pandemia de *Covid19*, incluso antes de que a gran parte del mundo le llamara la atención la enfermedad, los investigadores en *China* (y luego en *Australia*) *mapearon el genoma del coronavirus aislado de uno de los 1os. pacientes del brote de Wuhan* y de inmediato este *1er. plan genético* del virus *SarsCoV2* se dio a conocer públicamente, el *10 de enero de 2020* [1]. La *divulgación* inmediata de *ese genoma*, y siguieron otros, *guió la vigorosa respuesta científica internacional a la pandemia*, incluido el desarrollo oportuno de *pruebas de diagnóstico, estrategias de vigilancia, vacunas* y otras *nuevas herramientas para manejar el brote*. De paso y en contaposición a tal tendencia vale decir que también surgió paralelamente, lo que nadie se esperaba, un cúmulo de *noticias falsas, distorsionadas o exageradas, y teorías conspirativas* muy a la manera del presidente Trump, que la Organización Mundial de la Salud (*OMS*) llamó *infodemia* local-global.

Como la *OMS* señalara vía conferencia de su presidente *Ghebreyesus* y luego se publicara en [2]. Debido a que la tecnología ahora *podía leer el genoma* de una *muestra del virus* de un *paciente* en solo *horas*, “*la secuenciación genómica por 1ra. vez, en tiempo real, ha sido capaz de informar sobre la respuesta de la salud pública a una pandemia*”<sup>1</sup>. Todos esos grandes éxitos que han tenido los países para *enfrentar a la pandemia* están basados en medidas derivadas del *conocimiento de su genoma viral*. Y no en las críticas formuladas por el supuesto ‘conocimiento’ o ‘corrección del rumbo’ aportado por la *infodemia*.

Sin embargo, *la necesidad* de seguir *recopilando información* sobre el *genoma del SarsCoV2* está lejos de terminar. “Es demasiado pronto para concluir cómo y cuándo terminará la pandemia” (*Meng Ling Moi*-la malaya subdirectora del CentroColaborador de la *OMS* para la Referencia e Investigación sobre Enfermedades Virales Tropicales y Emergentes, de la Univ. de Nagasaki, en japon)

Aunque las cifras están disminuyendo, más de *2.5 millones de nuevas infecciones* y más de *64,000 muertes* notificadas en la semana anterior al *22 de junio del 2021*, aún siguen los aumentos significativos en muchos países [3]. Las autoridades sanitarias atribuyen la *fuerza y persistencia* de la *pandemia* a las llamadas *variantes* altamente *contagiosas del virus* que se están *propagando* por

---

<sup>1</sup> Las afirmaciones, declaraciones y entrevistas fueron tomadas de [7].

*todo el mundo.*



Meng Ling

Moi.

La *secuenciación genómica*<sup>2</sup> continúa siendo la herramienta fundamental para comprender *cómo está evolucionando el virus* y *cómo nuestras defensas contra él deben adaptarse*. En *manos de investigadores expertos*, los *datos genómicos* pueden *explicar los secretos más profundos del coronavirus*, incluidos *los comportamientos epidemiológicos*, que *solos los datos de pacientes* por sí mismos *no pueden capturar*.

Debido a esta *singular importancia de la secuenciación*, en una conferencia de prensa en línea en diciembre de 2020, el microbiólogo *Tedros Adhanom Ghebreyesus* - director general de la OMS, pedía a los países *Imaginar un mundo en el que todos puedan vivir vidas saludables y productivas*, independientemente de quiénes sean o dónde vivan. Firmemente cree que el *compromiso mundial con el desarrollo sostenible* ofrece una oportunidad única para abordar los *determinantes* sociales, económicos y políticos del *mejoramiento de la salud* y el *bienestar* de las personas en todas partes. Por ello en particular pide *intensificar esfuerzos por secuenciar el SarsCoV2* [2].

La Comisión Europea hizo lo propio unas semanas más tarde, pidiendo a los estados miembros de la Unión Europea (UE) por secuenciar *al menos el 5%*

---

<sup>2</sup>Los sueños guajiros de tercermundistas como el compilador de estas líneas han intentado obtener los aparatos indispensables de un laboratorio de Biología, pero con aparatos lo más simples y baratos posibles. El aparato simulador de la centrifuga, que en particular ayude al análisis de sangre humana posible. Encontrando que el juego del zumbador de papel cartulina resulta ser muy rápido y barato, al cual adjuntándole microtubulos que absorben la gota de sangre y al girar el zumbador hace las veces de la centrifugadora eficiente y barata. La dinámica de tal aparatito lleva a una ecuación diferenciable ordinaria de segundo orden del ángulo  $\varphi$  de rotación.[5]. El otro aparatito similar al microscópio, pero más simple posible resulta ser no el análogo del 1er. microscópio a la *Jenssen*, sino al de Anton Van *Leeuwenhoek*, cuya manera de construirlo se lo llevo a la tumba y casi a 300 años de su muerte fue descubierta la manera de construirlo: En lugar de las dos lentes semiconcava una y convexa la otra en tubos que se deslizaban *Leeuwenhoek* usaba gotas de vidrio purificadas al fuego de un mechero Bunzen que acercados al ojo daban para su época ampliaciones no logradas con las cuales pudo ver por primera vez todo un micromundo, por lo cual se le conoce como el padre de la microbiología. Aquí la matemática es la que subyace a las propiedades ópticas de las esferas de diversos materiales [6]. En ese mismo espíritu el sueño guajiro era tratar de simplificar el aparato **PCR** (Reacción en Cadena de la Polimerasa, por sus siglas en inglés), cuyas nuevas versiones son cada vez más precisas, pero más caras. El aparato consigue su análisis cambiando las temperaturas típicas a 3 valores en tiempos cortos. Los colaboradores de la idea de un aparato simplificado quedó propiamente paralizado al poner como requisito el *“tener presupuesto para su realización, sin garantía de éxito”*. Ya ni hablamos del 4to. aparato simplificado que es el tema del presente articulo: el secuenciador. ¡Verdadero sueño guajiro!

-pero deseable y preferible el 10%- de los *resultados positivos de las pruebas de pacientes de Covid19* [3]. También los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (*CDC*), por sí mismos, establecieron el objetivo de alcanzar el 5% para EE. UU. para febrero de 2021 [4].

La *secuenciación* permitió al mundo *identificar* rápidamente el virus *SarsCoV2* [1], *desarrollar pruebas de diagnóstico* y otras herramientas para la *gestión de brotes*. Más aún la *secuenciación continua del genoma* apoya el *monitoreo* de la *propagación* de la *enfermedad* y la *evolución del virus*. La *integración acelerada de la secuenciación del genoma* en las *prácticas* de la *comunidad sanitaria mundial* es necesaria si queremos estar *mejor preparados* para las *amenazas futuras*. El documento [2] a su vez proporciona orientación a los laboratorios sobre *cómo maximizar el impacto de la secuenciación del SarsCoV2* ahora en la *actualidad* y *otros patógenos emergentes en el futuro*. El *desafío* de la *secuenciación del SarsCoV2*: consiste en una *comparación* a nivel de *todo el planeta*.

Las *autoridades sanitarias mundiales* han recomendado secuenciar los *genomas virales* del 5% o más de todos los *casos confirmados de Covid19*, pero la mayoría de los países están muy por abajo de ese objetivo. El *mapa mundial* de la *secuenciación*: con el *porcentaje de genomas secuenciados* en cada país, puede verse en:

<https://www.gisaid.org/index.php?id=208>

<https://www.quantamagazine.org/a-lack-of-covid-19-genomes-could-prolong-the-pandemic>

Por ejemplo, para México: Genomas secuenciados: 11.747; Casos reportados de Covid19:  $\approx 2,475,705$ , Tasa de secuenciación del genoma 0.474%. Juweek Adolphe; Fuente: Gisaid, información el 21 de junio de 2021.

Los países todavía están muy lejos de alcanzar los objetivos señalados, según la *Iniciativa Mundial* para compartir datos sobre la influenza aviar (Gisaid), que también *administra el repositorio mundial más usado de datos genómicos del SarsCoV2*: De las casi 180 millones de *infecciones confirmadas de Covid19* reportadas para todo el mundo, solo se han *secuenciado del genoma viral* presentado unos 2 millones (2.042.000), un poco más del 1% del total. Las *tasas de secuenciación* están *mejorando* en muchos países, pero *no lo suficientemente rápido*. Las cifras son particularmente alarmantes para los países con más infecciones: por ejemplo *EE.UU.* ha secuenciado el 1.7% de sus 33.2 millones de *casos*, mientras que *Brasil*, con casi 18.2 millones de infecciones, e *India*, con 30.1 millones, han *secuenciado* solo cerca de 0.1% de *sus casos*.

A los investigadores médicos les preocupa que un *conocimiento insuficiente de cómo está cambiando el Covid19* pueda *profundizar y alargar* desastrosamente la *pandemia*. “*Cuanto más grandes sean las brechas en nuestro conocimiento de las variantes que circulan a nivel mundial, más probable es que nos perdamos la evolución de una variante importante y nos encontremos dando pasos atrás en la lucha para controlar la pandemia*” (*Justin O’Grady* - hasta hace poco subdirector del Consorcio covid-19 genomics UK (COG-UK) y ahora director de

aplicaciones traslacionales en Oxford Nanopore)



Justin O'Grady.



David  
Haussler.

*Si no se abordan los factores que actualmente frenan la vigilancia viral, podría haber más brotes virales incontrolados en el futuro. “Si hay grandes ‘puntos ciegos’ en la vigilancia de la secuenciación del virus, entonces con una infección de rápida propagación, no se pueden prevenir las pandemias” (David Haussler-director científico del Instituto de Genómica de la Univ. de California, Santa Cruz) “Por esta razón, es esencial que los genomas de los virus se secuencien en todas partes del mundo y que la información se comparta de inmediato”.*

### A.1.2 Por qué los datos genómicos virales son tan cruciales.

Los científicos consideran las secuencias del genoma recogidas a lo largo de una epidemia como fuentes invaluable de pistas sobre cómo está evolucionando un virus. La velocidad a la que muta un genoma viral es relativamente fácil de estimar a partir del trabajo de laboratorio, pero eso no es lo mismo que la tasa de evolución del virus, que depende de la rapidez y el éxito con que una mutación se propaga a través de una población. La tasa evolutiva se evalúa con mayor precisión vía la comparación de los genomas de muestras virales recogidas de diferentes pacientes en diferentes momentos. Los estudios sugieren [8] que para el SarsCoV2, es mejor que las muestras se recojan a intervalos de al menos dos meses, con mejores resultados si las muestras provienen de más de ellas, recogidas durante períodos más largos.

Hay que considerar que en el actual brote de SarsCoV2 es la primera vez que se generan grandes cantidades de datos de secuencias del genoma y se disponen al público casi en tiempo real. Los primeros análisis de estos datos revelaron una baja variación de la secuencia, un hallazgo consistente con un brote recién emergente, pero que plantea la cuestión de si dichos datos son suficientemente informativos para inferencias filogenéticas de tasas evolutivas y escalas de tiempo. El umbral filodinámico es un concepto clave que se refiere al punto en el tiempo en el que se ha acumulado suficiente cambio evolutivo molecular en las muestras del genoma disponibles para obtener estimaciones filodinámicas robustas. Por ejemplo, antes de alcanzar el umbral filodinámico, la variación genómica es tan baja que incluso grandes cantidades de secuencias del genoma pueden ser insuficientes para estimar la tasa evolutiva del virus y la escala de tiempo de un brote. Se recogieron secuencias del genoma del SarsCoV2

de bases de datos públicas en ocho puntos diferentes en el tiempo y se llevó a cabo una serie de pruebas de señal temporal para determinar si y cuándo se alcanzó el umbral filodinámico, y el rango de inferencias que se pudieron extraer de forma fiable de esos datos. Los resultados de [8] indican que para el 2 de febrero de 2020, las estimaciones de las tasas evolutivas y las escalas de tiempo se habían hecho posibles. Los análisis de conjuntos de datos posteriores, que incluían entre 47 y 122 genomas, convergieron a una tasa evolutiva de aproximadamente  $1.1 \times 10^{-3}$  subs/sitio/año y una época de origen de alrededor de finales de noviembre de 2019. Este mismo estudio proporciona directrices para evaluar el umbral filodinámico y demuestra que el establecimiento de este umbral constituye un paso fundamental para comprender el poder y las limitaciones de los datos tempranos en la vigilancia del genoma del brote.

