

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037291**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.05

(51) Int. Cl. **A61K 31/14 (2006.01)**

(21) Номер заявки
202000369

(22) Дата подачи заявки
2020.11.06

(54) ЭКСПРЕССИОННЫЙ ВЕКТОР ДЛЯ СОЗДАНИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ИНДУКЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ ВИРУСА ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА SARS-COV-2 (ВАРИАНТЫ)

(31) **2020127979**

(32) **2020.08.22**

(33) **RU**

(43) **2021.03.02**

(86) **PCT/RU2020/000589**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ
ПОЧЕТНОГО АКАДЕМИКА Н.Ф.
ГАМАЛЕИ" МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (RU)**

**Викторович, Гроусова Дарья
Михайловна, Джаруллаева Алина
Шахмировна, Тухватулин Амир
Ильдарович, Тухватулина Наталья
Михайловна, Щербинин Дмитрий
Николаевич, Есмагамбетов Илья
Булатович, Токарская Елизавета
Александровна, Ботиков Андрей
Геннадьевич, Ерохова Алина
Сергеевна, Никитенко Наталья
Анатольевна, Семихин Андрей
Геннадьевич, Борисевич Сергей
Владимирович, Народицкий Борис
Савельевич, Логунов Денис Юрьевич,
Гинцбург Александр Леонидович (RU)**

(74) Представитель:
Месяшная Н.В. (RU)

(72) Изобретатель:
**Зубкова Ольга Вадимовна,
Ожаровская Татьяна Андреевна,
Должикова Инна Ваимовна,
Попова Ольга, Щедляков Дмитрий**

(56) **KR-B1-102050616
WO-A2-2000012740
US-A1-2019/0134178
WO-A2-2010037027
US-B1-6251677**

(57) Изобретение относится к биотехнологии, иммунологии и вирусологии. Оно касается рекомбинантных векторов, которые могут быть использованы в фармацевтической промышленности для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2. Создан экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма human adenovirus 26-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, а область ORF6-Ad26 заменена на ORF6-Ad5, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 (вариант 1). При этом в качестве материнской последовательности human adenovirus 26-го серотипа использована последовательность SEQ ID NO: 5. Кроме того, создан экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма simian adenovirus 25-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 (вариант 2). При этом в качестве материнской последовательности simian adenovirus 25-го серотипа использована последовательность SEQ ID NO: 6. Кроме того, создан экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма human adenovirus 5-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 (вариант 3). При этом в качестве материнской последовательности human adenovirus 5-го серотипа использована последовательность SEQ ID NO: 7. Разработан также способ применения разработанного

B1**037291****037291****B1**

экспрессионного вектора для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2. Изобретение позволяет получать устойчивый иммунный ответ к гликопротеину SARS-Cov-2.

037291 B1

037291 B1

Область техники

Изобретение относится к биотехнологии, иммунологии и вирусологии. Оно касается рекомбинантных векторов, которые могут быть использованы в фармацевтической промышленности для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2.

Уровень техники

В декабре 2019 г. в г. Ухань, провинция Хубэй, выявлено заболевание, вызванное новым коронавирусом (SARS-CoV-2), которое поставило перед специалистами в области здравоохранения и врачами трудные задачи, связанные с быстрой диагностикой и клиническим ведением больных. SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру, вызвав беспрецедентную по своим масштабам пандемию. К 19 августа 2020 г. количество заболевших превысило 22 млн человек, количество погибших - 791 тыс. человек.

В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены. Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является пневмония, у значительного числа пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). В отношении нового коронавирусного заболевания отсутствуют средства как специфической профилактики, так и этиотропного лечения.

Высокий процент смертности, быстрое географическое распространение SARS-CoV-2 и нечетко определенная этиология заболевания создали острую необходимость в создании эффективных средств профилактики заболеваний, вызываемых данным вирусом.

Одним из перспективных направлений вакцинологии является разработка средств профилактики заболеваний на основе вирусных векторов. При этом векторные системы на основе аденовирусов человека 5 серотипа являются одними из наиболее востребованных в фарминдустрии. К преимуществам данного типа векторов можно отнести высокую безопасность, способность проникать в различные типы клеток, высокую пакующую емкость, возможность получения препаратов с высокими титрами и т.д.

Известно решение (CN 1276777C), в котором предложена вакцина против тяжелого острого респираторного синдрома на основе рекомбинантного аденовируса человека 5 серотипа, содержащего последовательность S белка вируса SARS-CoV.

Известно решение по заявке на изобретение US 20080267992A1, где описана вакцина против тяжелого острого респираторного синдрома на основе рекомбинантного аденовируса человека 5 серотипа, содержащего последовательность полного протективного антигена S вируса SARS-CoV, или последовательность, которая включает домен S1 антигена S вируса SARS-CoV или домен S2 антигена S вируса SARS-CoV, или оба домена. Кроме того, данный рекомбинантный аденовирус в составе экспрессионной кассеты содержит промотор цитомегаловируса человека (CMV-промотор) и сигнал полиаденилирования бычьего гормона роста (polyA BGH).

Известно решение CN 111218459, в котором разработан экспрессионный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, в котором были удалены E1, E3 области, содержащий ген S белка. Данный вектор применяется для создания вакцины против COVID-19.

Однако ограничением к широкому применению векторов на основе аденовируса человека 5 серотипа является наличие у части населения предсуществующего иммунного ответа. В связи с этим актуальным направлением является разработка различных векторов, отличающихся генетически, в том числе на основе аденовирусов других серотипов.

Осуществление изобретения

Технической задачей заявленной группы изобретений является индукция устойчивого иммунного ответа к гликопротеину SARS-CoV-2, а также наличие биологически эффективного протективного титра антител к гликопротеину SARS-CoV-2. Это позволит создать иммунобиологическое средство для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2.

Технический результат заключается в создании экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма human adenovirus 26-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, а область ORF6-Ad26 заменена на ORF6-Ad5, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 (вариант 1). При этом, в качестве материнской последовательности human adenovirus 26-го серотипа использована последовательность SEQ ID NO: 5.

Кроме того, технический результат заключается в создании экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма simian adenovirus 25-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 (вариант 2). При этом, в качестве материнской последовательности simian adenovirus 25-го серотипа использована последовательность SEQ ID NO: 6.

Кроме того, технический результат заключается в создании экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма human adenovirus 5-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 облас-

ти, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 (вариант 3). При этом, в качестве материнской последовательности human adenovirus 5-го серотипа использована последовательность SEQ ID NO: 7.

Также технический результат достигается тем, что разработан способ применения разработанного экспрессионного вектора для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2.

Реализация изобретения

Способ получения экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма human adenovirus 26-го серотипа, заключается в том, что сначала конструируют плазмиду, содержащую два гомологичных участка генома аденовируса человека 26 серотипа, затем ее линеаризуют с помощью эндонуклеазы рестрикции и смешивают с ДНК, выделенной из вирионов аденовируса человека 26 серотипа и проводят гомологичную рекомбинацию в клетках *E. coli*. В результате получают плазмиду, несущую геном аденовируса человека 26-го серотипа с делетированной E1 областью. Затем с помощью методов генной инженерии заменяют открытую рамку считывания 6 (ORF6) на ORF6 аденовируса человека 5 серотипа. Далее удаляют E3 область для увеличения пакующей емкости. На последнем этапе в вектор вставляют экспрессионную кассету.

Способ получения экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма simian adenovirus 25-го серотипа заключается в том, что сначала конструируют плазмиду, содержащую два гомологичных участка генома аденовируса обезьяны 25 серотипа, затем ее линеаризуют с помощью эндонуклеазы рестрикции и смешивают с ДНК, выделенной из вирионов аденовируса обезьяны 25 серотипа и проводят гомологичную рекомбинацию в клетках *E. coli*. В результате получают плазмиду, несущую геном аденовируса обезьяны 25-го серотипа с делетированной E1 областью. Далее удаляют E3 область для увеличения пакующей емкости. На последнем этапе в вектор вставляют экспрессионную кассету.

Способ получения экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма human adenovirus 5-го серотипа, заключается в том, что сначала конструируют плазмиду, содержащую два гомологичных участка генома аденовируса человека 5 серотипа, затем ее линеаризуют с помощью эндонуклеазы рестрикции и смешивают с ДНК, выделенной из вирионов аденовируса человека 5 серотипа и проводят гомологичную рекомбинацию в клетках *E. coli*. В результате получают плазмиду, несущую геном аденовируса человека 5-го серотипа с делетированной E1 областью. Затем с помощью методов генной инженерии удаляют E3 область для увеличения пакующей емкости. На последнем этапе в вектор вставляют экспрессионную кассету.

Для достижения максимально эффективной индукции иммунных реакций авторы разработали различные варианты экспрессионных кассет.

В качестве антигена во всех кассетах был выбран S белок (Spikeprotein) вируса SARS-CoV-2, который был оптимизирован для экспрессии в клетках млекопитающих. S белок является одним из структурных белков коронавируса. Он экспонирован на поверхности вирусной частицы и отвечает за связывание с рецептором ангиотензин-превращающего фермента II типа (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Результаты проведенных исследований показали, что к данному белку формируются вируснейтрализующие антитела, благодаря чему он является перспективным антигеном для создания фармацевтического средства.

Экспрессионная кассета SEQ ID NO: 1 состоит из CMV промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования.

Экспрессионная кассета SEQ ID NO: 2 состоит из CAG промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования.

Экспрессионная кассета SEQ ID NO: 3 состоит из EF1 промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования.

Экспрессионная кассета SEQ ID NO: 4 состоит из CMV промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования.

Для подтверждения эффективности данного изобретения оценивали способность разработанных экспрессионных векторов индуцировать у животных иммунный ответ против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2.

Осуществление изобретения подтверждается следующими примерами.

Пример 1. Получение экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма human adenovirus 26-го серотипа.

На первом этапе работы был разработан дизайн плазмидной конструкции pAd26-Ends, несущей два участка, гомологичных геному аденовируса человека 26 серотипа (два плеча гомологии), и ген устойчивости к ампициллину. Одно плечо гомологии представляет собой начало генома аденовируса человека 26-го серотипа (от левого инвертированного концевой повтора до E1-области) и последовательность вирусного генома, включающую pIX белок. Второе плечо гомологии содержит последовательность нуклеотидов после ORF3 E4 области до конца генома. Синтез конструкции pAd26-Ends осуществлялся компанией ЗАО "Евроген" (Москва).

Выделенную из вирионов ДНК аденовируса человека 26-го серотипа смешивали с pAd26-Ends. В

результате гомологичной рекомбинации между pAd26-Ends и вирусной ДНК была получена плаزمида pAd26-dlE1, несущая геном аденовируса человека 26-го серотипа с делетированной E1-областью.

Затем в полученной плазмиде pAd26-dlE1 с использованием стандартных методов клонирования была заменена последовательность, содержащая открытую рамку считывания 6 (ORF6-Ad26), на аналогичную последовательность из генома аденовируса человека 5-го серотипа для того, чтобы аденовирус человека 26-го серотипа был способен эффективно размножаться в культуре клеток HEK293. В результате была получена плаزمида pAd26-dlE1-ORF6-Ad5.

Далее с использованием стандартных генно-инженерных методов в сконструированной плазмиде pAd26-dlE1-ORF6-Ad5 была удалена E3-область генома аденовируса (примерно 3321 п.о. между генами pVIII и U-exon) для увеличения пакующей емкости вектора. В результате этого был получен рекомбинантный вектор pAd26-only-null на основе генома аденовируса человека 26-го серотипа с открытой рамкой считывания ORF6 аденовируса человека 5-го серотипа и с делецией E1 и E3-областей. Материнская последовательность human adenovirus 26-го серотипа SEQ ID NO: 5.

Кроме того, авторами было разработано несколько дизайнов экспрессионной кассеты:

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 1 состоит из CMV промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования;

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 2 состоит из CAG промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования;

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 3 состоит из EF1 промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования.