Monitorear la evolución del SarsCoV2, por supuesto es útil, para desarrollar y mantener la precisión de los diagnósticos de Covid19: Las pruebas podrían volverse poco confiables con el tiempo o en diferentes lugares, si las pruebas buscan características virales que la evolución ha vuelto obsoletas. El diseño de vacunas también está directamente relacionado con la información genómica, sobre todo ahora que la medicina clínica está utilizando vacunas del tipo ARNm:

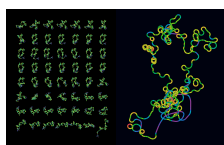


Fig. He aquí una representación visual de 56 secuencias del genoma del SarsCoV2 (izquierda), que revela algunas de las diferencias en las muestras del virus. Cada genoma se presenta como una trayectoria (derecha) en el que los colores significan el porcentaje de bases de guanina y citosina y la curvatura significa la proporción de repeticiones en cada segmento de la secuenciación. Cortesía de Martin Krzywinski/Fuente de ciencia.

“Necesitamos ser capaces de construir una vacuna para una enfermedad antes de que se propague ampliamente por todo el mundo” (Haussler) “Con las vacunas de ARNm, se puede comenzar tan pronto como la secuencia del genoma del agente infeccioso esté disponible. Esto significa que el problema más importante ahora es obtener secuencias del genoma al principio del brote de una nueva cepa, antes de que se haya propagado”.

La información genómica sobre el SarsCoV2 también ha descubierto la biología profunda subyacente a la Covid19. Esto ayudó a los científicos, por ejemplo, a identificar la proteína celular receptora a la que se une el SarsCoV2, lo que a su vez facilitó la sugerencia de a qué tipos de células del enfermo son más vulnerables a la infección.

También ayudó a los investigadores que construyen los modelos epidemiológicos a entender por qué el rotundo fracaso de modelos matemáticos propuestos por ejm. por eminentes físicos como Nigel Goldenfeld y Sergei Maslov de la Univ. de Illinois, Urbana - Champaign, quienes durante algunos meses del 2020, fueron grandes celebridades en la respuesta a la pandemia de Covid19 de

sus estados al usar *modelos de la física en materia condensada*, la *evolución viral* y la *dinámica de poblaciones* [10], pero no de la *epidemiología* o la *salud pública*, intentando lograr obtener una *mejor* comprensión de la enfermedad. Pero con la *Covid19*, tener una *visión clara del virus* no ha sido fácil. Por ello todo se les ha revertido y se les vino abajo, porque sus *predicciones* para el *regreso a las actividades* en su *universidad* resultaron *totalmente incorrectas*. Y esto lo único que revela es *lo poco preparado* que estaba el estado del *modelaje* para esta pandemia de la *Covid19*.

Y bajo estas circunstancias aparece el *inucitado anuncio* de que este mismo mes el *19 julio de 2021* ocurrirá el ‘*día de la libertad*’ COVID para *Inglaterra*, lo cual *alarma* a una parte de su *población* y a muchos de los *investigadores* a nivel mundial. *Quitar* casi todas las *restricciones* de la *pandemia* mientras *aumentan* las *infecciones*, luego crece el *riesgo* de que *surjan nuevas variantes* y se pone en *riesgo* la *salud* de los *no vacunados*, afirman investigadores de todo el mundo.

En efecto, *desde febrero de 2021*, el primer ministro del Reino Unido, *Boris Johnson*, anunció una *hoja de ruta de 4 pasos* que llevaría a *Inglaterra* del *cierre total al fin* de todas las *restricciones* el *21 de junio*. Esta última fecha se *retrasó un mes* por la propagación de la *variante delta*, que es más infecciosa que el virus original.



Ahora aparecen en conferencia de prensa del 12 de julio de 2021 con Boris Johnson (centro), Chris Whitty, jefe de asesores médicos del gobierno del Reino Unido (izquierda) y el asesor científico en jefe Patrick Vallance (derecha) anunciando el día de la libertad de la Covid19.

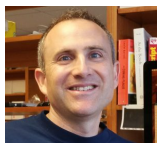
Crédito: Daniel Leal-Olivas/AFP/Getty

El *gobierno* afirmó que la *relajación de las restricciones* se guiaría por “*datos, no por fechas*”, y que *cada etapa* de la *apertura* ocurriría *solo si se cumplían ciertos criterios*. En particular, la *reapertura* se *pospondría o revisaría* si un *aumento en las tasas de infección* podría *causar un aumento en los ingresos hospitalarios*, o si las *nuevas variantes del virus* *alteraran el panorama*. Pero *No* queda claro *si esas mismas medidas se han cumplido* para la *reapertura casi total* el *19 de julio*, dicen los *científicos*. Respecto a los datos el *11 de julio de 2021*, hubo *31,000 nuevos casos* de *Covid19*, y el *total de infecciones* es ahora aprox. de 300 por cada 100,000 personas. Además un *nuevo estudio de modelización* muestra un *aumento inminente de las hospitalizaciones*, aunque hay que decir que las *cifras exactas* son *inciertas*.

El *gobierno argumenta* que, no obstante, la *relajación está justificada* -dado el *daño a la economía*, los *medios de vida*, la *educación* y la *salud mental* causado por las *restricciones*- porque el buen *progreso* del país en materia de *vacunación*

(68% con al menos una dosis) ha debilitado el vínculo entre infecciones y hospitalizaciones o muertes, y el 52% había recibido ya dos dosis. Aunque las infecciones actuales son comparables a las de febrero, las hospitalizaciones y muertes son más de diez veces menores y se cuenta con el alto 10% de secuenciaciones.

Después del anterior paréntesis por la inucitada actuación del gobierno de Gran Bretaña se puede regresar a las secuenciaciones en general: Pero tener un registro exhaustivo de la diversificación del virus a lo largo de la pandemia también, de una manera más sutil, es importante debido a lo que puede revelar sobre la epidemiología de la enfermedad [9], donde se hace un recuento de la historia de los trabajos de las enseñanzas de los trabajos de Nigel Goldenfeld y Sergei Maslov. Dado que el genoma viral acumula aproximadamente un cambio aleatorio cada dos semanas, el número de diferencias genómicas entre las muestras pueden determinar si los pacientes de la Covid19 analizados forman parte de la misma red de transmisión viral.



David O'Connor.

“El genoma del virus actúa como una huella molecular” (David O’Connor-profesor de patología en la Univ. de Wisconsin, Madison, cuyo laboratorio analiza los genomas del SarsCoV2 [10A]) “Al inicio de la pandemia a todos nos preocupaba que los trabajadores de la salud estuvieran siendo infectados por pacientes Covid bajo su cuidado”. Pero los genomas de los virus en los médicos y los pacientes rara vez eran idénticos, “lo que significa que los trabajadores de la salud se infectaban en la comunidad, más no en el hospital”, ¡TOMEN PARA QUE APRENDAN!, hijos de la derecha mexicana.

Tipos similares de epidemiología genómica ayudaron a los investigadores a determinar muy temprano en la pandemia que un brote en Connecticut [11] provino de múltiples fuentes estadounidenses, y no directamente de viajeros internacionales. También ayudó a los investigadores a determinar que en Brasil, las intervenciones no farmacéuticas como los cubrevocas y el distanciamiento social disminuyeron la propagación de la enfermedad dentro de los estados, pero fueron mucho menos efectivas para frenar la propagación entre los estados.

Más aún los patrones de diversidad viral en la población se pueden utilizar para estimar parámetros epidemiológicos muy importantes de la Covid19, como su Número Reproductivo Básico,  $R_0$  (se lee ‘erre cero’). Entre el público en general las variables de los modelos epidemiológicos no suelen ser bien conocidas, pero un parámetro ha tenido un verdadero momento estelar en el cine: “Lo que tenemos que determinar es esto” y señala a  $R_0$ , una científica interpretada por Kate Winslet en la película “Contagio”. “Por cada persona que se enferma,

¿a cuántas personas más es probable que contagie?” En un pizarrón, anota la respuesta de varias enfermedades familiares: alrededor de 1 para la *gripe estacional*, más de 3 para la *viruela*, entre 4 y 6 para la *poliomielitis*.

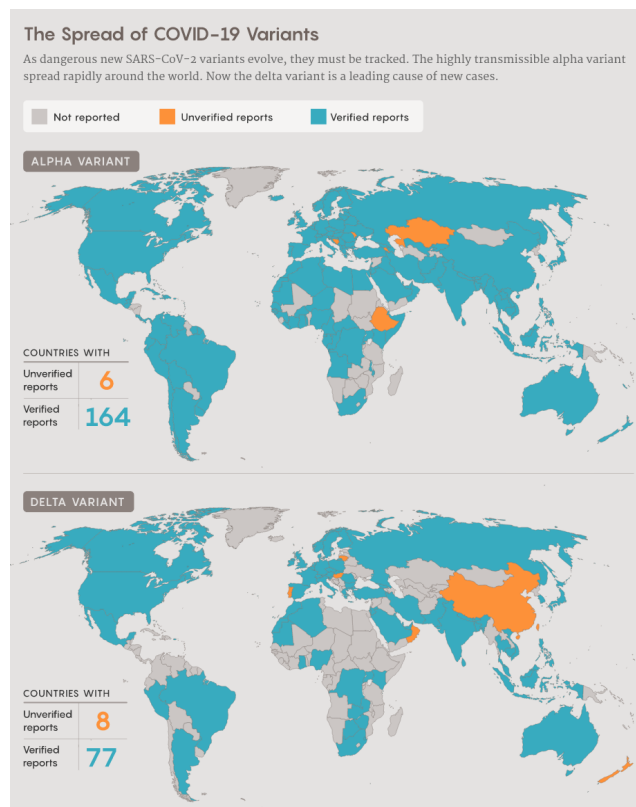
Ese valor es el *Número Reproductivo Básico*,  $R_0$  (que se pronuncia “erre-cero”) - el *número promedio de infecciones que un enfermo genera en una población totalmente susceptible* (como en la *Covid19*). Cuando surge una *epidemia*, este *parámetro*  $R_0$  es lo que *todo mundo no escatima en determinar de inmediato*, porque puede *indicar cuán agresivo podría propagarse un nuevo patógeno*, qué *tan grande* podría llegar a ser un *brote de no mitigase*, y el *umbral* en el que se *podría alcanzar la inmunidad de rebaño*. Puede *ayudar a medir lo difícil que podría ser controlar la enfermedad y cómo hacerlo*.

También pueden *ayudar a revelar la dinámica de una pandemia*, la cual *no se puede deducir tan solo de los datos epidemiológicos*; por ejemplo, *pueden iluminar lo que sucedió en un brote antes de que se identificara ningún caso*.

Los *análisis* también pueden *revelar diferencias sutiles en los comportamientos epidemiológicos de linajes específicos o variantes del virus*. En todo el mundo las *autoridades sanitarias* están preocupadas por *varias de las variantes* significativas del *SarsCoV2* que se propagan con mayor facilidad. Entre ellos: *B.1.1.7 (alfa)*, identificado por primera vez en el *Reino Unido*, que puede conllevar un mayor riesgo de muerte; *B.1.351 (beta)*, identificado por primera vez en *Sudáfrica*, que puede tener *resistencia adicional a algunas vacunas*; *B.1.617.2 (delta)*, que se identificó por 1ra. vez en la *India* y se ha convertido en una de las principales causas de nuevos casos; *P.1 (gamma)*, identificado en *Japón* y *Brasil* [12] (A propósito, de la propagación del *SarsCoV2 en Brasil*. Se sabe que este país ha sido duramente golpeado por la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (*SarsCoV2*). Y el artículo citado de *Candido et al.* [12] ha logrado *combinar el análisis genómico y epidemiológico para investigar el impacto de las intervenciones no farmacéuticas (NMI)* en su país. Para ello han establecido una *red de laboratorios genómicos* con el uso de protocolos armonizados, y los investigadores han encontrado una tasa de positivos del 29% para el *SarsCoV2* entre las muestras recogidas. Se identificaron más de 100 *introducciones internacionales del SarsCoV2 a Brasil*, incluidos *tres clados introducidos desde Europa que ya estaban bien establecidos antes de la implementación de las NMI y las prohibiciones de viaje*. El *virus se propagó desde los centros urbanos al resto del país*, junto con un aumento del 25% en la *distancia recorrida promedio por los pasajeros aéreos antes de las prohibiciones de viajes*, a pesar de una *caída general en los viajes de corta distancia*. Desafortunadamente, *la evidencia confirma que las intervenciones actuales siguen siendo insuficientes para mantener la transmisión del virus bajo control*; y finalmente las variantes *B.1.427* y *B.1.429* (ambos conocidos como *epsilon*), identificados



por 1ra. vez en *California USA*



Los mapas mundiales que muestran la diseminación de las variantes  $\alpha$  (alfa) y  $\delta$  (delta) del SarsCoV2. Credito: Samuel Velasco; Fuente: CDC.

Sin lugar a duda, con el tiempo *surgirán más variantes*, y *no quedá claro cuánto estas variantes complicarán*, o *incluso retrocederán*, los *esfuerzos para poner fin a la pandemia*. “La *secuenciación genómica* en curso es *clave para identificar la aparición de variantes* del ‘*escape a las vacunas*’” (*Moi*) Esto hace aún *más preocupante* que la *mayoría de los países* *nisiquiera se hayan acercado* a los *niveles de secuenciación del genoma* que pueden ser *necesarios*.

El *estado de la situación de la vigilancia genómica* es más sombrío en 38 *países con infecciones de Covid19* reportadas, pero *sin datos de secuenciación compartidos* con *Gisaid*. Estos constituyen algunos de los *países más pobres* del mundo, como *Chad* y *Burundi*. El continente africano, hasta el 27 de junio del 2021, ha reportado más de 5.3 *millones de infecciones* - 3.9 *millones de ellas confirmadas*-,pero sus países han *secuenciado y publicado* solo unos 22,700 *genomas*, o en el mejor de los casos solo el 0.6% de sus casos. Además del 40%

de esas secuencias del genoma (unas 9,600) *proviene* de un solo país, *Sudáfrica*.



Una ilustración que describe a los investigadores intentando la reconstrucción de la forma de una curva epidémica a partir de su sombra distorsionada en el piso. Dado que los investigadores no pueden observar directamente muchas características clave de la transmisión de enfermedades. Como resultado, se basan en modelos matemáticos o estadísticos para traducir lo que pueden ver en lo que quieren saber. Pero están descubriendo, en particular, para Covid19, algunos de estos métodos les han estado dando respuestas equivocadas.

Las *consecuencias* de la *escasez* de *datos* sobre *África* podrían ser *graves* para las personas de *todo el mundo*. “*África, dada su variación de la población humana, es candidata a convertirse en la fuente de cepas cada vez más patógenas y refractarias*” (Muntasar Ibrahim-genetista sudanés y profesor de biología molecular en la Univ. de Jartum, donde dirige el Instituto de Enfermedades Endémicas, con estudios en la Universidad de Cambridge es miembro de la Academia de Ciencias para el Mundo en Desarrollo (TWAS)). Su investigación se centra principalmente en los aspectos evolutivos de las enfermedades en relación con la diversidad genética humana y de parásitos con especial interés en la etnicidad, incluido el papel de la enfermedad en la etno-geografía.

### A.1.3 Fallas estratégicas y estructurales.

Las *deficiencias* en la *secuenciación* no pueden achacarse simplemente a la *falta de dinero*. (La *secuenciación* cuesta alrededor de 120 *USD por genoma* de *SarsCoV2*, pero los *costos* se pueden *reducir* significativamente al *secuenciar los genomas* en *grandes lotes*, según *Haussler*). Por eso, algunos países de los más pobres han podido secuenciar más casos que algunos de los países más ricos, por lo que la riqueza no puede ser el único factor determinante. *Gambia*, por ejemplo, con un 7.8%, ha *logrado más* que *Alemania* (3.6%), un *país* con *producto interno bruto per cápita* 60 veces mayor.

Las *tasas bajas* tampoco reflejan simplemente *lo duro* con que *han sido golpeados los países* por la *pandemia*. Alrededor del 10% de la *población* esta-

*dounidense ha padecido la Covid19, lo que resulta en una tasa baja de secuenciación (1.7%) a pesar de que EE.UU ha secuenciado la mayoría de los genomas del SarsCoV2. Pero, el Reino Unido, con alrededor del 7% de la población que ha tenido la enfermedad, ha secuenciado más del 10% de su número de casos: tiene solo la 13ª tasa más alta de secuenciación en el mundo, pero ha secuenciado más genomas del virus que todos los países que están por delante juntos.*

Lo que realmente parece haber determinado el desempeño de la secuenciación del genoma de los países durante la pandemia es una combinación de sus opciones estratégicas e infraestructura biomédica.

Tom Maniatis<sup>3</sup> - del Centro Genómico de la ciudad de Nueva York (NYGC), señaló que la *vigilancia de la Covid19* en los *EE.UU.* se ha visto comprometida por una *falta sistémica de conexión* entre las *instalaciones que tienen las muestras del virus (hospitales, laboratorios de salud pública y puntos de pruebas comerciales)* y las *instalaciones con la capacidad de secuenciarlas*. “Aunque la situación ha mejorado ha habido desafíos logísticos persistentes” (Maniatis).

Tom Maniatis y Soren Germer (este último, *VicePresidente de secuenciación y análisis* en el New York Genome Center (NYGC), *supervisando la producción de la secuenciación, el análisis de la secuenciación, el desarrollo de métodos, la secuenciación clínica y su análisis, la gestión de proyectos, la ingeniería de software y la biología computacional, desde enero de 2019*), quienes dijeron que la *obtención de muestras* había sido el *mayor desafío en EE.UU.* “Durante los primeros días de la pandemia, cuando Nueva York fue particularmente afectada, incluso los hospitales más centrados en la investigación a menudo no tenían los recursos para recolectar muestras para la investigación” (Maniatis y Germer explicaron por correo electrónico) “Hemos escuchado historias de esfuerzos en verdad heroicos para guardar algunas de estas muestras para la investigación y la vigilancia”, pero los hospitales, gravemente en tensión, tuvieron que priorizar el tratamiento de los pacientes y la protección del personal. Maniatis y Germer también señalaron la falta de financiación coordinada en Los Estados Unidos, que ha sido desigual a nivel estatal y local y sólo recientemente ha comenzado a nivel federal.

·Sobre el mercado de Equipos de secuenciación del genoma, puede consul-

---

<sup>3</sup> Tom Maniatis - el jefe ejecutivo oficial del Centro Genómico de Nueva York (NYGC), Quien es reconocido como uno de los pioneros de la biología molecular moderna, habiendo liderado el desarrollo de métodos de ADN recombinante y su aplicación al estudio de los mecanismos de regulación génica. Coautor de los 3 tomos del manual definitivo de laboratorio sobre ingeniería genética, titulado *Manual de Clonación Molecular*. Este manual de tres volúmenes, publicado por el Cold Spring Harbor Laboratory en 1982, estableció un estándar para la difusión internacional de métodos del ADN recombinante.

tarse en: *market.biz*



Tom Maniatis.



Soren Hermer.



Rolf Apweiler.

*Rolf Apweiler* es Director de EMBL-EBI, junto con Ewan Birney. Rolf ha hecho una *importante contribución* a los *métodos* para la *anotación automática* de *proteínas*, que *permite añadir información relevante* a los *conjuntos de proteomas* para *organismos enteros*. Ha encabezado el desarrollo de *estándares* para *datos proteómicos*, y sus equipos han mantenido importantes *colecciones* de identificaciones de proteínas a partir de *experimentos proteómicos* (PRIDE) e *interacciones moleculares* (IntAct).

También lidera los esfuerzos de EMBL-EBI en torno a la *Plataforma Europea* de *datos* de la *Covid19*) y ahora director del *Instituto Europeo de Bioinformática*, dice que *las naciones* que *depositan secuencias de SarsCoV2* en la *plataforma dedicada a datos del genoma* que *opera su organización* también *varían sustancialmente en sus pretenciones*. Si bien algunos países apuntan a una *vigilancia genómica baja* o *no tienen vigilancia genómica del SarsCoV2*, (*Apweiler*), en cambio “países como *Islandia, Dinamarca, Australia* y el *Reino Unido* tienen como objetivo *secuenciar* como el 10% de todas las *muestras positivas* en momentos de *altas tasas de infección* y *todas las muestras positivas técnicamente factibles* en *tiempos de bajas tasas de infección*”.

Es posible que *el esfuerzo de secuenciación del genoma* ya esté *dando sus frutos* para *algunos de los países* que *participan en él* con mayor vigor. *COG-UK* es un *consorcio de expertos genómicos* que trabaja para *rastrear y controlar* el virus *SarsCoV2* en el *Reino Unido*. *Se formó* cuando los *científicos del país* tomaron *medidas al principio de la pandemia* para *garantizar la secuenciación genómica a escala*, con la ayuda de 20 millones de *libras esterlinas* del *gobierno*. A las pocas semanas de su formación en *marzo de 2020*, el *consorcio* había *hecho públicos* los *1os. genomas muestreados*; ahora ya *ha secuenciado* unos 450 mil *genomas del virus*



Paul O'Grady

*Paul O'Grady* no obstante sus 64 años al parecer en abril del 2020 padecía de la Covid19 en ese momento le bastó, le dijo a la presentadora de radio Gaby

Roslin, con ‘ingerir una mezcla de vinagre de sidra, ajo, romero, limoncillo, perejil y una hoja de laurel’ y con eso encima pudo acreditar que trabajaba en serio para ayudar a contener la pandemia en el *Reino Unido* “La *secuenciación del genoma* ayudó a poder *identificar la variante B.1.1.7*, lo que proporciona una *respuesta de por qué* el número de casos estaba aumentando tan dramáticamente hacia *fin de 2020* y nos *permitió implementar medidas de control exitosas*” (O’Grady) Cuando se *descubrieron otras variantes* en *Sudáfrica* y en otros lugares, las *autoridades del UK* incrementaron los *esfuerzos de rastreo de pruebas y contactos* y así lograron *reducir la propagación* de esas otras variantes en su país.

### A.1.4 Preparación para la lucha.

Muchos países trabajan ahora para ampliar *sus programas de secuenciación*. En febrero, los *CDC* prometieron 200 millones de dólares como ‘*pago inicial*’ para la *vigilancia del genoma*. Desde abril del 2021, con el Plan de Rescate Americano la Casa Blanca del gobierno de Biden anunció la aplicación de 1.7 mil millones de USD a los CDC para impulsar los *esfuerzos de secuenciación y combatir las variantes* del *SarsCoV2*. “*Estados Unidos* ahora está *invertiendo con vigor* en la *secuenciación*, conciente de que *las ganancias que se han logrado son frágiles y podrían verse trastocadas* por las *variantes virales*” (O’Connor)

En general, se sabe que *la mitad* de todos los casos en Estados Unidos en la actualidad se deben a la *cepa original* de la *Covid19* comprende solo. Nuevas y potencialmente peligrosas variantes del virus constituyen la otra mitad. Con el fin de *mejorar la detección*, el *monitoreo* y la *mitigación* de estas *variantes* de la *Covid19*, la Administración Biden decretó tal inversión para ayudar a jurisdicciones y estados a combatir estas mutaciones de manera más efectiva.

En enero, el gobierno indú creó el *Consortio Genómico Indú* del *SarsCoV2* para *acelerar el esfuerzo de secuenciación de genes* a través de una *creciente red* de instituciones. El programa de secuenciación del genoma coordinado a nivel nacional ha secuenciado más de 15,000 *genomas* en unos *tres meses* (Anurag Agrawal - jefe científico del consorcio y director del CSIR-Instituto de Genómica y Biología Integrativa en Nueva Delhi, una de las instituciones participantes<sup>4</sup>)

---

<sup>4</sup>Las áreas de su enfoque actuales incluyen:

- Desentrañar los hilos comunes de la disfunción metabólica y las vías de respuesta al estrés celular que vinculan las epidemias simultáneas de obesidad, asma y diabetes.
- Estudiar la génesis de la función pulmonar baja de los indúes, en comparación con otras poblaciones globales.
- Uso de tecnología de la información y análisis de big data para la aplicación efectiva de los esfuerzos de salud de la comunidad y el desarrollo de diagnósticos basados en patrones

“Espero que los números sigan mejorando”, dijo.



Anurag  
Agrawal.



Lab. Aerop.Dehli.

Fig. Anurag Agrawal - especialista en Enfermedades Respiratorias y Biología Molecular. Fig. En un laboratorio ad hoc en el aeropuerto de Delhi en India, un trabajador de la salud comienza el proceso de secuenciación de muestras del coronavirus halladas en viajeros internacionales. Crédito: NurPhoto Agencia/AP

En *África* la *situación* también *está mejorando*. (Segun Fatumo - profesor asistente de epidemiología genética y bioinformática en el Consejo de Investigación Médica / Instituto de Investigación del Virus de Uganda), los *gobiernos africanos* necesitan con urgencia proporcionar fondos para la investigación e infraestructura pertinentes. Pero también señaló que *África* ha tenido *éxito moderado* en la *lucha contra* el *coronavirus* y la *secuenciación del genoma* y ha *contribuido* a ello.

“La OMS ha establecido una red de laboratorios de secuenciación genómica de Covid19 en toda África” en 18 países (Segun Fatumo) “África es fundamental por el origen del humano y la susceptibilidad a las enfermedades, por lo que un estudio genómico a gran escala en poblaciones de ascendencia africana podría producir posibles estrategias terapéuticas”.