На основе плазмидной конструкции pAd26-Ends генно-инженерным методом были получены конструкции pArms-26-CMV-S-CoV2, pArms-26-CAG-S-CoV2, pArms-26-EF1-S-CoV2, содержащие экспрессионные кассеты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 соответственно, а также несущие плечи гомологии генома аденовируса 26-го серотипа. После этого, конструкции pArms-26-CMV-S-CoV2, pArms-26-CAG-S-CoV2, pArms-26-EF1-S-CoV2 линейаризовали по уникальному сайту гидролиза между плечами гомологии, каждую плазмиду смешивали с рекомбинантным вектором pAd26-only-null. В результате гомологичной рекомбинации были получены плазмиды pAd26-only-CMV-S-CoV2, pAd26-only-CAG-S-CoV2, pAd26-only-EF1-S-CoV2, несущие геном рекомбинантного аденовируса человека 26 серотипа с открытой рамкой считывания ORF6 аденовируса человека 5-го серотипа и с делецией E1 и E3-областей, с экспрессионной кассетой SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 соответственно.

На четвертом этапе плазмиды pAd26-only-CMV-S-CoV2, pAd26-only-CAG-S-CoV2, pAd26-only-EF1-S-CoV2 гидролизировали специфическими эндонуклеазами рестрикции для удаления векторной части. Полученными препаратами ДНК трансфицировали клетки культуры HEK293.

Таким образом, был получен экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма human adenovirus 26-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, а область ORF6-Ad26 заменена на ORF6-Ad5 со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3.

Пример 2. Получение экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма simian adenovirus 25-го серотипа.

На первом этапе работы был разработан дизайн плазмидной конструкции pSim25-Ends, несущей два участка, гомологичных геному аденовируса обезьян 25-го серотипа (два плеча гомологии). Одно плечо гомологии представляет собой начало генома аденовируса обезьян 25-го серотипа (от левого инвертированного концевого повтора до E1-области) и последовательность от конца E1-области до pIVa2 белка. Второе плечо гомологии содержит последовательность конца генома аденовируса, включая правый инвертированный конечный повтор. Синтез конструкции pSim25-Ends осуществлялся компанией ЗАО "Евроген" (Москва).

Выделенную из вирионов ДНК аденовируса обезьян 25-го серотипа смешивали с pSim25-Ends. В результате гомологичной рекомбинации между pSim25-Ends и вирусной ДНК была получена плазмида pSim25-dlE1, несущая геном аденовируса обезьян 25-го серотипа с делетированной E1-областью.

Далее с использованием стандартных генно-инженерных методов в сконструированной плазмиде pSim25-dlE1 была удалена E3 область генома аденовируса (3921 п.о. от начала гена 12,5K до гена 14,7K) для увеличения пакующей емкости вектора. В результате была получена плазмидная конструкция pSim25-null, кодирующая полный геном аденовируса обезьян 25-го серотипа с делецией E1 и E3-областей. Материнская последовательность simian adenovirus 25-го серотипа SEQ ID NO: 6.

Кроме того, авторы разработали несколько дизайнов экспрессионной кассеты:

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 4 состоит из CMV промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования;

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 2 состоит из CAG промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования;

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 3 состоит из EF1 промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования.

Далее генно-инженерным методом на основе плазмидной конструкции pSim25-Ends были получены

конструкции pArms-Sim25-CMV-S-CoV2, pArms-Sim25-CAG-S-CoV2, pArms-Sim25-EF1-S-CoV2, содержащие экспрессионные кассеты SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 соответственно, а также несущие плечи гомологии из генома аденовируса обезьян 25-го серотипа. После этого, конструкции pArms-Sim25-CMV-S-CoV2, pArms-Sim25-CAG-S-CoV2, pArms-Sim25-EF1-S-CoV2 лианеризовали по уникальному сайту гидролиза между плечами гомологии, каждую плазмиду смешивали с рекомбинантным вектором pSim25-null. В результате гомологичной рекомбинации были получены рекомбинантные плазмидные векторы pSim25-CMV-S-CoV2, pSim25-CAG-S-CoV2, pSim25-EF1-S-CoV2, содержащие полный геном аденовируса обезьян 25-го серотипа с делецией E1 и E3-областей и экспрессионную кассету SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 соответственно.

На третьем этапе плазмиды pSim25-CMV-S-CoV2, pSim25-CAG-S-CoV2, pSim25-EF1-S-CoV2 гидролизировали специфической эндонуклеазой рестрикции для удаления векторной части. Полученными препаратами ДНК трансфицировали клетки культуры HEK293. Полученный материал был использован для накопления препаративных количеств рекомбинантных аденовирусов.

В результате были получены рекомбинантные аденовирусы человека 25 серотипа, содержащие ген S белка вируса SARS-CoV-2: simAd25-CMV-S-CoV2 (содержащий экспрессионную кассету SEQ ID NO: 4), simAd25-CAG-S-CoV2 (содержащий экспрессионную кассету SEQ ID NO: 2), simAd25-EF1-S-CoV2 (содержащий экспрессионную кассету SEQ ID NO: 3).

Таким образом, был получен экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма simian adenovirus 25-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3.

Пример 3. Получение экспрессионного вектора, содержащего геном рекомбинантного штамма human adenovirus 5-го серотипа.

На первом этапе работы был разработан дизайн плазмидной конструкции pAd5-Ends, несущей два участка, гомологичных геному аденовируса человека 5-го серотипа (два плеча гомологии). Одно плечо гомологии представляет собой начало генома аденовируса человека 5-го серотипа (от левого инвертированного концевого повтора до E1-области) и последовательность вирусного генома, включающую pIX белок. Второе плечо гомологии содержит последовательность нуклеотидов после ORF3 E4-области до конца генома. Синтез конструкции pAd5-Ends осуществлялся компанией ЗАО "Евроген" (Москва).

Выделенную из вирионов ДНК аденовируса человека 5-го серотипа смешивали с pAd5-Ends. В результате гомологичной рекомбинации между pAd5-Ends и вирусной ДНК была получена плазида pAd5-dlE1, несущая геном аденовируса человека 5-го серотипа с делетированной E1-областью.

Далее с использованием стандартных генно-инженерных методов в сконструированной плазмиде pAd5-dlE1 была удалена E3 область генома аденовируса (2685 п.о. от конца гена 12,5K до начала последовательности U- exon) для увеличения пакующей емкости вектора. В результате этого был получен рекомбинантный плазмидный вектор pAd5-too-null на основе генома аденовируса человека 5-го серотипа с делецией E1 и E3 областей генома. Материнская последовательность human adenovirus 5-го серотипа SEQ ID NO: 7. Кроме того, авторы разработали несколько дизайнов экспрессионной кассеты:

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 1 состоит из CMV промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования;

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 2 состоит из CAG промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования;

экспрессионная кассета SEQ ID NO: 3 состоит из EF1 промотора, гена S белка вируса SARS-CoV-2 и сигнала полиаденилирования.

Далее генно-инженерным методом на основе плазмидной конструкции pAd5-Ends были получены конструкции pArms-Ad5-CMV-S-CoV2, pArms-Ad5-CAG-S-CoV2, pArms-Ad5-EF1-S-CoV2, содержащие экспрессионные кассеты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 соответственно, а также несущие плечи гомологии из генома аденовируса 5-го серотипа.

После этого, конструкции pArms-Ad5-CMV-S-CoV2, pArms-Ad5-CAG-S-CoV2, pArms-Ad5-EF1-S-CoV2 лианеризовали по уникальному сайту гидролиза между плечами гомологии, каждую плазмиду смешивали с рекомбинантным вектором pAd5-too-null. В результате гомологичной рекомбинации были получены плазмиды pAd5-too-CMV-S-CoV2, pAd5-too-GAC-S-CoV2, pAd5-too-EF1-S-CoV2, несущие геном рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа с делецией E1 и E3 областей и экспрессионные кассеты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 соответственно.

На четвертом этапе плазмиды pAd5-too-CMV-S-CoV2, pAd5-too-GAC-S-CoV2, pAd5-too-EF1-S-CoV2 гидролизировали специфической эндонуклеазой рестрикции для удаления векторной части. Полученным препаратом ДНК трансфицировали клетки культуры HEK293. Полученный материал был использован для накопления препаративных количеств рекомбинантного аденовируса.

В результате были получены рекомбинантные аденовирусы человека 5-го серотипа, содержащие ген S белка вируса SARS-CoV-2: Ad5-CMV-S-CoV2 (содержащий экспрессионную кассету SEQ ID NO: 1), Ad5-CAG-S-CoV2 (содержащий экспрессионную кассету SEQ ID NO: 2), Ad5-EF1-S-CoV2 (содержащий экспрессионную кассету SEQ ID NO: 3).

Таким образом, был получен экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма

human adenovirus 5-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO:3.

Пример 4. Проверка экспрессии гена S белка SARS-CoV-2 разработанными экспрессионными векторами в клетках линии HEK293.

Целью данного эксперимента была проверка способности сконструированных рекомбинантных аденовирусов экспрессировать ген S белка вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 в клетках млекопитающих.

Клетки HEK293 культивировали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки в инкубаторе при температуре 37°C и 5% CO₂. Клетки помещали на 35-мм 2 культуральные чашки Петри и инкубировали в течение суток до достижения 70% конфлюэнтности. Исследуемые препараты экспрессионных векторов добавляли по отдельности. Таким образом были получены следующие группы:

- 1) Ad26-CMV-S-CoV2;
- 2) Ad26-CAG-S-CoV2;
- 3) Ad26-EF1-S-CoV2;
- 4) Ad26-null;
- 5) simAd25-CMV-S-CoV2;
- 6) simAd25-CAG-S-CoV2;
- 7) simAd25-EF1-S-CoV2;
- 8) simAd25-null;
- 9) Ad5-CMV-S-CoV2;
- 10) Ad5-CAG-S-CoV2;
- 11) Ad5-EF1-S-CoV2;
- 12) Ad5-null;
- 13) фосфатно-солевой буфер.

Через 2 суток после трансдукции клетки собирали, лизировали в 0,5 мл однократного буфера CCLR (Promega), лизат развели карбонат-бикарбонатным буфером и внесли в лунки планшета для ИФА. Инкубировали планшет в течение ночи 4°C.

Далее промыли лунки планшета однократным буфером для промывки трижды объемом 200 мкл на лунку, а затем внесли по 100 мкл блокирующего буфера, накрыли крышкой и инкубировали 1 ч 37°C на шейкере при 400 об/мин. Далее промыли лунки планшета однократным буфером для промывки трижды объемом 200 мкл на лунку и внесли по 100 мкл сыворотки крови реконвалесцента. Накрыли планшет крышкой и инкубировали при комнатной температуре на шейкере при 400 об/мин в течение 2 ч. Далее промыли лунки планшета однократным буфером для промывки трижды объемом 200 мкл на лунку, затем внесли 100 мкл раствора вторичных антител, конъюгированных с биотином. Накрыли планшет крышкой и инкубировали при комнатной температуре на шейкере при 400 об/мин в течение 2 ч. Далее приготовили раствор стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой хрена. Для этого развели конъюгат объемом 60 мкл в 5,94 мл буфера для анализа. Промыли лунки планшета дважды однократным буфером для промывки объемом 200 мкл на лунку и во все лунки планшета внесли по 100 мкл раствора стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой хрена. Планшет инкубировали при комнатной температуре на шейкере при 400 об/мин в течение 1 ч. Затем лунки планшета промыли дважды однократным буфером для промывки объемом 200 мкл на лунку и во все лунки планшета внесли по 100 мкл ТМБ субстрата и инкубировали в темноте при комнатной температуре 10 мин, а затем добавили во все лунки по 100 мкл останавливающего раствора. Значение оптической плотности определяли измерением на планшетном спектрофотометре (Multiskan FC, Thermo) при длине волны 450 нм. Результаты эксперимента представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты эксперимента по проверке экспрессии гена S белка SARS-CoV-2 в клетках линии HEK293 после добавления разработанных экспрессионных векторов

	Среднее значение оптической плотности при длине волны 450 нм
Ad26-CMV-S-CoV2	1,65 (±0,21)
Ad26- CAG -S-CoV2	1,61 (±0,15)
Ad26- EF1-S-CoV2	1,69 (±0,19)
Ad26- null	0,22 (±0,09)

simAd25-CMV-S-CoV2	1,70 ($\pm 0,20$)
simAd25- CAG -S-CoV2	1,64 ($\pm 0,17$)
simAd25- EF1-S-CoV2	1,65 ($\pm 0,14$)
simAd25- null	0,19 ($\pm 0,08$)
Ad5-CMV-S-CoV2	1,69 ($\pm 0,15$)
Ad5- CAG -S-CoV2	1,68 ($\pm 0,17$)
Ad5- EF1-S-CoV2	1,64 ($\pm 0,15$)
Ad5- null	0,15 ($\pm 0,04$)
фосфатно-солевой буфер.	0,17 ($\pm 0,08$)

Среднее значение оптической плотности при длине волны 450 нм.

Как видно из полученных данных, во всех клетках, трансдуцированных разработанными экспрессионными векторами, наблюдалась экспрессия целевого S белка SARS-CoV-2.

Пример 5. Определение эффективности иммунизации животных разработанными экспрессионными векторами.

Одной из основных характеристик эффективности иммунизации является титр антител. В примере представлены данные, касающиеся изменения титра антител против гликопротеина SARS-CoV-2 через 21 день после иммунизации.

В эксперименте использовались млекопитающие - мыши линии BALB/c, самки 18 г. Все животные были разделены на 13 групп по 5 животных, которым внутримышечно вводили разработанный экспрессионный вектор в дозе 10^8 вирусных частиц/100 мкл. Таким образом были получены следующие группы животных:

- 14) Ad26-CMV-S-CoV2;
- 15) Ad26-CAG-S-CoV2;
- 16) Ad26-EF1-S-CoV2;
- 17) Ad26-null;
- 18) simAd25-CMV-S-CoV2;
- 19) simAd25-CAG-S-CoV2;
- 20) simAd25-EF1-S-CoV2;
- 21) simAd25-null;
- 22) Ad5-CMV-S-CoV2;
- 23) Ad5-CAG-S-CoV2;
- 24) Ad5-EF1-S-CoV2;
- 25) Ad5-null;
- 26) фосфатно-солевой буфер.

Через три недели у животных отбирали кровь из хвостовой вены и выделяли сыворотку крови. Титр антител определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) по следующему протоколу.

Белок (S) адсорбировали на лунках 96-луночного планшета для ИФА в течение 16 ч при температуре 4°C.

Далее для избавления от неспецифического связывания осуществлялась "забивка" планшета 5% молоком, растворенном в TPBS в объеме 100 мкл на лунку. Инкубировали на шейкере при температуре 37°C на протяжении 1 ч.

Методом 2-кратных разведений разводили образцы сыворотки иммунизированных мышей. Всего было приготовлено 12 разведений каждого образца.

Добавляли по 50 мкл каждого разведенного образца сыворотки в лунки планшета.

Далее проводили инкубацию в течение 1 ч при 37°C.

После инкубации проводилась трехкратная промывка лунок фосфатным буфером.

Затем добавляли вторичные антитела против иммуноглобулинов мыши, конъюгированные с пероксидазой хрена.

Далее проводили инкубацию в течение 1 ч при 37°C.

После инкубации проводилась трехкратная промывка лунок фосфатным буфером.

Затем добавляли раствор тетраметилбензидина (ТМБ), который является субстратом пероксидазы хрена и в результате реакции превращается в окрашенное соединение. Реакцию останавливали через 15 мин добавлением серной кислоты. Далее с помощью спектрофотометра измеряли оптическую плотность раствора (OD) в каждой лунке при длине волны 450 нм.

Титр антител определяли как последнее разведение, в котором оптическая плотность раствора была

достоверно выше, чем в группе отрицательного контроля. Полученные результаты (среднее геометрическое значение) представлены в табл. 2.

Таблица 2
Титр антител к белку S в сыворотке крови мышей
(среднее геометрическое значение титра антител)

№	Название группы животных	Титр антител
1	Ad26-CMV-S-CoV2	14703
2	Ad26- CAG -S-CoV2	12800
3	Ad26- EF1-S-CoV2	16890
4	Ad26- null	0
5	simAd25-CMV-S-CoV2	12800
6	simAd25- CAG -S-CoV2	10159
7	simAd25- EF1-S-CoV2	12800
8	simAd25- null	0
9	Ad5-CMV-S-CoV2	11143
10	Ad5- CAG -S-CoV2	16127
11	Ad5- EF1-S-CoV2	12800
12	Ad5- null	0
13	фосфатно-солевой буфер.	0

Как видно из представленных данных, все разработанные экспрессионные векторы индуцируют устойчивый иммунный ответ к гликопротеину SARS-CoV-2, а также наличие биологически эффективного протективного титра антител к гликопротеину SARS-CoV-2. Таким образом, они могут применяться для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2.

Таким образом, поставленная техническая задача, а именно индукция устойчивого иммунного ответа к гликопротеину SARS-CoV-2, а также наличие биологически эффективного протективного титра антител к гликопротеину SARS-CoV-2, достигнута, что подтверждается приведенными примерами.

Промышленная применимость

Все приведенные примеры подтверждают эффективность экспрессионных векторов, возможность их применения для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 и промышленную применимость.

Перечень последовательностей

<110> федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<120> Экспрессионный вектор для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV (варианты).

<160> 4

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 4711

<212> DNA

<213> ArtificialSequence

<220>

<223> Разработанная экспрессионная кассета, содержащая CMV-промотор, оптимизированную последовательность S белка SARS-CoV-2 и сигнал полиаденилирования

<400> 1

```
atagtaatca attacggggt cattagttca tagcccatat atggagttcc gcgttacata 60
acttacggta aatggccgc ctggctgacc gcccaacgac cccgcccatt tgacgtcaat 120
aatgacgtat gtcccatag taacgccaat agggacttfc cattgacgtc aatgggtgga 180
gtatttacgg taaactgccc acttgccagt acatcaagtg tatcatatgc caagtaagcc 240
ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgccctggcat tatgcccagt acatgacctt 300
atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattatgc atcgtatta ccatggtgat 360
gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 420
tctccacccc attgacgtca atgggaggtt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc 480
aaaatgtcgt aacaactccg ccccatgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga 540
ggtctatata agcagagctg gtttagtgaa cgtcagatc cgctagagat ctggtaccgt 600
cgacgcggcc gctcgagcct aagcttgga ccatgtttgt gttccttggt ttattgccac 660
```

tagtctctag tcagtgtgtg aacctgacca caagaaccca gctgcctcca gcctacacca 720
 acagctttac cagaggcgtg tactaccccg acaaggtgtt cagatccagc gtgctgact 780
 ctacccaggga cctgttctcg ccttttcca gcaacgtgac ctggttccac gccatccacg 840
 tgtccggcac caatggcacc aagagattcg acaaccccggt gctgcccttc aacgacgggg 900
 tgtactttgc cagcaccgag aagtccaaca tcatcagagg ctggatcttc ggcaccacac 960
 tggacagcaa gaccacagagc ctgctgatcg tgaacaacgc caccaacgtg gtcacaaag 1020
 tgtgcgagtt ccagttctgc aacgaccct tcttggcgct ctactcac aagaacaaca 1080
 agagctggat ggaaagcgag ttccgggtgt acagcagcgc caacaactgc acctcgagt 1140
 acgtgtccca gccttctcg atggacctgg aaggcaagca gggcaacttc aagaacctgc 1200
 gcgagttcgt gttcaagaac atcgacggct acticaagat ctacagcaag cacacccta 1260
 tcaacctcgt gcgggatctg cctcagggtct tcttgcctct ggaacccctg gtggatctgc 1320
 ccatcgcatc caacatcacc cggtttcaga cactgtctggc cctgcacaga agctacctga 1380
 cacctggcga tagcagcagc ggatggacag ctgtgtccgc cgcttactat gtgggtacc 1440
 tgcagcctag aaccttctcg ctgaagtaca acgagaacgc caccatcacc gacgcccgtgg 1500
 attgtcgtct ggatcctctg agcgagacaa agtgcaccct gaagtcttc accgtggaaa 1560
 agggcatcta ccagaccagc aacttccggg tgcagccac cgaatccatc gtgggttcc 1620
 ccaatatcac caatctgtgc ccttccggcg aggtgttcaa tgccaccaga ttcgcctctg 1680
 tgtacgcctg gaaccggaag cggatcagca attgctggc cgactactcc gtgctgtaca 1740
 tcaacctcgt cltcagcacc ttaagtgtct acggcgtgtc ccctaccaag ctgaacgacc 1800
 tgtgtctcac aaactgttac gccgacagct tctgtatccg gggagatgaa gtgcggcaga 1860
 ttgcccctgg acagacagc aagatcccg actacaacta caagctccc gacgactca 1920
 ccggctgtgt gattgcctgg aacagcaaca acctggactc caaagtccg gccaactaca 1980
 attacatct cgggctgttc cggaagtcca atctgaagcc ctgcgagcg gacatctcca 2040
 ccgagatcta tcaggccggc agcaccctt gtaacggcgt ggaaggcttc aactgtact 2100
 tccacttcca gtctacggc tttagccca caaatggcgt gggctatcag ccctacagag 2160
 tgggtgtgct gagcttcgaa ctgtgcatg cccctgccac agtgtgcggc cctaagaaaa 2220
 gcaccaatct cgtgaagaac aaatgcgtga acttcaact caacggcctg accggcaccg 2280
 gcgtgtgac agagagcaac aagaagtcc tgccattcca gcagtttggc cgggatattg 2340
 ccgataccac agacgccga cgagatcccc agacactgga aatcctggac atcaccctt 2400
 gcagcttcgg cggagtgtct gtgatcacc ctggcaccaa caccagcaat caggtggcag 2460
 tgtgttaca ggacgtgaac tttaccgaag tgcccgtggc cattcacgcc gatcagctga 2520
 caactacatg cggggtgtac tccaccgca gcaatgtgtt tcagaccaga gccggtgtc 2580
 tgatcggagc cgagcacgtg aacaatagct acgagtgcga catcccatc ggcgttgca 2640
 tctgtgccag ctaccagaca cagacaaca gccccagacg ggccagatct gtggccagcc 2700
 agagcatcat tgcctacaca atgtctctgg gcgccagaa cagcgtggcc tactccaaca 2760
 actctatctg tatcccacc aacttacca tcagcgtgac cacagagatc ctgctgtgt 2820
 ccatgaccaa gaccagcgtg gactgcacca tgtacatctg cggcgattcc accgagtgt 2880
 ccaactgtct cgtgcagtac ggcagcttct gcacccagct gaatagagcc ctgacaggga 2940
 tggccgtgga acaggacaag aacacccaag aggtgttcgc ccaagtgaag cagatctaca 3000
 agacccctcc tatcaaggac ttcgccggtct tcaatticag ccagattctg cccgatccta 3060
 gcaagcccgag caagcggagc ttcatcgagg acctgtgtt caacaaagt acactggccg 3120
 acgcccgtct catcaagcag tatggcgatt gtctggcgga cattgccgc agggatctga 3180
 ttgtgcacca gaagttaac ggaactgacag tgcctccacc actgctgacc gatgagatga 3240
 tgcgccagta cacatctgcc ctgctggccg gcacaatcac aagcggctgg acatttgag 3300
 ctggcgccgc tctcagatc ccttttcta tgcagatggc ctaccggttc aacggcatcg 3360
 gagtgcacca gaatgtgtg tacgagaacc agaagctgat gcaccaaccag ttaacagcg 3420
 ccatcggcaa gatccaggac agcctgagca gcacagcaag gcacctggga aagctgcagg 3480
 acgtgttcaa ccagaatgcc caggcactga acacctggt caagcagctg tctccaact 3540
 tcggcgccat cagctctgtg ctgaacgaca tctgagcag actggacaag gtggaagccg 3600
 aggtgcagat cgacagactg atcaccggaa ggctgcagtc cctgcagacc tacgttacc 3660
 agcagctgat cagagccgc gagattagag cctctgcaa tctggccgc accaagatgt 3720
 ctgagtgtgt gctgggccag agcaagagag tggactttg cggcaagggc taccacctga 3780