Rolf Apweiler.

Rolf Apweiler considera que una *pandemia* solo puede *enfrentarse* con *éxito* si se aborda a *nivel mundial* con la *mayor coordinación* y *colaboración posible*. “Un nuevo linaje problemático del SarsCoV2 en un sólo país puede convertirse en un problema mundial muy rápidamente” (Apweiler) “Nuestra respuesta a la *pandemia* será tan fuerte globalmente como la parte más débil de los esfuerzos globales”.

Meng Ling Moi - la malaya subdirectora del Centro Colaborador de la OMS para la Referencia e Investigación sobre Enfermedades Virales Tropicales y

Emergentes, de la Univ. de Nagasaki, *está de acuerdo en la importancia de la secuenciación*, pero también *sugiere* que siempre será necesario equilibrar ese esfuerzo con otras prioridades locales para garantizar el mejor impacto en la salud pública. “Particularmente durante los grandes brotes, la secuenciación de grandes cantidades de virus [genomas] puede no ser práctica” y podría aumentar las cargas sobre los laboratorios e instalaciones médicas que ya están bajo presión, dijo. Pero también *confía* en que “con estrategias de secuenciación óptimas en su lugar, todavía se pueden lograr conocimientos poderosos con muestreos y pruebas bien planificados”.

### **A.1.5 Prevención de pandemias futuras.**

“Si la pandemia hubiera ocurrido incluso hace 5 años, habría sido mucho más difícil implementar programas de vigilancia genómica a escala” (O’Connor DH) “Las tecnologías para democratizar la secuenciación y ponerla a disposición de los pequeños laboratorios y las autoridades de salud pública simplemente no estaban disponibles”, pero, ahora lo están.

“Nuestra próxima esperanza es que la observación detallada de la evolución viral durante la pandemia y la investigación ayuden al desarrollo más rápido de terapias dirigidas en futuras pandemias” (Maniatis) Para él, la verdadera pregunta es si las redes de información y la infraestructura permitirán que la vigilancia viral se convierta en algo rutinario, de modo que el descubrimiento del próximo virus pandémico potencial pueda ser una parte normal del sistema de salud pública.

La OMS ha calificado de “imprescindible” la integración de la secuenciación del genoma en las prácticas habituales de la comunidad sanitaria mundial en los preparativos para futuras amenazas.

Haussler está de acuerdo en que la creación de capacidad global en secuenciación de patógenos y el intercambio de genomas podría ayudar a prevenir futuros brotes virales. “Es una de las inversiones más importantes que el mundo puede hacer en este momento” (Haussler). “Es probable que salve muchas vidas y muchos billones de dólares a largo plazo”.

## **A.2 REFERENCIAS.**

# Bibliography

[1] GenBank:

Wu,F., Zhao,S., Yu,B., Chen,Y.M., Wang,W., Song,Z.G., Hu,Y., Tao,Z.W., Tian,J.H., Pei,Y.Y., Yuan,M.L., Zhang,Y.L., Dai,F.H., Liu,Y., Wang,Q.M., Zheng,J.J., Xu,L., Holmes,E.C. and Zhang,Y.Z.; **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, (SARS-CoV-2) isolate Wuhan-Hu-1, complete genome**; GenBank: MN908947.3, ACCESSION MN908947, VERSION MN908947.3. Viruses; Riboviria; Orthornavirae; Pisuviricota; Pisoniviricetes; Nidovirales; Cornidovirineae; Coronaviridae; Orthocoronavirinae; Betacoronavirus; Sarbecovirus. REFERENCE 1 (bases 1 to 29903)

JOURNAL Nature 579 (7798), 265-269 (2020) PUBMED 32015508 REFERENCE 2 (bases 1 to 29903)

AUTHORS Wu,F., Zhao,S., Yu,B., Chen,Y.-M., Wang,W., Hu,Y., Song,Z.-G., Tao,Z.-W., Tian,J.-H., Pei,Y.-Y., Yuan,M.L., Zhang,Y.-L., Dai,F.-H., Liu,Y., Wang,Q.-M., Zheng,J.-J., Xu,L., Holmes,E.C. and Zhang,Y.-Z.

TITLE Direct Submission. Véase el Apéndice 1.

JOURNAL Submitted (05-JAN-2020) Shanghai Public Health Clinical Center & School of Public Health, Fudan University, Shanghai, China.

COMMENT On Jan 17, 2020 this sequence version replaced MN908947.2. ##Assembly-Data-START##

Assembly Method :: Megahit v. V1.1.3

Sequencing Technology :: Illumina

##Assembly-Data-END##

[2] *Genomic sequencing of SarsCoV2: a guide to implementation for maximum impact on public health*; **Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health**; OMS, 8 January 2021 | Covid19: Laboratory and diagnosis.

[3] **Weekly epidemiological update on Covid19** - 22 June 2021, Edition 45 | Emergency Situational Updates.



- [4] *Communication From The Commission To The European; A united front to beat COVID-19*; Parliament, The European Council And The Council Brussels, 19.1.2021 COM(2021) 35 final.
- [5] Centro de Colaboración con la OMS en la Práctica de Salud Pública. Plan estratégico de los CDC.
- [6] Articulito: *Medizumbador*, 2017, guillermo.gomez.alcaraz@gmail.com
- [7] Articulito: *Mediscopio*, 2018, guillermo.gomez.alcaraz@gmail.com
- [8] *Puja Changoiwala; A Lack of COVID-19 Genomes Could Prolong the Pandemic*; *Quanta Magazine*; Covid19, June 28, 2021.
- [9] *Sebastian Duchene, Leo Featherstone, Melina Haritopoulou-Sinanidou, Andrew Rambaut, Philippe Lemey, Guy Baele; Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2*; *Virus Evolution*, Volume 6, Issue 2, July 2020, veaa061, <https://doi.org/10.1093/ve/veaa061>, 19 August 2020.
- [10] *Jordana Cepelewicz; The Hard Lessons of Modeling the Coronavirus Pandemic*; *Quanta Magazine*, Covid19, January 28, 2021.
- [11] *George N. Wong, Zachary J. Weiner, Alexei V. Tkachenko, Ahmed Elbanna, Sergei Maslov, Nigel Goldenfeld; Modeling COVID-19 dynamics in Illinois under non-pharmaceutical interventions*; *arXiv:2006.02036* [pdf]; june 3, 2020.
- [12] *Khoury DS, Wheatley AK, Ramuta MD, Reynaldi A, Cromer D, Subbarao K, O'Connor DH, Kent SJ, Davenport MP; Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models*; *Nat Rev Immunol.* 2020 Dec; 20(12):727-738. doi: 10.1038/s41577-020-00471-1. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33139888, Free PMC article. Review.
- [13] *Joseph R. Fauver, Mary E. Petrone, Emma B. Hodcroft, Kayoko Shioda, Hanna Y. Ehrlich, Alexander G. Watts, Chantal B.F. Vogels, Anderson F. Brito, Tara Alpert, Anthony Muyombwe, Jafar Razeq, Randy Downing, Nagarjuna R. Cheemarla, Anne L. Wyllie, Chaney C. Kalinich, Isabel M. Ott, Joshua Quick, Nicholas J. Loman, Karla M. Neugebauer, Alexander L. Greninger, Keith R. Jerome, Pavitra Roychoudhury, Hong Xie, Lasata Shrestha, Meei-Li Huang, Virginia E. Pitzer, Akiko Iwasaki, Saad B. Omer, Kamran Khan, Isaac I. Bogoch, Richard A. Martinello, Ellen F. Foxman, Marie L. Landry, Richard A. Neher, Albert I. Ko, Nathan D. Grubaugh; Coast-to-Coast Spread of SARS-CoV-2 during the Early Epidemic in the United States*; *Cell*, article, Volume 181, Issue 5, P990-996 E5, May 28, 2020; Open Access Published: May 07, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.021>

- [14] Darlan S. Candido, Ingra M. Claro, Jaqueline G. de Jesus, William M. Souza, Filipe R. R. Moreira, Simon Dellicour, Thomas A. Mellan, Louis du Plessis, Rafael H. M. Pereira, Flavia C. S. Sales, Erika R. Manuli, Julien Thézé, Luiz Almeida, Mariane T. Menezes, Carolina M. Voloch, Marcilio J. Fumagalli, Thats M. Coletti, Camila A. M. da Silva, Mariana S. Ramundo, Mariene R. Amorim, Profile Henrique H. Hoeltgebaum, Swapnil Mishra, Mandev S. Gill, Luiz M. Carvalho, Lewis F. Buss, Carlos A. Prete Jr., Jordan Ashworth, Helder I. Nakaya, Pedro S. Peixoto, Oliver J. Brady, Samuel M. Nicholls, Amilcar Tanuri, Átila D. Rossi, Carlos K. V. Braga, Alexandra L. Gerber, Ana Paula de C. Guimarães, Nelson Gaburo Jr., Cecila Salete Alencar, Alessandro C. S. Ferreira, Cristiano X. Lima, José Eduardo Levi, Celso Granato, Giulia M. Ferreira, Ronaldo S. Francisco Jr., Fabiana Granja, Marcia T. Garcia, Maria Luiza Moretti, Mauricio W. Perroud Jr., Terezinha M. P. P. Castiñeiras, Carolina S. Lazari, Sarah C. Hill, Andreza Aruska de Souza Santos, Camila L. Simeoni, Julia Forato, Andrei C. Sposito, Angelica Z. Schreiber, Magnun N. N. Santos, Camila Zolini de Sá, Renan P. Souza, Luciana C. Resende-Moreira, Mauro M. Teixeira<sup>41</sup>, Josy Hubner, Patricia A. F. Leme, Rennan G. Moreira, Maurício L. Nogueira, Brazil-UK Centre for Arbovirus Discovery, Diagnosis, Genomics and Epidemiology (CADDE) Genomic Network, Neil M. Ferguson, Silvia F. Costa, José Luiz Proenca - Modena, Ana Tereza R. Vasconcelos, Samir Bhatt, Philippe Lemey, Chieh-Hsi Wu, Andrew Rambaut, Nick J. Loman, Renato S. Aguiar, Oliver G. Pybus, Ester C. Sabino, Nuno Rodrigues Faria, **Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil**; *Science*, 04 Sep 2020: Vol. 369, Issue 6508, pp. 1255-1260, DOI: 10.1126/science.abd2161
- [15] WHO; **Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health**, 8 January 2021, *Covid19: Laboratory and diagnosis*.
- [16]

### A.3

Los Chinos no se anduvieron con rodeos. En cuanto tuvieron la secuenciación del virus, lo hicieron público y lo depositaron en ‘GenBank’. He aquí el depósito hecho de su secuenciación (1-29881):

GenBankSend to:

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome

GenBank: MN908947.3, FASTA Graphics, Go to:

LOCUS MN908947 29903 bp ss-RNA linear VRL 18-MAR-2020

DEFINITION Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. ACCESSION MN908947, VERSION MN908947.3