tgagctccc tcagctgcc cctcacggcg tgggtttct gcacgtgaca tacgtgccc 3840
 ctcaagagaa gaatttcacc accgctccag ccatctgcca cgacggcaaa gccacttc 3900
 ctgagaaagg cgtgtcgtg tccaacggca ccaattggtt cgtgaccag cggaacttct 3960
 acgagcccca gatcatcacc accgacaaca ccttcgtgtc tggcaactgc gacgtcgtga 4020
 tcggcattgt gaacaatacc gtgtacgacc ctctgcagcc cgagctggac agcttcaaag 4080
 aggaactgga taagtacttt aagaaccaca caagcccccga cgtggacctg ggcgacatca 4140
 gcggaatcaa tgcacgcgtc gtgaacatcc agaaagagat cgaccggctg aacgaggtgg 4200
 ccaagaatct gaacgagagc ctgatcgacc tgcaagaact ggggaagtac gagcagtaca 4260
 tcaagtggcc ctggtacatc tggctgggct ttatgcgagg actgattgcc atcgtgatgg 4320
 tcacaatcat gctgtgttgc atgaccagct gctgtagctg cctgaaggcg tgtgtagct 4380
 gtggcagctg ctgcaagttc gacgaggacg attctgagcc cgtgctcaaa ggagtcaaat 4440
 tacattacac ataagatac cgatccaccg gatctagata actgatcata atcagccata 4500
 ccacattgt agaggtttta ctgtcttaa aaaactccc acactcccc ctgaacctga 4560
 aacataaat gaatgcaatt gttgtgtta actgtttat tgcagcttat aatggttaca 4620
 aataaagcaa tagcatcaca aatttcaca ataaagcatt ttttactg cattctagt 4680
 gtggtttgtc caaactcatc aatgtactt a 4711
 <210> 2
 <211> 5984
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Разработанная экспрессионная кассета, содержащая CAG-промотор,
 оптимизированную последовательность S белка SARS-CoV-2 и сигнал полиаденилирования
 <400> 2
 gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60
 catatatgga gttcccggtt acataactta cgttaaatgg ccgccttggc tgaccgcccc 120
 acgacccccc ccattgacg tcaataatga cgtatgttc catagtaac ccaataggga 180
 cttccattg acgtcaatgg gtgagtagt tacggttaac tgcccacttg gcagtacatc 240
 aagtgtatca tatgccaagt acgccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgct 300
 ggcattatgc ccagtacatg accttatggg acttctctac ttggcagtag atctacgat 360
 tagtcatcgc tattaccatg gtcgaggtga gccccacgtt ctgttact ctccccatc 420
 cccccctcc caccaccaat ttgtattta ttatttttt aattattttg tgcagcgatg 480
 gggggggggg ggggggggccc gcgccaggcg gggcgggggcg gggcgagggg cggggcgggg 540
 cgaggcgag aggtgcggcg gcagccaatc agagcgggcg gctccgaaag ttcccttta 600
 tggcgaggcg gcggcgggcg cgccctata aaaagcgaag cgcgcggcg gcgggagtcg 660
 ctgcgcgtg ccttcgcccc gtgccccgct ccgcgcgcgc ctgcgcgcgc ccgccccggc 720
 tctgactgac cgcgttactc ccacaggtga gcggcgggga cgcccttct cctccgggct 780
 gtaattagcg ctgtgtttaa tgacgcttg ttcttttct gtgctgcgt gaaagccttg 840
 aggggctccc ggaggccctt ttgtcggggg gtagcggctc ggggggtgcg tgcgtgtgtg 900
 tgtcgtggg gagcgcccg tgccgctccg cgtgcccgg cggtgtgtgag cgtgcgggc 960
 gcggcgcggg gctttgtgc ctccgcagtg tgcgcgaggg gagcgcgccc gggggcggtg 1020
 ccccgcggtg cggggggggct gcgaggggaa caaaggctgc gtgcgggggtg tgtcgtggg 1080
 gggtagagcg ggggtgtggg cgcgtcggtc gggctgcaac cccccctgca cccccctcc 1140
 cgagttgctg agcacggccc ggcttcgggt gcggggctcc gtacggggcg tggcggggg 1200
 ctgccgtgc cggcgggggg gtggcgggcg gtgggggtgc cggcgggggc gggggcgct 1260
 cggggcgggg agggctcggg gagggggcg gcggccccc gagcgccgg cggtgtcga 1320
 ggcgcggcga gccgcagcca ttgccttta tgtaactgt gcgagagggc gcagggaact 1380
 cctttgcc aaatctgtgc ggagccgaaa tctgggaggc gccgccgac ccccttagc 1440
 gggcggggg cgaagcggtg cggcgccggc aggaaggaaa tggcgggga gggccttct 1500
 gcgtgccgc gccgcgtcc ctttccct ctccagctc ggggtgttc gcgggggggac 1560
 ggcgtcctc ggggggacgg ggcagggcg gggtcggtt ctgctgtgt accggcggt 1620
 ctgaaagct tegtaccatg ttgtgttc ttgtgttatt gcactagtc tctagtact 1680

gtgtgaacct gaccacaaga acccagctgc ctccagccta caccaacagc ttaccagag 1740
 ggtgttacta ccccgacaag gtgttcagat ccagcgtgct gcactctacc caggacctgt 1800
 tcttgccttt ctcagcaac gtgacctggt tcacgccat ccagtgctcc ggcaccaatg 1860
 gcaccaagag attcgacaac cccgtgctgc ccttcaacga cgggggtgtac ttgccagca 1920
 ccgagaagtc caacatcatc agaggctgga tcttcggcac cacactggag agcaagaccc 1980
 agagctgctt gatcgtgaac aacgccacca acgtgggtcat caaagtgtgc gagttccagt 2040
 tctgaacga ccccttctgt ggcgtctact atcacaaga caacaagagc tggatggaaa 2100
 gcgagttccg ggtgtacagc agcgccaaca actgcacctt cgagtacgtg tccagcctt 2160
 tctgtatgga cctggaaggc aagcagggca acttcaagaa cctgcgcgag ttgtgttca 2220
 agaactcga cggctacttc aagatctaca gcaagcacac cctatcaac ctctgctggg 2280
 atctgcctca gggcttctct gctctggaac cctgggtgga tctcccatc ggcataca 2340
 tcaccgggtt tcagacactg ctggccctgc acagaagct cctgacacct ggcgatagca 2400
 gcagcggatg gacagctggt gccgccgctt actatgtggg ctacctgcag cctagaacct 2460
 tctgtctgaa gtacaacgag aacggcacca tcaccgagc cgtggattgt gctctggatc 2520
 ctctgaacga gacaaagtgc accctgaagt ccttcacctt ggaaaaaggc atctaccaga 2580
 ccagcaactt ccgggtgtag cccaccgaat ccatctgtcg gttcccaat atccaatc 2640
 tgtgccctt cggcgagggt ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac gcttgaacc 2700
 ggaagcggat cagcaattgc gtggccgact atccctgtct gtacaactcc gccagttca 2760
 gcacctcaa gtgtacggc gtgtcccta caaagctgaa cgacctgtc ttacaaacg 2820
 tgtactcga cagcttctgt atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc cctgcagaga 2880
 caggcaagat cggcgactac aactacaagc tggccgacga cttaccggc tgtgtgatg 2940
 cctggaacga caacaactg gactccaag tcggcgga ca ctacaattac ctgtaccggc 3000
 tgttccgaa gtccaactg aagcccttcg agcgggacat ctcaccgag atctatcagg 3060
 ccggcagcac cccctgtaac ggcgtggaag gcttcaact ctacttcca ctgcagtct 3120
 acggcttca gccacaaat ggcgtgggct atcagcccta cagagtgtgt gtgtgtgct 3180
 tcgaactgct gcatgcccct gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc aatctctga 3240
 agaacaaatg cgtgaacttc aactcaacg gctgaccgg caccggcgtg ctgacagaga 3300
 gcaacaagaa gttctgtcca ttccagcagt ttggccggga taittccgat accacagacg 3360
 ccgtacgaga tcccagaca ctggaatcc tggacatcac ccttgcagc ttggcggag 3420
 tgtctgtgat caccctggc accaacacca gcaatcaggt ggcaagtgtg taccaggagc 3480
 tgaactgtac cgaagtgcct gtggccattc acgccgatca gctgacctt acatggcggg 3540
 tgtactccac cggcagcaat gtgtttcaga ccagagccgg ctgtctgac ggagccgagc 3600
 acgtgaacaa tagctacgag tgcgacatcc ccatcggcgc tggcatctgt gccagctacc 3660
 agacacagac aaacagcccc agacgggcca gatctgtggc cagccagagc atcattgcct 3720
 acacaatgct tctgggcgcc gagaacagcg tggcctact caacaactct atcgctatcc 3780
 ccaccaactt caccatcagc gtgaccacag agatctgtcc tgtgtccatg accaagacca 3840
 gctgtgactg caccatgtac atctgcggcg attccaccga gtgtccaac ctgtctgtc 3900
 agtacggcag cttctgcacc cagctgaata gagccctgac agggatcgcc gtggaacagg 3960
 acaagaacac ccaagagggt ttgcccgaag tgaagcagat ctacaagacc cctcctatca 4020
 aggacttcgg ggccttcaat ttacgccaga ttctgcccga tctagcaag ccagcaagc 4080
 ggagcttcat caggagactg ctgttcaaca aagtacact ggccgacgcc ggccttcatca 4140
 agcagtatgg cgattgtctg ggcgacattg ccgccaggga tctgatttgc gccagaagt 4200
 ttaacggact gacagtgtct ccaccactgc tgaccgatga gatgatgcc cagtacacat 4260
 ctgccctgct ggccggcaca atcaaacgc gctggacatt tggagctggc gcgctctgc 4320
 agatccccct tgctatgcag atggcctacc ggttcaacgg catcggagt acccagaatg 4380
 tctgtatgca gaaccagaag ctgatcgcca accagttcaa cagcgccatc ggcaagatcc 4440
 agggacacct gagcagcaca gcaagcgccc tgggaaagct cgaggacgtg gtcaaccaga 4500
 atgcccaggc actgaacacc ctgtcaagc agctgtcttc caacttggc gccatcagct 4560
 ctgtgtgtaa cgacatcctg agcagactgg acaaggtgga agccgaggtg cagatcgaca 4620
 gactgatcac cgggaaggctg cagtccctgc agacctacgt taccagcag ctgatcagag 4680
 ccgccgagat tagagcctct gccaatctgg ccgccacca gatgtctgag tgtgtctgg 4740
 ccagagagca gagatggac ttgtcgga agggttacca cctgatgagc ttccctcagt 4800

ctgccctca cggcgtggtg ttctgcacg tgacatacgt gcccgctcaa gagaagaatt 4860
 tcaccaccgc tccagccatc tgccacgacg gcaaagccca ctttctaga gaaggcgtgt 4920
 tcgtgtccaa cggcaccat tggttcgtga cccagcggaa cttctacgag cccagatca 4980
 tcaccaccga caacaccttc gtgtctggca actgcgacgt cgtgatcggc attgtgaaca 5040
 ataccgtgta cgaccctctg cagcccgagc tggacagctt caaagaggaa ctggataagt 5100
 actttaaga ccacacaagc cccgacgtgg acctggcgga catcagcgga atcaatgcca 5160
 gcgtctgaa catccagaaa gagatcgacc ggctgaacga ggtggccaag aatctgaacg 5220
 agagcctgat cgacctgcaa gaactgggga agtacgagca gtacatcaag tggccctggt 5280
 acatctggct gggctttatc gccggactga ttgccatcgt gatggtcaca atcatgctgt 5340
 gttgatgac cagctgctgt agctgcctga agggctgttg tagctgtggc agctgtgca 5400
 agttcgacga ggacgattct gagcccgctc tcaaggagt caaattacat tacacataat 5460
 tcactctca ggtgcaggct gcctatcaga agtggtggc tgggtggcc aatgccctgg 5520
 ctacacaaata cactgagat cttttccct ctgcaaaaa ttatggggac atcatgaagc 5580
 cccttgaga tctgactct ggctaataa ggaatttat ttcatgca atagtgtgt 5640
 ggaattttt gtgtctccta ctcggaagga catatgggag ggcaaatcat taaacatc 5700
 agaatagta ttgtgttag agtttgga caatgccc tatgtggct gccatgaaca 5760
 aaggttgct ataaagagt catcagtata tgaacagcc ccctgctgc catccttat 5820
 tccatagaa agccttgact tgaggttaga tttttata tttgtttg tttttttt 5880
 tcttaacat ccataaatt ttcttacct gttttactag ccagatttt cctcctcc 5940
 tgactactcc cagtcatagc tgcctctt ctctatgga gatc 5984
 <210> 3
 <211> 5314
 <212> DNA
 <213> ArtificialSequence
 <220>
 <223> Разработанная экспрессионная кассета, содержащая EF1-промотор,
 оптимизированную последовательность S белка SARS-CoV-2 и сигнал полиаденилирования
 <400> 3
 ggtgaggctccgggtcccggtcagtgggcagagcgcatcgcacagtcgccgagaagt 60
 tggggggaggggtcggcaattgaaccgggtgcctagagaagggtggcggggtaactggg 120
 aaagtgtatgtgtactggctccgctttttcccgagggtgggggagaaccgtatataa 180
 gtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacgggttgcgcgagaacacaggtaa 240
 gtgccgtgtgtgttcccgccggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgcctt 300
 gaattactccacctggctgcagtagctgattcttgatcccgagcttcgggttggaagtg 360
 ggtgggagagttcggagccttgcgttaaggagcccttcgcctcgtgcttgagttgagg 420
 cctggcctggcgctggggccgccgcgtgcgaatctggtggcaccttcgcgcctgtctcg 480
 ctgcttcgataagtctctagccattaaaaattttgatgacctgctgcgacgcttttt 540
 tctggcaagatagctctgtaaatcgggccaagatctgcacactggtatttcggttttg 600
 gggccgcggcgcgacggggcccggtgcgtccagcgacatgttcggcgaggcggggcc 660
 tgcgagcgcgccaccgagaatcgagcgggggtagtctcaagctggccgctgctctgg 720
 tgcctggcctcgccgccgtgtatcggcccgccctggcgccaaggctggccggctcg 780
 caccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttccggccctgctgcagggagctcaaat 840
 ggaggacggcgctcgggagagcggcggggtgagtcacccacacaaaggaaaagggcct 900
 ttccgtctcagccgtcgttcatgtgactccacggagtagcggcgccgtcaggcacc 960
 tcgattagtctcgagcttttgagtagctgtctttagggttgggggaggggtttatg 1020
 cgatggagtttccccacactgagtggtgggagactgaagttaggccagcttggcactga 1080
 tgtaatctccttggaatttgcccttttgagtttgagcttgggttcattctcaagcctc 1140
 agacagtgttcaaaagttttttctccatttcaggtgtcgtgaggaattagcttggtac 1200
 taatcagactcacaagcttggtaccatgtttgtgtcctgtgtattgccactagtctc 1260
 tagtcagtgtgtaacctgaccacaagaaccagctgctccagcctacaccaacagctt 1320
 taccagagcggtgtactacccgacaagggtgttcagatccagcgtgctgactctacca 1380
 ggacctgttctgcttctcagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgtccgg 1440

caccaatggcaccaagagattcgacaaccccgctgctccctcaacgacgggtgtactt 1500
 tgccagcaccgagaagtcacaatcatcagaggctggatcttcgaccacactggacag 1560
 caagaccagagcctgctgatcgtgaacaacgcccaacgtggtcatcaagtgctga 1620
 gtccagttctgaacgaccccttctggcgcttactatcacaagaacaagaagctg 1680
 gatggaagcgagttccgggtgtacagcagcgccaacactgcaccttcgagtacgtgc 1740
 ccagccttctgatggacctggaaggcaagcagggcaacttcaagaacctgcgcgagt 1800
 cgtgttcaagaatcgacgggtacttcaagatctacagcaagcacaccctatcaacct 1860
 cgtcgggatctgcctcagggcttctctgctctggaacccctggtggtatgcccacgg 1920
 catcaatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagctacctgacacctgg 1980
 cgatagcagcagcggtgacagctggtgcccgcttactatgtgggtacctcgaccc 2040
 tagaaccttctgctgaagtacaacgagaacggcaccatcaccgacgcgtgattgtgc 2100
 tctggatctctgagcgagacaaagtgcacctgaagtccctcaccgtggaaaaggcat 2160
 ctaccagaccgcaactccgggtgcagcccaccgaatccatcgtgcgggttcccaatat 2220
 caccaatctgtgccccttcgcgaggtgttcaatgccaccagattcgctctgtgtacgc 2280
 ctggaaccggaagcggtacagcaattgctggccgactactcgtgctgtacaactcgc 2340
 cagctcagcaccttcaagtctacggcgtgtccccaccagctgaacgacctgtgctt 2400
 cacaacgtgtacgccgacagcttctgtatcggggagatgaagtgcggcagattgccc 2460
 tggacagacagcgaagatcgccgactacaactacaagctccccgacacttcaccggctg 2520
 tgtgattgctggaacgacaacacctggaactcaagtcggcgcaactacaattacct 2580
 gtaccggctgttccggaagtccaatctgaagcccttcgagcgggacatctccaccgagat 2640
 ctatcagccggcagcaccccttgaacggcgtggaaggcttcaactctacttccact 2700
 gcagctccatcggttccagcccacaatggcgtgggtctacgcctacagagtggtgtg 2760
 gctgagcttgaactgctgcatgcccctgccacagtgtgcggccctaaagaaagcacaa 2820
 tctgtgaagaacaatgctgaacttcaacttcaacggcctgaccggcaccggcgtgct 2880
 gacagagagacaacaagaagttcttccattccagcagtttggccgggatttgcgatac 2940
 cacagacgccgtacgagatccccagacactggaatcctggacatcaccccttcgactt 3000
 cggcgaggtgtctgtgatccccctggcacaacaccagaatcaggtggcagtgctgta 3060
 ccaggacgtgaaactgtaccgaagtcccgtggccattcacgccgatcagctgacacctac 3120
 atggcgggtgtactccaccggcagcaatgtttcagaccagagccgctgtctgatcgg 3180
 agccgagcagctgaacaatagctacgagtgacatccccatcggcgtgcatctgtgc 3240
 cagctaccagacagacaacacgcccagacggccagatctgtggccagccagagcat 3300
 cattgtctacacaatgtcttggcgcccagaaacagcgtggcctactccaacaacttat 3360
 cgtatcccccaacttaccatcagcgtgaccacagagatctgctgtgtccatgac 3420
 caagaccagcgtggactgcacatgtacatctgcggcgattccaccgagtgctccaact 3480
 gctgctgcagtacggcagcttctgcaccagctgaatagagccctgacagggtatcgccgt 3540
 ggaaccaggacaagaacaccaagaggtgttcgcccaagtgaagcagatctacaagacccc 3600
 tctatcaaggacttgcggcgttcaattcagccagattctcccgatcctagcaagcc 3660
 cagcaagcggagcttcatcgaggacctgctgttcaacaaagtacactggccgacgccgg 3720
 ctatcaagcagtatggcgattgtctggcgacattgccgcagggtatgtattgcgc 3780
 ccagaagtttaacggactgacagtgctgccaccactgctgaccgatgagatgatgccca 3840
 gtacacatctgcctgctggccgcacaatcacaagcggtggacatttggagctggcgc 3900
 cgctctgagatcccccttctatgcagatggcctaccggttcaacggcatcggtgagac 3960
 ccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaacagtcaacagcgccatcgg 4020
 caagatccaggacagcctgagcagcacagcaagcgccctgggaagctgcagagctggt 4080
 caaccagaatgccaggcactgaacccctgtcaagcagctgtctccaacttcggcgc 4140
 catcagctctgtgtgaacgacatcctgagcagactggacaaggtggaagccgaggtgca 4200
 gatcagagactgatcaccggaaggctgcagtcctgcagacctacgttaccagcagct 4260
 gatcagagccgccgagattagacctctgccaatctggccgccaccaagatgtctgagtg 4320
 tgtgctgggccagagcaagagatggacttttgcggcaaggctaccacctgatgagctt 4380
 cctcagctgtgcccctcagggcgtgtgttctgcacgtgacatactgcccgtcacaaga 4440
 gaagaatttcaccaccgctccagccatctgcccagcgcaagcccactttctagaga 4500
 aggcgtgtctgttccaacggcacccattggtctgaccagcggaacttctacgacc 4560

ccagatcatcaccaccgacaacacctctgtgtctggcaactgcgacgtcgtgatcgccat 4620
 tgtgaacaataccgtgtacgacctctgcagcccagctggacagcttcaagagggaact 4680
 ggataagtactttaagaaccacacaagccccgacgtggacctggcgacatcagcggaat 4740
 caatgccagcgtcgtgaacatccagaagagatcgaccggctgaacgaggtggccaaga 4800
 tctgaacgagagcctgatcgacctgcaagaactggggaagtacgagcagtagatcaagt 4860
 gccctggtagatctggtgggtttatcgccggactgattgccatcgtgatggtcacaat 4920
 catgtgtgttcacatgaccagctcgtgtagctgcctgaaggcgtgtgtagctgtggcag 4980
 ctgtctcaagttcgacgaggacgattctgagccccgtgctcaaggagtcacaattacatta 5040
 cacataagatctagagtcggggcgccggccgctcgtgatcagcctcgaatgtgccttc 5100
 tagttgccagccatctgtgtttgccccctccccgtgccttccttgaccctggaagggtgc 5160
 cactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtg 5220
 tcattctattctgggggtgggtggcgaggacagcaagggggaggttgggaagacaa 5280
 tagcagcgcac gctggggatc cgagtgtcga taag 5314
 <210> 4
 <211> 4678
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Разработанная экспрессионная кассета, содержащая CMV-промотор,
 оптимизированную последовательность S белка SARS-CoV-2 и сигнал полиаденилирования
 <400> 4
 atagtaatca attacggggc cattagtcca tagcccatat atggagttcc gcgttacata 60
 acttacggtta aatggccccc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 120
 aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggacttcc cattgacgtc aatgggtgga 180
 gtatttcagg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc 240
 cctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgccttgcat tatgccagt acatgacct 300
 atgggacttt cctacttggc agtatcatc cgtattagtc atcgtctatta ccatgtgtat 360
 gcgggttttg cagtacatca atggcgctgg atagcggttt gactcacggg gattccaag 420
 tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc 480
 aaaatgtcgt aacaactccg cccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacgggtggga 540
 ggtctatata agcagagctg gtttagtgaa ccgtcagatc cgctagagat ctgtaccat 600
 gttgtgttc cttgtgtat tgccactagt ctctagttag tgtgtgaacc tgaccacaag 660
 aaccagctg cctccagcct acaccaacag ctttaccaga ggcgtgtact accccgacaa 720
 ggtgttcaga tccagcgtgc tgcactctac ccaggacctg ttctgccc ttctcagcaa 780
 cgtgacctgg ttccacgcca tccacgtgtc cggcaccaat ggcaccaaga gattcgacaa 840
 ccccgctgctg cccctcaacg acggggtgta cttgccagc accgagaagt ccaacatcat 900
 cagaggctgg atctcggca ccacactgga cagcaagacc cagagcctgc tgatcgtgaa 960
 caacgccacc aacgtgggtc tcaaatgtgt cgagttccag ttctgcaacg acccctct 1020
 ggcgctctac tatcacaaga acaacaagag ctggatggaa agcgagttcc gggtgtacag 1080
 cagcgccaac aactgcacct tcgagtacgt gtcccagcct ttctgtatgg acctggaagg 1140
 caagcagggc aactcaaga acctgcgcga gttcgtgttc aagaacatcg acggctactt 1200
 caagatctac agcaagcaca cccctatcaa cctcgtgctg gatctgcctc agggctcttc 1260
 tgctctgtaa cccctgggtg atctgccccat cggcatcaac atcaccgggt ttacagacct 1320
 gctggccctg cacagaagct acctgacacc tggcgatagc agcagcggat ggacagctgg 1380
 tgccgccgct tactatgtgg gctacctgca gctagaacc ttctgctga agtacaacga 1440
 gaacggcacc atcaccgacg ccgtggattg tgctctggat cctctgagcg agacaaagt 1500
 caccctgaag tccttcaccg tggaaaaggc catctaccag accagcaact tccgggtgca 1560
 gccaccgaa tcctcgtgc ggttcccaa tatcacaat ctgtgccct tcggcgaggt 1620
 gttcaatgcc accagattcg cctctgtgta cgctggaac cggaaagcga tcagcaattg 1680
 cgtggccgac tactccgtgc tgtacaactc gccagcttc agcaccttca agtgctacgg 1740