ORIGIN

1 attaaagggtt tataccttcc caggtaacaa accaaccaac tttagatctc tttagatctc  
61 gttctctaaa cgaactttaa aatctgtgtg gctgtcactc ggctgcatgc ttagtgactc  
121 cagcgagtat aattaataac taattactgt cgttgacagg acacgagtaa ctcgtctatc  
181 ttctgcaggc tgcttacggg ttctccgtg ttgcagccga tcatcagcac atctaggttt  
241 cgctccgggtg tgaccgaaag gtaagatgga gagccttgc cctggtttca acgagaaaaac  
301 acacgtccaa ctcagtttgc ctgttttaca ggctcgcgac gtgctcgtac gtggtcttgg  
361 agactccgtg gaggaggtct tctcagaggc acgtcaacat cttaaagatg gcacttgtgg  
421 cttagtagaa gttgaaaaag gcgttttccc tcaacttgaa cagccctatg tttcatcaa  
481 acgttcggat gctcgaactg cactcatggt tcatgttatg gttgagctgg tagcagaact  
541 cgaaggcatt cagtacgggc gtagtggtga gacttgggt gtcctgtcc ctcagtggg  
601 gaaataacca gtggttacc gcaagggtct tcttcgtaag aacggtaata aaggagctgg  
661 tggccatagt tacggcgccg atctaaagtc atttgactta ggcgacgagc ttggcactga  
721 tctttatgaa gattttcaag aaaactggaa cactaaacat agcagtgggt ttaccctgga  
781 actcatgctg gagcttaacg gaggggcata cactcgtat gtcgataaca acttctgtgg  
841 ccctgatggc taccctcttg agtgcattaa agaccttcta gcactgctg gtaaagcttc  
901 atgactttg tccgaacaac tggactttat tgactaag aggggtgtat actgctgccg  
961 tgaacatgag catgaaattg cttggtacac ggaacgttct gaaaagagct atgaattgca  
1021 gacacctttt gaaattaaat tggcaaagaa atttgacacc ttcaatgggg aatgtccaaa  
1081 tttgtatatt cccttaatt ccataatcaa gactattcaa ccaagggttg aaaagaaaaa  
1141 gcttgatggc tttatgggta gaattcgatc tgtctatcca gttgctcac caaatgaatg  
1201 caaccaaattg tgcctttcaa ctctcatgaa gtgtgatcat tgtgtgaaa cttcatggca  
1261 gacggcgcat tttgttaaag ccacttgcca atttgtggc actgagaatt tgactaaaga  
1321 aggtgccact acttgtggtt acttacccca aaatgctgtt gttaaaattt attgtccagc  
1381 atgtcacaat tcagaagtag gacctgagca tagtcttccc gaataccata atgaatctgg  
1441 cttgaaaacc attcttcgta aggggtggtc cactattgcc ttggaggct gtgtgtctc  
1501 ttatgttggg tgcataaca agtgtgccta ttgggttcca cgtgctagcg ctaacatagg  
1561 ttgtaacat acaggtgttg ttggagaagg ttccgaaggc ctaaatgaca acctcttga  
1621 aatactccaa aaagagaaa gcaacatcaa tattgttggg gactttaaac ttaatgaaga  
1681 gatcgccatt attttggcat cttttctgc ttccacaagt gctttgtgg aaactgtgaa  
1741 aggtttggat tataaagcat tcaacaaaat tgtgaaatc tgtggttaatt ttaaagttac  
1801 aaaaggaaaa gtaaaaaaag gtccctggaa tattgtgaa cagaaatcaa tactgagtc  
1861 tctttatgca ttgcatcag aggtgctcg tttgtacga tcaatttct cccgactct  
1921 tgaaactgct caaaattctg tgcgtgttt acagaaggcc gctatacaa tactagatgg  
1981 aatttcacag tattcactga gactcattga tctatgatg ttcacatctg atttggctac  
2041 taacaatcta gttgaaatg cctacattac aggtggtgtt gttcagttga cttcgagtg  
2101 gctaactaac atctttggca ctgtttatga aaaactcaaa cccgtcctg attggcttga  
2161 agagaagttt aaggaagggt tagagtttct tagagacggg tgggaaattg ttaaatttat  
2221 ctcaacctgt gcttgtgaaa ttgtcgtgg acaaattgtc acctgtgca aggaattaa  
2281 ggagagtgtt cagacattct ttaagcttgt aaataaattt ttggcttgt gtgctgactc  
2341 tatcattatt ggtggagcta aacttaaagc cttgaattta ggtgaaacat ttgtcagca  
2401 ctcaaaggga ttgtacagaa agtgtgttaa atccagagaa gaaactggcc tactcatgcc  
2461 tctaaaagcc caaaaagaaa ttatcttct agaggagaa acacttcca cagaagtgtt  
2521 aacagaggaa gttgtctga aaactggtga ttacaacca ttagaacaac ctactagtga  
2581 agctgttgaa gctccattgg ttgtacacc agttgtatt aacgggctta tgtgtctga  
2641 aatcaaagac acagaaaagt actgtccct tgcacctaat atgatggtaa caacaatac  
2701 cttcactc aaaggcgtg caccaacaaa ggttactttt ggtgatgaca ctgtgataga

2761 agtgcaaggt tacaagagtg tgaatatcac ttttgaactt gatgaaagga ttgataaagt  
2821 acttaatgag aagtgtcttg cctatacagt tgaactcggc acagaagtaa atgagttcgc  
2881 ctgtgttggt gcagatgctg tcataaaaaac tttgcaacca gtatctgaat tacttacacc  
2941 actgggcatt gatttagatg agtggagtat ggctacatac tacttatttg atgagttcgg  
3001 tgagtttaaa ttggcttcac atatgtattg ttctttctac cctccagatg aggatgaaga  
3061 agaaggtgat tgtgaagaag aagagtttga gccatcaact caatatgagt atggtactga  
3121 agatgattac caaggtaaac ctttgaattt tgggtccact tctgtgctc ttcaacctga  
3181 agaagagcaa gaagaagatt ggttagatga tgatagtcaa caaactgttg gtcaacaaga  
3241 cggcagtgag gacaatcaga caactactat tcaacaattt gttgaggttc aacctcaatt  
3301 agagatggaa cttacaccag ttgttcagac tattgaagtg aatagtttta gtggttattt  
3361 aaaacttact gacaatgtat acattaaaaa tgcagacatt gtggaagaag ctaaaaaggt  
3421 aaaaccaaca gtggttgtaa atgcagccaa tgtttacctt aaacatggag gaggtgttgc  
3481 aggagcctta aataaggcta ctaacaatgc catgcaagtt gaatctgatg attacatagc  
3541 tactaatgga ccacttaaag tgggtgtag ttgtgttta agcggacaca atctgtctaa  
3601 aactgtctt catgtgtcg gcccaaatgt taacaaggt gaagacattc aacttcttaa  
3661 gagtgttat gaaaatttta atcagcacga agttctactt gcaccattat tatcagctgg  
3721 tatttttggg gctgacccta tacattcttt aagagtttgt gtagatactg ttgcacaaa  
3781 tgtctactta gctgtcttg ataaaaatct ctatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga  
3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgtgag attcctaaag aggaagttaa  
3901 gccatttata actgaaagta aaccttcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat  
3961 caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac tctggaagaa actaagttcc tcacagaaaa  
4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctctgttag  
4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgtgttca  
4141 agagggtgtt ttaactgctg tgggtatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat  
4201 gctagcgaag gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccggtca  
4261 ggggttaaat ggttacctg tagaggaggc aaagacagtg ctaaaaaagt gtaaaagtgc  
4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgttc  
4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaatata tgctgtctg  
4441 tgtggaaact aaagccatag tttaactat acagcgtaaa tataagggtta ttaaaatata  
4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtataa caactgtagc  
4561 gtcacttata aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggtca  
4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc  
4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc  
4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat tgaaaccatc tcacttgctg gttctataa  
4801 agattgttcc tattctggac aatctacaca actaggtata gaatttctta agagagggtga  
4861 taaaagtgtg tattacacta gtaatcctac cacattccac ctataggtg aagttatcac  
4921 ctttgacaat cttgaagcac ttctttcttt gagagaagtg aggactatta aggtgtttac  
4981 aacagtagac aacattaacc tcacacgca agttgtggac atgtcaatga catatggaca  
5041 acagtttggg ccaacttatt tggatggagc tgatgttact aaaataaaac ctcataattc  
5101 acatgaaggt aaaacatttt atgttttacc taatgatgac actctacgtg ttgaggcttt  
5161 tgagtactac cacacaactg atcctagttt tctgggtagg tacatgtcag cattaaatca  
5221 cactaaaaag tggaaatacc cacaagttaa tgggttaact tctattaaat gggcagataa  
5281 caactgttat cttgccactg cattgttaac actccaacaa atagagttga agtttaatcc  
5341 acctgctcta caagatgctt attacagagc aagggtggt gaagctgcta acttttctgc  
5401 acttatctta gcctactgta ataagacagt aggtgagttg ggtgatgta gagaacaat  
5461 gaggttactg tttcaacatg ccaatttaga ttcttgcaaa agagtcttga acgtggtgtg

5521 taaaacttgt ggacaacagc agacaaccct taagggtgta gaagctgta tgtacatggg  
5581 cacactttct tatgaacaat ttaagaaagg tggtcagata cctgtacgt gtggtaaaca  
5641 agctacaaaa tatctagtac aacaggagtc accttttgtt atgatgtcag caccacgtgc  
5701 tcagtatgaa cttaaagcatg gtacatttac ttgtgctagt gagtacactg gtaattacca  
5761 gtgtggtcac tataaacata taacttctaa agaaactttg tattgcatag acggtgcttt  
5821 acttacaag tcctcagaat acaaaggtcc tattacggat gtttctaca aagaaaacag  
5881 ttacacaaca accataaaac cagtactta taaattggat ggtgttgtt gtacagaaat  
5941 tgaccctaag ttggacaatt attataagaa agacaattct tatttcacag agcaaccaat  
6001 tgatcttgta ccaaaccaac catatccaaa cgcaagcttc gataatttta agtttgatg  
6061 tgataatac aaatttgctg atgatttaaa ccagttaact ggttataaga aacctgttc  
6121 aagagagctt aaagttacat tttccctga cttaaatggt gatgtggtg ctattgatta  
6181 taaacactac acacctctt ttaagaaagg agctaaattg ttacataaac ctattgttg  
6241 gcatgttaac aatgcaacta ataaagccac gtataaacca aatactggt gtatacgtg  
6301 tctttggagc aaaaaccag ttgaaacatc aaattcgtt gatgtactga agtcagagga  
6361 cgcgcaggga atggataatc ttgctgcga agatctaaaa ccagtctctg aagaagtagt  
6421 ggaaaatcct accatacaga aagacgttct tgagtgaat gtgaaaacta ccgaagttgt  
6481 aggagacatt atacttaaac cagcaataa tagtttaaaa attacagaag aggttggcca  
6541 cacagatcta atggctgctt atgtagacaa ttctagtctt actattaaga aacctaatga  
6601 attatctaga gtattaggtt tgaaaaccct tgctactcat ggttagctg ctgttaatag  
6661 tgtcccttgg gatactatag ctaattatgc taagccttt ctaacaaag ttgttagtac  
6721 aactactaac atagttacac ggtgtttaa cgtgttgt actaattata tgccttatt  
6781 ctttacttta ttgctacaat tgtgtacttt tactagaagt acaattcta gaattaaagc  
6841 atctatgccg actactatag caaagaatac tgtaagagt gtcggtaaat ttgtctaga  
6901 ggcttcattt aattatttga agtcacctaa ttttctaaa ctgataaata ttataattg  
6961 gtttttacta ttaagtgtt gcctaggtt ttaactctac tcaaccgtg ctttaggtgt  
7021 tttaatgtct aatttaggca tgccttctta ctgtactggt tacagagaag gctatttgaa  
7081 ctctactaat gtcactattg caacctactg tactggttct ataccttgta gtgttgtct  
7141 tagtggttta gattctttag acacctatcc ttcttagaa actatacaaa ttaccatttc  
7201 atcttttaaa tgggatttaa ctgcttttgg cttagttgca gagtggttt tggcatatat  
7261 tcttttact aggttttct atgtacttgg attggctgca atcatgcaat tgttttcag  
7321 ctattttgca gtacatttta ttagtaattc ttggcttatg tggtaataa ttaacttgt  
7381 acaaatggcc ccgatttcag ctatggttag aatgtacatc ttcttgcat cattttatta  
7441 tgtatgaaa agttatgtgc atgtttaga cggttgaat tcatcaact gtatgatgtg  
7501 ttacaaacgt aatagagcaa caagagtcga atgtacaact attgttaat gtgttagaag  
7561 gtccttttat gtctatgcta atggaggtaa aggcttttgc aaactacaca attggaattg  
7621 tgttaattgt gatacttct gtgctggtag tacatttatt agtgatgaag ttgcgagaga  
7681 cttgtcacta cagtttaaaa gaccaataaa tcctactgac cagtcttctt acatcgttga  
7741 tagtgttaca gtgaagaatg gttccatcca tcttacttt gataaagctg gtcaaaagac  
7801 ttatgaaaga cattctctct ctcattttgt taacttagac aacctgagag ctaataacac  
7861 taaaggttca ttgcctatta atgttatagt ttttgatggt aaatcaaaat gtgaagaatc  
7921 atctgcaaaa tcagcgtctg ttactacag tcagcttatg tgtcaaccta tactgttact  
7981 agatcaggca ttagtgtctg atgttggtga tagtgcgga gttgcagta aaatgtttga  
8041 tgcttacgtt aatacgttt catcaactt taacgtacca atggaaaaac tcaaacact  
8101 agttgcaact gcagaagctg aacttgcaaa gaatgtgtcc ttagacaatg tcttatctac  
8161 ttttatttca gcagctcggc aagggttgt tgattcagat gtagaacta aagatgttgt  
8221 tgaatgtctt aaattgtcac atcaatctga catagaagtt actggcgata gttgtaataa

8281 ctatatgctc acctataaca aagttgaaaa catgacaccc cgtgaccttg gtgcttgat  
8341 tgactgtagt gcgcgtcata ttaatgcgca ggtagcaaaa agtcacaaca ttgcttggat  
8401 atggaacgtt aaagatttca tgcattgtc tgaacaacta cgaacaacaa tacgtagtgc  
8461 tgctaaaaag aataacttac cttttaagtt gacatgtgca actactagac aagttgtaa  
8521 tgttgtaaca acaaagatag cacttaaggg tggtaaaatt gtaataatt ggtgaagca  
8581 gtaattaaa gttacacttg tgttcctttt tgttgetgct attttctatt taataacacc  
8641 tgttcattgc atgtctaaac atactgactt ttcaagtga atcataggat acaaggctat  
8701 tgatgggtgt gtcactcgtg acatagcctc tacagatact tgttttgcta acaaacatgc  
8761 tgattttgac acatggttta gccagcgtgg tggtagttat actaatgaca aagcttgccc  
8821 attgattgct gcagtcataa caagagaagt gggttttgct gtgcctgggt tgcctggcac  
8881 gatattacgc acaactaatg gtgacttttt gcatttctta cctagagttt ttagtgcagt  
8941 tggtaacatc tgttacacac catcaaaact tatagagtac actgactttg caacatcagc  
9001 ttgtgttttg gctgctgaat gtacaatttt taaagatgct tctggttaagc cagtaccata  
9061 ttgttatgat accaatgtac tagaagggtc tgttgcttat gaaagtttac gccctgacac  
9121 acgttatgtg ctcattgatg gctctattat tcaatttctt aacacctacc ttgaagggtc  
9181 tgttagagtg gtaacaactt ttgattctga gtactgtagg cacggcactt gtgaaagatc  
9241 agaagctggt gtttgtgtat ctactagtgg tagatgggta cttacaatg attattacag  
9301 atctttacca ggagttttct gtggtgtaga tgcgttaaat ttacttacta atatgtttac  
9361 accactaatt caacctattg gtgctttgga catatcagca tctatagtag ctgggtggtat  
9421 tgtagctatc gtagtaacat gccttgccca ctattttatg aggttttaga gagcttttgg  
9481 tgaatacagt catgtagttg cctttaatac ttactattc cttatgtcat tcactgtact  
9541 ctgtttaaca ccagtttact cattcttacc tgggttttat tctgttattt acttgtactt  
9601 gacattttat cttactaatg atgtttcttt tttagcacat attcagtggg tggttatggt  
9661 cacaccttta gtacctttct ggataacaat tgccttatc atttgtattt ccacaaagca  
9721 tttctatttg ttctttagta attacctaag gagacgtgta gtccttaatg gtgtttcctt  
9781 tagtactttt gaagaagctg cgctgtgcac ctttttgta aataaagaaa tctatctaaa  
9841 gttgcgtagt gatgtgctat tacctcttac gcaatataat agatacttag cttcttataa  
9901 taagtacaag tattttagtg gagcaatgga tacaactagc tacagagaag ctgcttgggt  
9961 tcatctcgca aaggctctca atgacttcag taactcaggt tctgatgttc tttaccaacc  
10021 accacaaacc tctatcacct cagctgtttt gcagagtggg tttagaaaaa tggcattccc  
10081 atctggtaaa gttgagggtt gtatggtaca agtaactgtt ggtacaacta cacttaacgg  
10141 tctttggcct gatgacgtag ttactgtcc aagacatgtg atctgcacct ctgaagacat  
10201 gcttaaccct aattatgaag atttactcat tctgaagtct aatcataatt tcttggta  
10261 ggctggtaat gttcaactca gggttattgg acattctatg caaaattgtg tacttaagct  
10321 taaggttgat acagccaatc ctaagacacc taagtataag tttgttcgca ttcaaccagg  
10381 acagactttt tcagtgttag cttgttacaa tggttcacca tctgggtgtt accaatgtgc  
10441 tatgaggccc aatttacta ttaagggttc attccttaat ggttcattgt gtagtgttgg  
10501 ttttaacata gattatgact gtgtctcttt ttgttacatg caccatattg aattaccaac  
10561 tggagttcat gctggcacag acttagaagg taacttttat ggaccttttg ttgacaggca  
10621 aacagcaca gcagctggta cggacacaac tattacagtt aatgttttag cttggttgta  
10681 cgctgctgtt ataatggag acaggtggtt tctcaatcga ttaccacaa ctcttaatga  
10741 ctttaacctt gtggctatga agtacaatta tgaacctcta acacaagacc atgttgacat  
10801 actaggacct ctttctgctc aaactggaat tgcggtttta gatattgtgt cttcattaaa  
10861 agaattactg caaaatggta tgaatggacg taccatattg ggtagtgctt tattagaaga  
10921 tgaatttaca cttttgatg ttgtagaca atgtcaggt gttactttcc aaagtgcagt  
10981 gaaaagaaca atcaagggtg cacaccactg gttgttactc acaattttga cttcactttt

11041 agtttttagtc cagagtactc aatggtcttt gttctttttt ttgtatgaaa atgccttttt  
11101 accttttgct atgggtatta ttgctatgtc tgcttttgca atgatgtttg tcaaacataa  
11161 gcatgcattt ctctgtttgt ttttgttacc ttctcttgcc actgtagctt attttaatat  
11221 ggtctatatg cctgctagtt gggatgatgcg tattatgaca tggttggata tggttgatac  
11281 tagtttgctt ggttttaagc taaaagactg tgttatgtat gcatcagctg tagtgttact  
11341 aatccttatg acagcaagaa ctgtgtatga tgatggtgct aggagagtgt ggacacttat  
11401 gaatgtcttg aactcgttt ataaagtta ttatggtaat gcttagatc aagccatttc  
11461 catgtgggct cttataatct ctgttacttc taactactca ggtgtagtta caactgcat  
11521 gtttttgcc agaggtattg tttttatgtg tgttgagtat tgcctattt tcttcataac  
11581 tggtaataca cttcagtga taatgctagt ttattgttc ttaggctatt ttgtacttg  
11641 ttactttgct ctctttgtt tactcaaccg ctactttaga ctgactcttg gtgtttatga  
11701 ttacttagtt tctacacagg agtttagata tatgaattca cagggactac tcccaccaa  
11761 gaatagcata gatgccttca aactcaacat taaattgttg ggtgttggtg gcaaaccttg  
11821 tatcaaagta gccactgtac agtctaaaat gtcagatgta aagtgcacat cagtagctt  
11881 actctcagtt ttgcaacaac tcagagtaga atcatcatct aaattgtggg ctcaatgtgt  
11941 ccagttacac aatgacattc tcttagctaa agatactact gaagccttg aaaaaatgg  
12001 ttactactt tctgtttgct tttccatgca ggggtctgta gacataaaca agctttgtga  
12061 agaaatgctg gacaacaggg caaccttaca agctatagcc tcagagtta gttcccttc  
12121 atcatatgca gcttttgcta ctgctcaaga agcttatgag caggctgttg ctaatgggta  
12181 ttctgaagtt gttcttaaaa agttgaagaa gtctttgaat gtggctaaat ctgaattga  
12241 ccgtgatgca gccatgcaac gtaagttgga aaagatggct gatcaagcta tgacccaat  
12301 gtataaacag gctagatctg aggacaagag ggcaaaagt actagtgcta tgcagacaa  
12361 gcttttact atgcttagaa agttggataa tgatgcactc aacaacatta tcaacaatgc  
12421 aagagatggt tgtgttccct tgaacataat acctttaca acagcagcca aactaatgg  
12481 tgtcatacca gactataaca catataaaaa tacgtgtgat ggtacaacat ttacttatgc  
12541 atcagcattg tgggaaatcc aacaggtgt agatgcagat agtaaaattg ttaacttag  
12601 tgaaattagt atggacaatt cacctaatt agcatggcct cttattgtaa cagctttaag  
12661 ggccaattct gctgtcaaat tacagaataa tgagcttagt cctgttgac tacgacagat  
12721 gtctgtgct gccggtacta cacaactgc ttgactgat gacaatgct tagcttacta  
12781 caacacaaca aaggaggtga ggtttgtact tgcactgta tccgatttac aggatttgaa  
12841 atgggctaga ttccctaaga tgatgggaac tggactatc tatacagaac tggaaaccac  
12901 ttgtaggttt gttacagaca cacctaaagg tctaaagtg aagtatttat actttattaa  
12961 aggattaaac aacctaaata gaggtatggt acttggtagt ttagctgcca cagtacgtc  
13021 acaagctggt aatgcaacag aagtcctgc caattcaact gtattatctt tctgtgctt  
13081 tgctgtagat gctgctaaag cttacaaaga ttatctagct agtgggggac aaccaatcac  
13141 taattgtgtt aagatgttgt gtacacacac tggactggt caggcaataa cagttacac  
13201 ggaagccaat atggatcaag aatccttgg tggatgcatg tgtgtctgt actgccgtg  
13261 ccacatagat catcacaatc taaaggatt ttgtgactta aaaggtagt atgtacaaat  
13321 acctacaact tgtgctaatg acctgtggg ttttactt aaaaacacag tctgtaccgt  
13381 ctgcggtatg tggaaagggt atggctgtg ttgtgatcaa ctccggaac ccagtctca  
13441 gtcagctgat gcacaatcgt ttttaaacgg gtttgcggtg taagtgcagc ccgtcttaca  
13501 ccgtgcgga caggcactag tactgatgtc gtatacaggg cttttgacat ctacaatgat  
13561 aaagttagtg gttttgctaa attcctaaaa actaattgtt gtcgcttcca agaaaaggac  
13621 gaagatgaca atttaattga ttcttactt gtagttaaga gacacactt ctctaactac  
13681 caacatgaag aaacaattta taatttactt aaggattgtc cagctgttg taaacatgac  
13741 ttcttaagt ttagaataga cggtagcatg gtaccacata tatcagctca acgtcttact

13801 aaatacacaa tggcagacct cgtctatgct ttaaggcatt ttgatgaagg taattgtgac  
13861 acattaaaag aaatacttgt cacatacaat tgttgtgatg atgattatit caataaaaag  
13921 gactggtatg atttttaga aaaccagat atattacgag tatacgccaa cttagggtgaa  
13981 cgtgtacgcc aagctttgtt aaaaacagta caattctgtg atgccatgag aaatgctggt  
14041 attgttggtg tactgacatt agataatcaa gatctcaatg gtaactggta tgatttcggt  
14101 gatttcatac aaaccagcc aggtagtggg gttctgttg tagattctta ttattcattg  
14161 ttaatgccta tattaacctt gaccagggtt ttaactgcag agtcacatgt tgacactgac  
14221 ttaacaaagc cttacattaa gtgggatttg ttaaaatatg acttcacgga agagagggtta  
14281 aaactcttg accgttatit taaatattgg gatcagacat accacccaaa ttgtgttaac  
14341 tgtttggatg acagatgcat tctgcattgt gcaaacttta atgttttatt ctctacagt  
14401 tttccaccta caagttttgg accactagtg agaaaaatat ttgttgatgg tgttcattt  
14461 gtagtttcaa ctggatacca cttcagagag ctagggtgtg tacataatca gtagttaaac  
14521 ttacatagct ctgacttag ttttaaggaa ttacttgtgt atgtctgta cctgctatg  
14581 cagctgctt ctggtaatct attactagat aaacgacta cgtgctttc agtagctgca  
14641 cttactaaca atgttgcctt tcaaactgtc aaaccggta attttaaca agacttctat  
14701 gactttgctg tgtctaaggg tttctttaag gaaggaagt ctgttgaatt aaaacactc  
14761 ttctttgctc aggatggtta tgcgtctatc agcgattatg actactatcg ttataatcta  
14821 ccaacaatgt gtgatatcag acaactacta ttgtagtgtg aagttgttga taagtacttt  
14881 gattgttacg atgtgggtg tattaatgct aaccaagtca tctcaacaa ctagacaaa  
14941 tcagctggtt ttccatttaa taaatgggtt aaggctagac ttattatga ttcaatgagt  
15001 tatgaggatc aagatgcaat ttctcatat acaaacgta atgtcatccc tactataact  
15061 caaatgaatc ttaagtatgc cattagtga aagaatagag ctgcaccgt agctgggtgc  
15121 tctatctgta gtactatgac caatagacag ttcatcaaa aattattgaa atcaatagcc  
15181 gccactagag gagctactgt agtaattgga acaagcaaat tctatggtgg ttggcacaac  
15241 atgttaaaaa ctgtttatag tgatgtagaa aaccctcacc ttatgggtt ggattatcct  
15301 aatgtgata gagccatgcc taacatgctt agaattatgg cctcactgt tctgtctgc  
15361 aaacatacaa cgtgtttag ctgtcacac cgtttctata gattagctaa tgagtgtgct  
15421 caagtattga gtgaaatggt catgtgtggc gttcactat atgttaaac aggtggaacc  
15481 tcacaggag atgccacaac tgcttatgct aatagtgtt ttaacatttg tcaagctgct  
15541 acggccaatg ttaatgcact ttatctact gatgtaaca aaattgccga taagtatgct  
15601 cgcaatttac aacacagact ttatgagtgt ctctatagaa atagagatgt tgacacagac  
15661 tttgtgaatg agttttacgc atatttgcgt aaacatttct caatgatgat actctgac  
15721 gatgctgttg tgtgttcaa tagcattat gcactcaag gtctagtggc tagcataaag  
15781 aactttaagt cagttcttta ttatcaaac aatgtttta tgtctgaagc aaaatgttgg  
15841 actgagactg accttactaa aggacctcat gaattttgct ctcaacatac aatgctagt  
15901 aaacagggtg atgattatgt gtaccttct taccagatc catcaagaat ctaggggccc  
15961 ggctgttttg tagatgatat cgtaaaaaca gatgttacac ttatgattga acggtcgtg  
16021 tctttagcta tagatgctta ccacttact aaacatccta atcaggagta tgcgtatgct  
16081 ttcatattgt acttacaata cataagaaag ctacatgatg agttaacagg acatagtta  
16141 gacatgtatt ctgttatgct tactaatgat aacacttcaa ggtattggga acctgagttt  
16201 tatgaggcta tgcacacac gcatacagtc ttacaggctg ttggggcttg tgttcttgc  
16261 aattcacaga cttcattaag atgtgtgct tgcatacgtg gaccattct atgtgttaa  
16321 tgcgttacg accatgtcat atcaacatca cataaattag tctgtctgt taatccgtat  
16381 gtttgcaatg ctcagggttg tgatgtcaca gatgtgact aactttactt aggaggtatg  
16441 agctattatt gtaaatcaca taaaccacc attagtctt cattgtgtgc taatggacaa  
16501 gttttggtt tatataaaaa tacatgtgtt ggtagcgata atgttactga ctttaatgca