cgtgtccctt accaagctga acgacctgtg cttcacaac gtgtacgccg acagcttcgt 1800
 gatccgggga gatgaagtgc ggcagattgc ccttgacag acaggcaaga tcgccgacta 1860
 caactacag ctgccgacg acttcaccgg ctgtgtgalt gcttgaaca gcaacaacct 1920
 ggactccaaa gtgcggcgca actacaatta cctgtaccgg ctgttccgga agtccaactt 1980
 gaagcccttc gagcgggaca tctccaccga gatctatcag gccggcgaga cccctttaa 2040
 cggcgtggaa ggcttcaact gctactccc actgcagtc tacggcttc agcccacaaa 2100
 tggcgtgggc tatcagccct acagagtggg ggtgctgagc ttgaactgc tgcattcccc 2160
 tggcagatg tgcggcccta agaaaagcac caatctcgtg aagaacaaat gcgtgaactt 2220
 caacttcaac ggctgacgc gcaccggcgt gctgacagag agcaacaaga agttctgcc 2280
 attccagcag ttggccggg atattgccga taccacagag gccgtacgag atccccagac 2340
 actggaatc ctggacatca ccccttgca cttcggcgga gtgtctgta tcaccttg 2400
 caccaacc agcaatcagg tggcagtgct gtaccaggac gtgaactgta ccgaagtgc 2460
 cgtggccatt cacgccgac agctgacacc tacatggcgg gtgtactcca ccggcagcaa 2520
 tttgtttcag accagagccg gctgtctgat cggagccgag cacgtgaaca atagctaga 2580
 gtgcgacat cccatcgccg ctggcatctg tggcagctac cagacacaga caaacagccc 2640
 cagacgagcc agatctgtgg ccagccagag catcattgcc tacacaatgt ctctggcgcg 2700
 cgagaacagc gtggcctact ccaacaactc tatcgtatc cccaccaact tcaccatcag 2760
 cgtgaccaca gagatctgc ctgtgtccat gaccaagacc agcgtggact gcaccatgta 2820
 catctgccc gattccacc agtgcctcaa cctgctgctg cagtacggca gttctgcac 2880
 ccagctgaat agagccctga cagggatcgc cgtggaacag gacaagaaca cccaagagt 2940
 gttcgcctaa gtgaagcaga tctacaagac cctcctatc aaggacttcg gcggcttcaa 3000
 tttagccag attctgccc atctagcaa gccagcaag cggagcttca tcgaggacct 3060
 gctgttcaa aaagtgcac tggccgacg cggtctcacc aagcagtatg gcgattgtct 3120
 ggccgacatt gccgccagg atctgatttg cgccagaag tttaacggac tgacagtct 3180
 gccaccactg ctgaccgatg agatgatgc ccagtacaca tctgccctgc tggccggcac 3240
 aatcacagc ggctggacat ttggagctgg cgccgctctg cagatccctt ttgctatgca 3300
 gatggcctac cgttcaacg gcatcggagt gaccagaat gtgtgtacg agaaccagaa 3360
 gctgatcgcc aaccagttca acagcgccat cggcaagatc caggacagcc tgagcagcac 3420
 agcaagcgcc ctgggaaagc tgcaggacgt ggtaaccag aatgccagg cactgaacac 3480
 cctgtgtaag cagctgtct ccaacttcg cgccatcagc tctgtgtga acgacatct 3540
 gagcagactg gacaaggtgg aagccgaggt gcagatcagc agactgatca ccggaaggct 3600
 gcagtcctg cagacctacg ttaccagca gctgatcaga gcccgcgaga tttagcctc 3660
 tggcaatctg gccgccacca agatgtctga gtgtgtgctg ggccagagca agagagtga 3720
 cttttggcg aagggtacc acctgatgag ctccctcag tctgccctc acggcgtgtg 3780
 gtttctgac gtgacatacg tgcccgtca agagaagaat ttaccaccg ctccagccat 3840
 ctgccagac gcgaaagccc actttctag agaaggcgtg ttctgtcca acggcaccca 3900
 ttgttctg acccagcga acttctaga gcccagatc atcaccacc acaacacct 3960
 cgtgtctg aactgcgacg tctgatcgg cattgtgaac aataccgtgt acgacctct 4020
 gcagcccgag ctggacagct tcaagagga actggataag tactttaaga accacacaag 4080
 ccccgactg gacctggcg acatcagcgg aatcaatgcc agcgtcgtga acatccaga 4140
 agagatcag cggctgaacg aggtggccaa gaatctgaac gagagcctga tgacctga 4200
 agaactggg aagtacgagc agtatcaaa gtggccctgg tacatctggc tgggctttat 4260
 cgccggactg attgccatg tgatggctac aatcatctg ttgtgatga ccagctgctg 4320
 tagctgctg aaggcgtgt gtagctgtg cagctgctg aagttcgac aggcagatc 4380
 tgagccctg ctcaaaggag tcaattaca ttacacataa gatctcggc ccgtcagat 4440
 ctagataact gatcataat agccataca cattgtaga ggtttactt gctttaaaa 4500
 acctccaca cctcccctg aactgaac ataaaatga tgcaattgtt gttttaact 4560
 tgtttatgc agttataat ggttacaat aaagcaatg catcacaat ttcaataa 4620
 aagcatttt ttactgcat tctagtgtg gttgtccaa actcatcaat gtattta 4678

<210> 5

<211> 33765

<212> DNA

<213>Recombinant human adenovirus serotype 26

<220>

<223> Материнская последовательность рекомбинантного аденовируса человека 26 серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, а ORF6-Ad26 заменена на ORF6-Ad5

<400> 5

catcatcaat aatatacccc acaaaagtaa caaaagtaa tatgcaaatg agcttttgaa 60
 ttttaacggt ttggggcgg agccaacgct gattggacga gaaacggtga tgc aaatgac 120
 gtcacgacgc acggctaacg gtcgccgagg aggcgtggcc tagcccgaa gcaagtcgcg 180
 ggctgatga cgtataaaa agcggacttt agaccggaa acggcggatt ttccgcggc 240
 cagcccgga tatgaggtaa ttctggcgag atgcaagtga aattaggta tttggcgcg 300
 aaaactgaat gaggaagtga aaagcgaata ataccgttc cccagggc ggaatatta 360
 ccgaggcccg agagactttg accgattacg tgggggttc gattcggtg tttttcgc 420
 gaatttcgc gtcgtgtca aagtcgggtg ttatgtcac agatcagctg gtttcctta 480
 agatcattg atgagtttg acaaacaca actagaatgc agtgaataa atgcttatt 540
 tgtgaattt gtagcttat tgccttatt gtaaccatta taagctgcaa taaacaagt 600
 aacagaaca atgcatca ttttatgtt caggttcagg gggaggtgtg ggaggtttt 660
 taaagaagt aaacctcta caaatgtgt atggctgatt atgacagtt atctagatcc 720
 ggtggatcgg atatttatg tgaatgtaa ttgactct itgagcacgg gctcagaatc 780
 gtcctctgc aactgcagc agctgcaca gctacaacg ccttcaggc agtacagca 840
 gctggtcag caacacagca tgattgtac catcacgat gcaatcagtc cggcgataaa 900
 gccagccag atgtaccagg gccactgat gtactgtcg tacttccca gttctgcag 960
 gtcgatcagg ctctgttca gattctggc cactctgtc agccggtcga tctcttctg 1020
 gatgttcag acgctggcat tgaatcgtc gatgtgcc aggtccagtc cggggtgtg 1080
 ttggttcta aagtactat ccagttcctc ttgaagctg tccagctcg gctcagagg 1140
 gtcgtacac gtaattgtca caatgccgat cagcagctc cagttgccag acacgaagt 1200
 gttgtcgtg gtgatgatc ggggctcga gaagtccgc tgggtcacga accaatgggt 1260
 gccgttgac acgaacacgc ctctctagg aaagtgggtc ttccgtctg ggcagatggc 1320
 tggagcggtg gtgaattct tctctgagc gggcagctat gtcacgtgca gaaacaccac 1380
 gccgtgagg gcaactgag ggaagctcat caggtgtag ccttgccgc aaaagtcac 1440
 tctctgtc tggccagca cactctaga catctgtgt ggcgcagat tggcagaggc 1500
 tctaactcg cgggctctga tcagctctg gtaacgtag gctgcaggc actgcagct 1560
 tccggttca agtctgtcga tctgcacct gcctccacc ttgtccagtc tctcaggat 1620
 gtcgtcagc acagagctga tggcgccgaa gttggaggac agctgctga ccagggtgt 1680
 cagtgctgg gcattctgtg taccacgtc ctgcagctt cccaggcgc ttgctgtct 1740
 gctcagcgtg tctggatct tccgatggc gctgtgaac tgggtggca tcagctctg 1800
 gttctgtac agcacattct gggtcactc gatgccgtg aaccgtagg ccatctgat 1860
 agcaagggg atctgcagag cggcgccagc tcaaatgtc cagccgttg tgattgtgc 1920
 ggcagcagg gcagatgtgt actggcgat catctatcg gtcagcagtg gtggcagcac 1980
 tgtcagtcg ttaactct gggcgcaaat cagatccctg gcggcaatgt cggcagaca 2040
 atcgccatac tgcctgatga agccggcgtc ggcagtgct actttgtga acagcagtc 2100
 ctgatgaag ctccgctgc tgggctgtc aggtatgggc agaactgtgc tgaattgaa 2160
 gccgccgaag tcttgatag gagggtgtt gtagatctg ttcacttggg cgaacacct 2220
 ttgggtgtc ttgtctgtt ccacggcgat cctgtcagg gctctattca gctgggtgca 2280
 gaagctgccg tactgcagca gcaggttga gactcgggtg gaatgccgc agatgtacat 2340
 ggtgcagtc acgtgtgtt tggcatgga cacaggcagg atctctgtg tcacgtgat 2400
 ggtgaagtgt gtggggatag ctagagatt gttgagtag gccacgtgt tctggcgcc 2460
 cagagacatt gttaggcaa tgaatctct gctggccaca gatctggccc gctggggct 2520
 gttgtctgt gctgtgtagc tggcacagat gccagcgccg atggggatgt cgcactcga 2580
 gctattgttc acgtgtcgg ctccgatcag acagccggct ctggtctgaa acacattgt 2640
 gccgttggg tacaccgcc atgtaggtgt cagctgatcg gctgaaatgg ccacgggcac 2700
 ttgggtacg ttacgtct ggtacagcac tgcacctga ttgctgtgt tgggtccagg 2760
 ggtgatcaca gacactccg cgaagctgca aggggtgatg tccaggattt ccagtgtctg 2820