16561 attgcaacat gtgactggac aaatgctggt gattacattt tagctaacac ctgtactgaa  
16621 agactcaagc tttttgcagc agaaacgctc aaagctactg aggagacatt taaactgtct  
16681 tatggtattg ctactgtacg tgaagtgtg tctgacagag aattacatct ttcattgggaa  
16741 gttggtaaac ctgaccacc acttaaccga aattatgtct ttactggta tcgtgtaact  
16801 aaaaacagta aagtacaaat aggagagtac acctttgaaa aaggtgacta tggatgct  
16861 gttgtttacc gaggtacaac aacttacaaa ttaaatgttg gtgattattt tgtgctgaca  
16921 tcacatacag taatgccatt aagtgcacct acactagtgc cacaagagca ctatgttaga  
16981 attactggct tatacccaac actcaatc tcagatgagt tttctagcaa tgttgcaaat  
17041 tatcaaaagg ttggtatgca aaagtattct acactccagg gaccacctgg tactggtaag  
17101 agtcattttg ctattggcct agctctctac tacccttctg ctgcatagt gtatacagct  
17161 tgctctcatg ccgctgttga tgcactatgt gagaaggcat taaaatattt gcctatagat  
17221 aaatgtagta gaattatacc tgcacgtgct cgtgtagagt gttttgataa attcaaagt  
17281 aattcaacat tagaacagta tgtctttgt actgtaaatg cattgcctga gacgacagca  
17341 gatatagttg tctttgatga aatttcaatg gccacaaatt atgatttgag tgttgtaaat  
17401 gccagattac gtgctaagca ctatgtgtac attggcgacc ctgctcaatt acctgcacca  
17461 cgcacattgc taactaaggg cactacagaa ccagaatatt tcaattcagt gtgtagactt  
17521 atgaaaacta taggtccaga catgttctc ggaactgtc ggcgttgctc tgcgaaatt  
17581 gttgacactg tgagtgttt ggtttatgat aataagctta aagcacataa agacaaatca  
17641 gctcaatgct ttaaaatgtt ttataagggt gttatcacgc atgatgttc atctgcaatt  
17701 aacaggccac aaataggcgt ggtaagagaa ttccttacac gtaacctgc ttggagaaaa  
17761 gctgtcttta tttcacctta taattcacag aatgctgtag cctcaaagat ttgggacta  
17821 ccaactcaaa ctgttgattc atcacagggc tcagaatatg actatgtcat attcactcaa  
17881 accactgaaa cagctcactc ttgtaagtga aacagattta atgttgctat taccagagca  
17941 aaagtaggca tactttgcat aatgtctgat agagacctt atgacaagtt gcaatttaca  
18001 agtcttgaaa ttccacgtag gaatgtggca actttacaag ctgaaaatgt aacaggactc  
18061 tttaaagatt gtagtaaggt aatcactggg ttacatccta cacaggcacc tacacacctc  
18121 agtgttgaca ctaaattcaa aactgaagggt ttatgtgttg acatacctgg catacctaag  
18181 gacatgacct atagaagact catctctatg atgggttta aaatgaatta tcaagttaat  
18241 ggttacccta acatgtttat caccgcgaa gaagctataa gacatgtacg tgcattgatt  
18301 ggcttcgatg tcgaggggtg tcatgtact agagaagctg ttggtaccaa tttaccttta  
18361 cagctagggt tttctacagg ttttaacctg gttgctgtac ctacaggtta tgttgataca  
18421 cctaataata cagatttttc cagagttagt gctaaaccac cgcctggaga tcaatttaaa  
18481 cactcatcac cacttatgta caaaggactt ccttggaatg tagtgctat aaagattgta  
18541 caaatgttaa gtgacacact taaaaatctc tctgacagag tcgtatttgt cttatgggca  
18601 catggcttg agttgacatc tatgaagtat ttttgaaaa taggacctga ggcacctgt  
18661 tgtctatgtg atagacgtgc cacatgctt tccactgct cagacactta tgcctgttg  
18721 catcattcta ttgatttga ttacgtctat aatccgttta tgattgatg tcaacaatgg  
18781 ggttttacag gtaacctaca aagcaacct gatctgtatt gtcaagtcca tggtaatgca  
18841 catgtagcta gttgtgatgc aatcatgact aggtgtctag ctgtccacga gtgctttgtt  
18901 aagcgtgttg actggactat tgaatcctc ataattggtg atgaactgaa gattaatgag  
18961 gcttgtagaa aggttcaaca catggttgtt aaagctgcat tattagcaga caaattccca  
19021 gttcttcacg acattggtta ccctaaagct attaatgtg tacctcaagc tgatgtagaa  
19081 tggaaagtct atgatgcaca gcctgtagt gacaaagctt ataaaaataga agaattatc  
19141 tattcttatg ccacacattc tgacaaatc acagatgggt tatgcctatt ttggaattgc  
19201 aatgtcgata gatattcctg taattccatt gttgttagat ttgacactag agtgctatct  
19261 aaccttaact tgcctggttg tgatgggtgc agtttgtatg taaataaaca tgcattccac

19321 acaccagctt ttgataaaag tgcttttgtt aatttaaaac aattaccatt tttctattac  
19381 tctgacagtc catgtgagtc tcatggaaaa caagtagtgt cagatataga ttatgtacca  
19441 ctaaagtctg ctacgtgtat aacacgttgc aatttaggtg gtgctgtctg tagacatcat  
19501 gctaatagag acagattgta tctcgatgct tataacatga tgatctcagc tggtcttagc  
19561 ttgtgggttt acaacaatt tgatacttat aacctctgga acacttttac aagacttcag  
19621 agtttagaaa atgtggcttt taatgttgta aataaggac actttgatgg acaacagggt  
19681 gaagtaccag tttctatcat taataacact gtttacaca aagttgatgg tgttgatgta  
19741 gaattgttg aaaataaaac aacattacct gttaatgtag catttgagct ttgggctaag  
19801 cgcaacatta aaccagtacc agagtgaaa atactcaata atttgggtgt ggacattgct  
19861 gctaatactg tgatctggga ctacaaaaga gatgtccag cacatatatc tactattggt  
19921 gtttgttcta tgactgacat agccaagaaa ccaactgaaa cgatttgtgc accactcact  
19981 gtctttttg atggtagagt tgatgtcaa gtagacttat ttagaaatgc ccgtaatggt  
20041 gttcttatta cagaaggtag tgttaaaggt ttacaacat ctgtaggtcc caaacaagct  
20101 agtcttaatg gagtcacatt aattggagaa gccgtaaaaa cacagtcaa ttattataag  
20161 aaagttgatg gtgtgtcca acaattacct gaaacttact ttactcagag tagaaattta  
20221 caagaattta aaccaggag tcaaatggaa attgatttct tagaattagc tatggatgaa  
20281 ttcattgaac ggtataaatt agaaggctat gccttcgaac atatcgtaa tggagatttt  
20341 agtcatagtc agttagggtg tttacatcta ctgattggac tagctaaacg ttttaaggaa  
20401 tcacctttg aattagaaga tttattcct atggacagta cagttaaaaa ctatttcata  
20461 acagatgccc aaacaggttc atctaagtgt gtgtgtctg ttattgattt attacttgat  
20521 gattttgttg aaataataaa atccaagat ttatctgtag tttctaaggt tgtcaaagtg  
20581 actattgact atacagaaat ttcatttatg ctttggtgta aagatggcca tgtagaaca  
20641 tttacccaa aattacaatc tagtcaagcg tggcaaccgg gtgtgtctat gcctaattct  
20701 taaaaaatgc aaagaatgct attagaaaag tgtgacctc aaaattatgg tgatagtga  
20761 acattacctt aaggcataat gatgaatgtc gaaaaatata ctcaactgtg tcaatattta  
20821 aacacattaa cattagctgt accctataat atgagagtta tacattttgg tctgtgtct  
20881 gataaaggag ttgaccagg tacagctgtt ttaagacagt ggttcctac ggtacgctg  
20941 cttgtcgatt cagatcttaa tgactttgtc tctgatgcag attcaacttt gatttggtgat  
21001 tgtgcaactg tacatacagc taataaatgg gatctcatta ttagtgatat gtacgacct  
21061 aagactaaaa atgttacaaa agaaaatgac tctaaaggg gtttttcac ttacattgt  
21121 gggtttatac aaaaaagct agctcttga ggttccgtg ctataaagat aacagaacat  
21181 tcttggaatg ctgacttta taagctcatg ggacacttc catggtggac agccttgtt  
21241 actaatgtga atgcgtcatc atctgaagca ttttaattg gatgtaatta tcttgccaa  
21301 ccacgcgaac aaatagatgg ttatgtcatg catgcaaatt acatattttg gaggaataca  
21361 aatccaatc agttgtctc ctattcttta ttgacatga gttaaattcc ccttaaatta  
21421 aggggtactg ctgttatgtc tttaaaagaa ggtcaaatca atgatgatg tttatctct  
21481 cttagtaaag gtagacttat aattagagaa acaacagag ttgttattc tagtgatgt  
21541 cttgttaaca actaaacgaa caatgtttgt tttcttgtt ttattgccac tagtcttag  
21601 tcagtgtgtt aatcttaca ccagaactca attaccctc gcatacacta attcttcac  
21661 acgtgggtgt tattaccctg acaaagttt cagatctca gttttacatt caactcagga  
21721 cttgttctta ctttctttt ccaatgttac ttggtccat gctatacatg tctctggac  
21781 caatggtact aagaggttg ataaccctgt ctaccattt aatgatggtg tttattttgc  
21841 ttccactgag aagtctaaca taataagagg ctggattttt ggtactact tagattcgaa  
21901 gaccagtcc ctactattg ttaataacgc tactaatgtt gttattaaag tctgtgaatt  
21961 tcaattttgt aatgatccat ttttgggtgt ttattaccac aaaaacaaca aaagttggt  
22021 ggaaagtgag ttcagagttt attctagtgc gaataattgc acttttgaat atgtctccta