gggatctcgt acggcgtctg tggatcggc aatatcccg ccaactgct ggaatggcag 2880
 gaacttctg ttgctctctg tcagcacgcc ggtgccggc aggccttga agttgaagt 2940
 cacgcattg ttctcacga gattgggtct ttcttaggg ccgcacactg tggcaggggc 3000
 atgcagcagt tcgaagcca gccaccacc tctgtagggc ttagagcca cgccattgt 3060
 gggctgaag ccgtaggact gcagtgggaa gtagcagttg aagccttcca cgccgttaca 3120
 aggggtgctg ccggccgtg agatctcgtt ggagatgccc cgtcgaagg gcttcagatt 3180
 ggacttccgg aacagccggt acaggttaatt gtagttgccg ccgactttgg agtccaggtt 3240
 gttgctgttc caggcaatca cacagccggt gaagtcgtcg ggcagcttgt agttgtatg 3300
 ggcgactctg cctgtctgtc caggggcaat ctgccgcact tcatctccc ggcacacaa 3360
 gctgtcggcg tacacgtttg tgaagcacag gtcgttcagc ttgtagggg acacgccga 3420
 gcactgaag gtgctgaagc tggcggagtt gtacagcacg gtagtgcg ccacgaatt 3480
 gctgatcccg ttccgttcc aggcgtacac agaggcgaat ctggtggcat tgaacacct 3540
 gccgaagggg cacagattgg tgatattggg gaaccgcacg atggattcgg tgggtgcac 3600
 ccggaagttg ctggtctggt agatgccctt ttccacgggt aaggacttca ggtgcaact 3660
 tgtctgcctc agaggatcca gagcacaatc cacggcgtcg gtgatgggtc cgttctcgt 3720
 gtacttcagc aggaaggttc taggctgcag gtagccaca tagtaaggcg cggcaccagc 3780
 tgtccatccg ctgctgctat cgcaggtgt caggtagctt ctgtcaggcg ccagcagtt 3840
 ctgaaccggg gtgatgtga tgcgatggg cagatccacc aggggttcca gagcagagaa 3900
 ggcgtaggcg agatcccgca cgaggttgat aggggtgtgc ttgctgaga ttggaagta 3960
 gccgtgatg ttctgaaca cgaactcgcg caggttctg aagttgccct gcttgcctc 4020
 caggttcact aggaagggct gggacacgta ctggaaggcg cagtgttgg cgtgctgta 4080
 caccgggaac tgccttcca tccagctctt gttgttctg ttagataga cccccaggaa 4140
 ggggtcgtg cagaactgga actgcacac ttgatgacc acgttgggtg cgttgttca 4200
 gatcagcagg ctctgggtct tctgtccag ttgtgtccg aagatccagc ctctgatga 4260
 gttggacttc tgggtgctg caaagtacac cccgtcgtt aagggcagca cggggtgtc 4320
 gaatctctg gtgcattgg tccgggacac gtggatggcg tgaaccagg tcactgtct 4380
 gaagaaggc aggaacaggt cctgggtaga gtgcagcacg ctggatctga acactgtc 4440
 ggggtagtac agcctctgg taaagctgtt ggtgtaggct ggaggcagct gggttctgt 4500
 ggtcaggttc acacactgac tagagactag tggcaatac acaaggaaca caaacatgt 4560
 accaagctta ggtcagcg cccgcgtcga cgttaccaga tcttagcgg atctgacgt 4620
 tcaataaac agctctgctt atatagacct cccaccgtac acgctaccg cccatttgc 4680
 tcaatgggc ggagttgta cgacatttg gaaagtccc ttgatttgg tgccaaaaa 4740
 aactccatt gacgtcaatg ggggtgagac ttgaaatcc cgtgagta aaccgtatc 4800
 cagcccatg gatgtactgc caaaaccgca tcacatggt aatagcgat actaatact 4860
 agatgtactg ccaagtagga aagtccata aggtcatgta ctggcataa tggcaggcg 4920
 gccatttacc gtcattgacg tcaatagggg gctacttgg catatgatac acttgatga 4980
 ctgccaagt ggcagttac cgtaaatac ccaccattg acgtcaatg aagtcctca 5040
 ttggcgttac tatgggaaca tacgtcatta ttgacgtcaa tggcgggggg tcttggcg 5100
 gtcagccagg cgggccattt accgttaagt atgtaacgcg gaactccata tatgggctat 5160
 gaactaatga cccgtaatt gattactatt aacagtgtt aaacgtatac ctataaaggc 5220
 ggggtgtcta cgagggtctt ttgcttttc tgcagacatc atgaacggga ctggcggggc 5280
 ctgcgaagg gggcttttta gcccttatt gacaaccgcg ctgccgggat gggccggagt 5340
 tctcagaat gtgatgggat cgacgttggg tggcgccca gtgcttcag caaattcctc 5400
 gacatgacc tacgogacc tggggaactc gtgctcgac agcacggcg cagccggcg 5460
 agccgagcc gccatgacag cgacgagact ggcctcgagc tacatgccca gcagcgtag 5520
 tagccctct gtgccagtt ccatcatcg cgaggagaaa ctgctggccc tctggcccga 5580
 gctggaagcc ctgagccgc agctggccgc cctgaccag caggtgtccg agctccgca 5640
 acagcagcag cagcaaaata aatgattcaa taaacacaga ttctgattca aacagcaag 5700
 catcttatt atttatttt tgcgcgcgg taggcctgg tccactctc ccgatcatg 5760
 agagtgcgtt ggatttttc caggaccgg tagagtgagg attgagtt gaggtacatg 5820
 ggcagagcc cgtcccggtg gtggagtag caccactgca tggcctcgt ctctggggtc 5880
 gtgtgtaga ttagcagtc atagcaggg cgctggcggt ggtgctggat gatgtcctg 5940

aggaggagac tgatggccac ggggagcccc ttggtgtagg tgttgccaaa acggttgagc 6000
 tgggagggat gcatgcgggg gagagatgat tgcagtttgg cctggatctt gaggttggcg 6060
 atgttgccac ccagatcccg ccgggggttc atgttgtagc ggaccaccag aacgggttag 6120
 cccgtgcact tggggaactt gtcatgcaac ttggaaggga atgcgtggaa gaatttgag 6180
 acgcccttgt gccgcgccag gttttccatg cactcatcca tgatgatggc aatgggccc 6240
 tgggctgcgg ctttgccaaa gacgtttctg ggtcagaga catcgttaatt atgctcctgg 6300
 gtgagatcat cataagacat ttaatgaat ttggggcgga ggtgcccaga ttgggggacg 6360
 atgtttccct cgggccccgg ggcgaagtic ccctgcaga tctgcatctc ccaggcttcc 6420
 atctcggagg gggggatcat gtccacctgc ggggcgatga aaaaaacggt ttccggggcg 6480
 ggggtgatga gctgcgagga gagcaggttt ctcaacagct gggacttggc gcaccgggtc 6540
 gggccgtaga tgaccccgat gacgggttgc aggtggtagt tcaaggacat gcagctgccg 6600
 tctcccgga ggaggggggc cactcgttg agcttgtctc tgacttggag gttttccgg 6660
 acgagctcgc cgaggaggcg gtccccgcc agcgagagaa gctcttgac ggaagcaaa 6720
 ttttcaggg gcttgagccc gtcggccatg ggcacttgg cgagggtctg cgaggaggcg 6780
 tccaggcggt ccagagacgc ggtgacgtgc tctacggcat ctgcatccag cacacttctc 6840
 cgttcgggg gttgggacga ctgcgactgt agggcacgag acgatggcg tccagcgcg 6900
 ccagctcat gtcttcag ggtctcagg tccgcgtgag ggtggtctc gtcacggtga 6960
 aggggtgggc cgcgggctgg gcgcttgcaa ggttgcgctt gagactcctc ctgctgctg 7020
 tgaacgggc caggttctg cctgcgcgt cgcgagata gcagttgacc atgagctcgt 7080
 agttgaggg ctgcggcggt tggccctgg cgcgagcgt gccctggaa gagcgccgc 7140
 aggggggaca gaggagggat tgcaggcggt agagcttgg gcgagagaa acggaactcg 7200
 gggcgaagg gtccgctccg cagtggcggc agacgggtct gcactcgact agccaggtga 7260
 gctgggctg ctgggggca aaaaacagtt ttccccgtt cttttgatg cgcttttacc 7320
 ctccgctc catgagctg tgcgcgcgt cggtgacaaa caggctgtct ggtccccgt 7380
 agacggactt gatggcctg tctgcaggg gcgtcccgcg gtcctcctc tagagaaact 7440
 cagaccactc tgagacgaag gcgcgcgtcc acgccaagac aaaggaggcc acgtgcgag 7500
 gtagcggct gtttccacc aggggggtcca cttttccac ggtatgcagg cacatgtccc 7560
 cctctccgc atccaagaag gtgattggct ttaggtgta ggccacgtga cctggggctc 7620
 ccgacggggg ggtataaaag ggggcgggtc tgtctcgtc ctactctc tccgctcgc 7680
 tgcaccagag cgcagctgt tggggtaggt attccctc aagagcgggc atgacctcg 7740
 cactcaggtt gtcagttct agaaacgag aggattgat tggggcctgc cctgccgca 7800
 tctttttag gagacttca tccatctgt cagaaaagac tatitttta ttgtcaagct 7860
 tgggtggcga ggagccatag agggcgttt agagaagctt ggcgatggat ctcatgctc 7920
 gattttgtc acggtcggcg cgctccttg ccgcgatgt gagctggaca tattcgcgcg 7980
 cgacacactt ccattcgggg aagacgggtg tgcgtcgtc gggcacgac ctgacgcgc 8040
 agcccggtt atgcagggtg accaggtcca cgctggtggc cactcgcgc cgaggggct 8100
 cgttggtcca gcagagctg ccgccctgc gcgagcagaa cgggggcagc acatcaagca 8160
 gatgctcgc aggggggtcc gcatcgatg tgaagatgcc cggacagagt tccttgtaaa 8220
 aataatcgt tttgaggat gcatcgtcca agggcatctg ccactcgcgc gcggccagcg 8280
 ctgcctcgt ggggttgagg ggcggacccc aaggcatggg atgcgtgagg gcggaggcgt 8340
 acatgccgca gatgtcatag acatagatgg gctccgagag gatgccgat taggtgggat 8400
 agcagcggcc cccgcggatg cttgcgcgca cgtatcata caactcgtc gagggggcca 8460
 agaaggcggg gccagattg tgcgctggg gctgctcgc gcggaagac atctggcgaa 8520
 agatggcgt cgagttggag gagatggtg gccgttgaa gatgttaaag tgggcgtgag 8580
 gcagggcgac cgagtcgcgg atgaagtgcg ctaggagtc ttgagcttg gcagcagct 8640
 cggcggtgac gaggacgtcc atggcgagc agtccagct ttccggatg atgtcataac 8700
 tcgctctcc ttctctcc cacagctgc ggtgagggc gtattcctc tcatcttcc 8760
 agtactccc gagcgggaat cctgatcgt ccgcacggt agagcccagc atgtagaaat 8820
 ggttcacggc ctttaggga cagcagccct tctccaggg gagggcgtaa gcttgagcgg 8880
 ctttcggag cgaggtgtgc gtcagggcaa aggtgtccct gacctgact ttcaagaact 8940
 ggtactgaa gtccgagtc tcgagccgc cgtgctcca gagctgaaa tcggtgcgt 9000
 tcttcagag ggggttaggc agagcgaag tgacgtcatt gaagagaatc ttccctgcc 9060