22081 gccttttctt atggaccttg aaggaaaaca gggttaatttc aaaaatctta gggaatttgt  
 22141 gtttaagaat attgatggtt attttaaaat atattctaag cacacgccta ttaatttagt  
 22201 gcgtgatctc cctcagggtt tttcggcttt agaaccattg gtagatttgc caataggtat  
 22261 taacatcaact aggtttcaaa ctttacttgc ttacataga agttatttga ctctgggtga  
 22321 ttcttcttca ggttggacag ctgggtctgc agcttattat gtgggttate ttcaacctag  
 22381 gacttttcta ttaaaatata atgaaaatgg aaccattaca gatgctgtag actgtgcact  
 22441 tgaccctctc tcagaaacaa agtgtacgtt gaaatcctc actgtagaaa aaggaatcta  
 22501 tcaaacttct aactttagag tccaaccaac agaattctatt gttagatttc ctaattattc  
 22561 aaacttgtgc ctttttggtg aagtttttaa cgccaccaga ttgcatctg tttatgcttg  
 22621 gaacaggaag agaactcagca actgtgttgc tgattattct gtccatata attccgcac  
 22681 attttccact ttaagtgtt atggagtgc tcctactaaa ttaaatgac tctgctttac  
 22741 taatgtctat gcagattcat ttgtaattag aggtgatgaa gtcagacaaa tcgctccagg  
 22801 gcaaactgga aagattgctg attataatta taaattacca gatgatttta caggtgcgt  
 22861 tatagcttgg aattctaaca atcttgattc taaggttggg ggtaattata attacctga  
 22921 tagattgttt aggaagtcta atctcaaacc ttttgagaga gatatttcaa ctgaaacta  
 22981 tcaggccggt agcacacctt gtaatgggtg tgaaggtttt aattgttact ttcttttaca  
 23041 atcatatggt ttccaacca ctaatgggtg tggttacca ccatacagag tagtagtact  
 23101 ttcttttgaa ctctacatg caccagcaac tgtttgtgga cctaaaaagt ctactaattt  
 23161 gggtaaaaac aaatgtgtca atttcaactt caatggttta acaggcacag gtgttctac  
 23221 tgagtctaac aaaaagtctc tgcctttcca acaatttggc agagacattg ctgacactac  
 23281 tgatgctgtc cgtgatccac agacacttga gattcttgac attacacat gtctttttg  
 23341 tgggtgcagt gttataacac caggaacaaa tacttctaac caggttgcgt ttctttatca  
 23401 ggatgttaac tgcacagaag tcctgttgc tattcatgca gatcaactta ctctacttg  
 23461 gcgtgtttat tctacaggtt ctaatgtttt tcaaacacgt gcaggctgtt taataggggc  
 23521 tgaacatgtc aacaactcat atgagtgtga cataccattt ggtgcaggta tatgcgctag  
 23581 ttatcagact cagactaatt ctctcggcg ggcacgtagt gtagctagtc aatccatcat  
 23641 tgcctacact atgtcacttg gtgcagaaaa ttcagttgct tactctaata actctattgc  
 23701 cataccaca aattttacta ttagtggtac cacagaaatt ctaccagtgt ctatgaccaa  
 23761 gacatcagta gattgtacaa tgtacatttg tgggtattca actgaatgca gcaatctttt  
 23821 gttgcaatat ggcagttttt gtacacaatt aaaccgtgct ttaactggaa tagctgtga  
 23881 acaagacaaa aacaccaag aagtttttgc acaagtcaaa caaatttaca aaacaccacc  
 23941 aattaaagat tttggtggtt ttaattttt acaaatatta ccagatccat caaaaccaag  
 24001 caagaggtca tttattgaag atctactttt caacaaagt acacttgac atgctggctt  
 24061 catcaacaaa tatggtgatt gccttggtga tattgtctgt agagacctca tttgtgcaca  
 24121 aaagtttaac ggccttactg ttttgccacc tttgtcaca gatgaaatga ttgtcaca  
 24181 cacttctgca ctgttagcgg gtacaatcac ttctggttgg acctttggtg caggtgctgc  
 24241 attacaaata ccatttgcta tgcaaatggc ttataggtt aatggtattg gagttacaca  
 24301 gaatgttctc tatgagaacc aaaaattgat tgccaacaa ttaaatagt ctattggcaa  
 24361 aattcaagac tcactttctt ccacagcaag tgcacttgga aaacttcaag atgtggtaa  
 24421 ccaaaatgca caagctttaa acacgcttgt taaacaactt agctccaatt ttggtgcaat  
 24481 ttcaagtgtt ttaaatgata tcctttcacg tcttgacaaa gttgaggctg aagtgcacaa  
 24541 tgataggttg atcacaggca gacttcaaag tttgcagaca tatgtgactc aacaattaat  
 24601 tagagctgca gaaatcagag ctctgctaa tcttgctgct actaaaatgt cagagtgtgt  
 24661 acttgacaaa tcaaaaagag ttgattttt tggaagggc tatcatctta tgccttccc  
 24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa  
 24781 gaacttcaca actgctcctg ccatttgta tgatggaaa gcacacttct ctcgtgaagg

24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactgggt tgtaacacaa aggaatTTTT atgaaccaca  
24901 aatcattact acagacaaca catttggtc tggtactgt gatgtgtaa taggaattgt  
24961 caacaacaca gtttatgac ctttgaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga  
25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa  
25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt  
25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaaagtat gagcagtata taaaatggcc  
25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg ctgattgcc atagtaatgg tgacaattat  
25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg  
25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgcctaaa ggagtcaaat tacattacac  
25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag  
25441 caagtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg  
25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgcgttttt  
25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt  
25621 gttcactttg ttgcaactt gctgtgttg tttgaacag ttactcaca cctttgtct  
25681 gttgctgtg gccttgaagc ccctttctc tatctttatg ctttagtcta ctcttgacg  
25741 agtataaact ttgtaagaat aataatgagg ctttggctt gctggaatg ccgttccaaa  
25801 aaccattac ttatgatgc caactattt ctttgcggc atactaattg ttacgactat  
25861 tgtatacctt acaatagtgt aacttcttca attgtcatta cttcaggtga tggcacaaca  
25921 agtcctattt ctgaacatga ctaccagatt ggtggttata ctgaaaaatg ggaatctgga  
25981 gtaaaagact gtgtgtatt acacagttac ttacttcag actattacca gctgtactca  
26041 actcaattga gtacagacac tgggttgaa catgttacct tcttcatcta caataaatt  
26101 gttgatgagc ctgaagaaca tgcctcaatt cacacaatcg acggttcac cggagtgtt  
26161 aatccagtaa tggaccaat ttatgatgaa ccgacgacga ctactagcgt gcctttgtaa  
26221 gcacaagctg atgagtacga acttatgtac tcattcgtt cggagagac aggtacgtta  
26281 atagttaata gcgtacttct tttcttgc ttcgtggtat tcttgcagt tacactagcc  
26341 atccttactg cgcttcgatt gtgtgcgtac tgcgtcaata ttgtaacct gagcttctga  
26401 aaaccttctt ttacgttta ctctcgtgtt aaaaatctga attcttctag agttcctgat  
26461 ctctggtct aaacgaacta aatattatat tagttttct gtttgaact ttaattttag  
26521 ccatggcaga ttccaacggt actattaccg ttgaagagct taaaaagctc ctgaacaat  
26581 ggaacctagt aataggttc ctattcctta catggatttg tcttctacaa ttgcctatg  
26641 ccaacaggaa taggttttg tatataatta agttaattt cctctggctg ttatggccag  
26701 taactttagc ttgtttgtg ctgtgctg tttacagaat aaattggatc accggtggaa  
26761 ttgctatgc aatggcttgt ctgtaggct tgatgtgct cagctacttc attgcttctt  
26821 tcagactgtt tgcgctacg cgttccatgt ggtcattcaa tccagaaact aacattctc  
26881 tcaacgtgcc actccatggc actattctga ccagaccgct tctagaaagt gaactcgtta  
26941 teggagctgt gatccttctg ggacatctc gtattgctgg acaccatcta ggacgtgtg  
27001 acatcaagga cctgcctaaa gaaatcactg ttgctacatc acgaacgctt tcttattaca  
27061 aattgggagc ttcgcagcgt gtagcaggtg actcaggtt tgcgtcatc agtcgtaca  
27121 ggattggcaa ctataaatta aacacagacc attccagtag cagtgacaat attgctttgc  
27181 ttgtacagta agtgacaaca gatgttcat ctcgttact ttcaggttac tatagcagag  
27241 atattactaa ttattatgag gacttttaaa gtttccattt ggaatcttga ttacatcata  
27301 aacctcataa ttaaaaattt atctaagtca ctaactgaga ataaatattc tcaattagat  
27361 gaagagcaac caatggagat tgattaaacg aacatgaaaa ttattctttt ctggcactg  
27421 ataactcgc ctacttgtga gctttatcac taccaagagt gtgttagagg tacaacagta  
27481 cttttaaaag aaccttgctc ttctggaaca tacgagggca attcaccatt tcactctcta  
27541 gctgataaca aatttgcact gacttgcctt agcactcaat ttgcttttgc ttgtcctgac

27601 ggcgtaaaac acgtctatca gttacgtgcc agatcagttt cacctaaact gttcatcaga  
 27661 caagaggaag ttcaagaact ttactctcca atttttctta ttgtgcggc aatagtgttt  
 27721 ataacacttt gttcacact caaaagaaag acagaatgat tgaactttca ttaattgact  
 27781 tctatttggtg ctttttagcc ttctgctat tcttgttt aattatgctt attatctttt  
 27841 ggttctcact tgaactgcaa gatcataatg aaacttgta cgctaaacg aacatgaaat  
 27901 ttcttgttt cttaggaatc atcacaactg tagctgcatt tcaccaagaa tgtagtttac  
 27961 agtcatgtac tcaacatcaa ccatatgtag ttgatgacct gtgtctatt cacttctatt  
 28021 ctaaatggtta tattagagta ggagctagaa aatcagcacc ttttaattgaa ttgtgcgtgg  
 28081 atgaggctgg ttctaaatca cccattcagt acatcgatat cggttaattat acagtttctt  
 28141 gtttaccttt tacaattaat tgccaggaac ctaaattggg tagtcttgta gtgcgttggt  
 28201 cgttctatga agacttttta gagtatcatg acgttcgtgt tgttttagat ttcactctaa  
 28261 cgaacaaact aaaatgtctg ataattggacc caaaatcag cgaaatgcac ccgcattac  
 28321 gtttggtgga ccctcagatt caactggcag taaccagaat ggagaacgca gtggggcgcg  
 28381 atcaaaacaa cgtcggcccc aaggtttacc caataatact gcgtcttggt tcaccgctct  
 28441 cactcaacat ggcaaggaag accttaaatt ccctcgagga caaggcgttc caattaacac  
 28501 caatagcagt ccagatgacc aaattggcta ctaccgaaga gctaccagac gaattcgtgg  
 28561 tggtagcggt aaaatgaaag atctcagtc aagatggtat ttctactacc taggaactgg  
 28621 gccagaagct ggacttcct atggtgctaa caaagacggc atcatatggg ttgcaactga  
 28681 gggagccttg aatacaccaa aagatcacat tggcaccgc aatctgcta acaatgctgc  
 28741 aatcgtgcta caacttctc aaggaacaac attgccaaa ggcttctacg cagaaggag  
 28801 cagaggcggc agtcaagcct ctctcgttc ctcatcacgt agtcgcaaca gttcaagaaa  
 28861 ttcaactcca ggcagcagta ggggaacttc tctgctaga atggctggca atggcggtga  
 28921 tgctgctctt gctttgctgc tgettgcag attgaaccag cttgagagca aaatgtctgg  
 28981 taaaggccaa caacaacaag gccaaactgt cactaagaaa tctgctgctg aggtctctaa  
 29041 gaagcctcgg caaaaacgta ctgccactaa agcatacaat gtaacacaag ctttcggcag  
 29101 acgtggtcca gaacaaaccc aaggaaattt tggggaccag gaactaatca gacaaggaac  
 29161 tgattacaaa cattggccgc aaattgcaca atttgcccc agcgttcag cgttctcgg  
 29221 aatgtcgcgc attggcatgg aagtcacacc ttcgggaacg tggttgacct acacaggtgc  
 29281 catcaaattg gatgacaaag atccaaattt caaagatcaa gtcattttgc tgaataagca  
 29341 tattgacgca taaaaacat tccaccaac agagcctaaa aaggacaaaa agaagaaggc  
 29401 tgatgaaact caagccttac cgcagagaca gaagaacag caaactgtga ctcttctcc  
 29461 tgctgcagat ttggatgatt tctcaaaca attgcaaca tccatgagca gtgctgactc  
 29521 aactcaggcc taaactcatg cagaccacac aaggcagatg ggctatataa acgttttcgc  
 29581 ttttcggtt acgatatata gtctactct gtgcagaatg aattctcgta actacatagc  
 29641 acaagtagat gtagttaact ttaatctcac atagcaatct ttaatcagt tgtaacatta  
 29701 gggaggactt gaaagagcca ccacatttc accgaggcca cgcggagtac gatcgagtg  
 29761 acagtgaaca atgctaggga gagctgccta tatggaagag ccctaatgtg taaaattaat  
 29821 tttagtagtg ctatcccat gtgattttaa tagcttctta ggagaatgac aaaaaaaaaa  
 29881 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa

//

Supplemental Content