gcggcatgaa attgcgggtg atgcggaaag ggcccgggac ggaggctcgg ttgttatga 9120
 cctggcgggc gaggacgac tcgtcaaagc cgttgatgt gtgcccagac atgtagagt 9180
 ccatgaatcg cggcgggcct ttgatgtcg gcagctttt gagtcctcg taggtgaggt 9240
 cctcggggca ttgcaggccg tctgtctga gcccactc ctggagatgt gggttgctt 9300
 gcatgaagga agcccagagc tcgcgggcca tgggggtctg gagctcgtcg cgaagaggc 9360
 ggaactgctg gccacggcc atctttctg ggtgtacgca gtagaaggtg agggggctcc 9420
 gctccagcg atccacggt aaacgcacgg cgagatcgc agcagggcg accagctctg 9480
 gctcccgga gaattcatg accagcatga aggggacgag ctgcttgccg aaggaccca 9540
 tccaggtgta ggtttctaca tcgtaggtga caaagagccg ctccgtgcga gtagagagc 9600
 cgattgggaa gaacttgatt tcctgccacc agttggagca gtggtgtgt atgtgatga 9660
 agtagaaatc ccgcccgcga accgagcact cgtgtgatg ctgtaaaag cgtccgagt 9720
 actcgagtcg tgcacgggc tgtacctat ccacgagata cacagcgcgt ccttgagga 9780
 ggaactcag gagtggcggc cctgctggt ggtttcatg ttcctcgcg tgggactcac 9840
 cctgggctc ctgaggagc gagaggctga cgagccgcg cgggagccag gtccagatct 9900
 cggcgccgag gggcgggaga gcgaagacga gggcgccgag ttgggagctg tccatggtg 9960
 gcgcgagatc caggtccggg gcaggggttc ttgaggtgac ctctagagc ggggtgaggg 10020
 cgtgcttag atgcagatgg tacttgatt ctacgggtga gttggtgct gtgtccacgc 10080
 atgcatgag ccgtgagctg cgcggggcca cgaccgtgcc gcggtgcgct tttagaagc 10140
 gtgtcgcga cgcgtcccc gcggcagcgg cgttccgac ccgcgggca gggcgggcag 10200
 aggcacatcg gctgtgcgt cgggcaggtc ccgtgtctg ccctgagag cgttgccgtg 10260
 cgcgacgac gcggcgttga catctggat ctccgcctc tgcgtgaaga ccacggccc 10320
 cgtgacttg aactgaaag acagttcaac agaataatc tctgctcat tgacggcgc 10380
 ctgacgagg atctcttga cgtgccccg gtttctctg taggcgatc cggacatga 10440
 ctgtgatc tctctctc ggagatgcc gcggcccgc cgtccacgg tggcgcgag 10500
 gtcattggag atgcgacca tgaatgcga gaagcgccc agccgctct cgtccagac 10560
 ggcgcttag accagctcc cgtcggcgtc gcgcgcgcg atgaccact gcgcgaggt 10620
 gagctcacg tccgcgcaa agacggcgta gttgcgagg cgtggaaga gtagttgag 10680
 ggtggtggc atgtctcgg tgacgaaga gtacatgac cagcggcga gggcacttc 10740
 gctgatgct ccgatggct ccagccttc catgacctc tagaagtcca cggcgaagt 10800
 gaaaaactg gcgttgccg ccgagaccgt gagctcgtc tccaggagcc ggtgagttc 10860
 ggcgatggt gcgcgcacct cgcgtcga atccccggg gcctctctc ctctcttc 10920
 itccatgac acctctct ctattcttc ctctggggc ggtgtgtgt gcggggcgc 10980
 acgacgacg cgacgcacc ggagacggtc gacgaagcg tcatcatc ccccgcgcg 11040
 gcgacgatg gtttcggtga cggcgcgacc ccgttcgca ggacgcagc tgaagacgc 11100
 gccgtctac tccggtaat gggcggggtc ccattgggc agcgatagg cgtgacgat 11160
 gcatcttat aattcggtg taggggacgt gagcgctcg agatgaccg gatcgagaa 11220
 tcttcgagg aaagcgtcta gccaatcga gtcgaaggt aagctcaac acgtagcagc 11280
 cctcgggac ctgttagaat tgcggttct gatgatgaa ttgaagtag cgttttgag 11340
 gcggcgatg tggcgagga ggaccaggtc ctgggtcca gcttctgga tgcggagccg 11400
 ctccgcatg cccagcct ggccctgaca ccggtcagg ttctgtagt agtcatgat 11460
 gagctctca atgtatcac tggctgagg gcgagcttcc atcggggtga cccgacgcc 11520
 cctgagcgc tgcacgagc ccaggtcggc gacgacgcg tggcgagga tggcctgtt 11580
 cagcggggt aggggtctc ggaagtcgt catgtcagc aagcgtgat aggcccggt 11640
 gttgatgtg taggtcagt tggccatgag cgaccagtt acggtctga ggcctggtg 11700
 cagcacctc gagtaccta gccgcgagaa ggcgcgcgag tgaagacgt agtcgttga 11760
 ggtgcgacg aggtactgt atccgactag gaagtgcgg gcgggctgg gtagagcgg 11820
 ccagcgtcg tggccggcg gcggggggc caggtctcg agcatgagc ggtgtagcc 11880
 gtagaggtg cgggacatcc aggtgatgcc ggcggcggtg gtgagggcg gcgggaactc 11940
 gcggacgcg ttccagatg tgcgacgag caggaaatag tccatggtc gcacggtctg 12000
 gccggtgaga cgcgcgagc cattgacgt ctgagggcaa aaacgaaagc ggtgagcgg 12060
 gctctctc ctgagcttg cggaacgcaa acgggttag ccggtgtgt acccggttc 12120
 ggtccctc gaatcaggct ggagccgca ctaacgtgt attgcactc ccgtctgac 12180

ccgagcccca tagccgccag gatacggcgg agagcccttt ttgctggccg aggggggtcg 12240
 ctgacttga aagcgaccga aaacctgccc gggtagtggc tcgcccctgt agtctggaga 12300
 agcatcgcca gggttgatc gcggcagaac ccggttcgag gacggccgcg gcgagcggga 12360
 ctgtgtacc ccgccgatat aaagaccac agccagccga cttctccagt tacgggagcg 12420
 agcccccttt ttctttttg ccagatgcat ccgtctctgc gccaaatgcg tcccacccc 12480
 ccgcgacca ccgcgaccgc ggccgtagca ggccgcggcg ctgaccagcc accacagaca 12540
 gagatggact tggagagggg cgaagggtcg gcaagactgg ggccgcccgt cccggagcga 12600
 catccccgcg tgcagctgca gaaggacgtg cgcggggcgt acgtgcctac gcagaacctg 12660
 ttacggacc gcagcgggga ggagcccag gagatgcgc actgccggtt tcggcgggc 12720
 agggagctgc gcgagggcct ggaccgccag cgcgtgctgc gcgacgagga ttctgagccg 12780
 aacgagcaga cggggatcag cccgcacgc gcgcacgtgg cggcagccaa cctgtgacg 12840
 gcctcagagc agacggtgaa gcagagcgc aacttccaaa agagtcca caaccagt 12900
 cgcaccctga tcgcgccga ggaggtggcc ctggcctga tgcacctgt ggacctggcg 12960
 gagggcatcg tcagaaccc ggacagcaag cctctgacgg gcgactgtt cctgtgtgtg 13020
 cagcacagca gggaacga ggcttcagg gagcgctgc tgaacatgc cagcccag 13080
 ggtcgtggc tgcgtgagct gattaacatc ttccagagca tctagtga ggagcgacg 13140
 ctgagcctgg ccgagaaggt ggcgccgac aactactcg tctgagcct ggcaagttt 13200
 tacgcgcga agattacaa gacccgtac gtgccatga acaaggaggt gaagatagac 13260
 agcttttaca tgcgcatggc gctcaagggt ctgacgtga gcgacacct ggcggtgtac 13320
 cgcacgacc gcatcccaa ggccgtgagc acgagccggc ggccgagct aagcgaccgc 13380
 gagctgatcg tgaatctgc ccggcgctg tagggggcg ccgcccggcg cgaggagtcc 13440
 tacttcgaca tgggtgagg cctgcatgg cagccgagcc ggccgcccgt ggagccgcc 13500
 tacggtcagc aggacttga tgaagaagc gaagaggagc aggatgcacc cgtgcgggg 13560
 tactcagcc tccgtgatgt gttttatg gtccagcaa gccccggacc ccgcataag 13620
 ggccgctgc caaagcagc gtcgggtct agcatcgac gactgggagg ccgcatgca 13680
 acgcatcatg gccctgacga ccgcaaccc aggtctctt agacaacagc cgagggcaa 13740
 cagactctgc gccatttgg aggggtgtgt cccctctcg accaaccca cgcacgaga 13800
 ggtcgtggc atcgtgaacg cgtggcgga gaacaaggcc atccgtcccg acgagccgg 13860
 gctggtgtac aaccccctgc tggagcgcgt ggccgctac aacagcacga acgtgcagtc 13920
 caacctgat cggctggtga cggacgtgc gcgagccgtg gcgcagcgc agcggttcaa 13980
 gaacgagggc ctgggctgc tgggtggcgt gaacgcctc ctggcaacgc agccggcgaa 14040
 cgtgccgcg ggagggagc attacacaa cttatcagc gcgtgcggc tgaatgtgac 14100
 cgagtgccc cagagcgagg tttaccagtc tggccggac tacttttc agacgagccg 14160
 gcagggcttg cagacggtga acctgagcca ggctttcaag aatctgcgcg gctgtgggg 14220
 cgtgcagcg cccgtggcg accggtcaac ggtgagcgc ttgtgacgc ccaactcgcg 14280
 gctcgtctg ctgctgatc gcgccctac cgacagcggc agcgtgaacc gcaactcga 14340
 cctgggccat ctgctgacg tttaccgca ggccataggc caggcgagg tggacgagca 14400
 gaccttcag gagatcacta gcgtgagccg cgcgtgggg cagaacgaca ccgacagtct 14460
 gagggccacc ctgaactttt tgctgacaa tagacagcag aagatcccg cgcagtacgc 14520
 actgtcgcc gagggagaaa ggattctgag atatgtcag cagagcgtag ggctgttct 14580
 gatgcaggag ggtgccccc ccagcgcgc gctggacatg accgcgcga acatggaacc 14640
 tagcatgtac gccccaacc ggccgttat caataagct atggactact tgcaccgcg 14700
 ggccgcatg aacacggact actttacaa cgcctcctg aaccgcact ggtcccgc 14760
 gccggggtc tacacgggcg agtacgacat gccgacccc aacgacgggt tctgtggga 14820
 cgactggag agcgcggtgt tctgccgac ctttcaaaag ccgagaggc gcccgccgag 14880
 cgagggcgcg gttgggagga gccctttcc tagctaggg agtttgata gcttgcggg 14940
 ctgggtgaac agcggcaggg tgagccggcc gcgcttctg ggcgaggacg agtacctgaa 15000
 cgactcgtc ctgcagccgc cgcgggcca gaacgcatg gccataacg ggatagagag 15060
 tctgtggag aaactgaacc gctggaagc ctacgtcag gaccataggc acgcgccgc 15120
 gcccgccga cagcgccac accggcagc ggccctggtg tgggacgac aggactcgc 15180
 cgacgatagc agcgtgttg acttggcgcg gagcggtggg gtcaacccgt tcgcatct 15240
 gcagcccaaa ctggggcgac ggaatgtttg aatgaataa aactaccaa ggccatagc 15300

tgcgttctct tccttgttag agatgaggcg cgcggtggtg tcttctctc ctcctccctc 15360
 gtacgagagc gtgatggcgc agcgacccct ggaggttccg ttgtgcctc cgcggtatat 15420
 ggctcctacg gagggcagaa acagcattcg ttactcggag ctggctccgc agtacgacac 15480
 cactcgcgtg tacttggtgg acaacaagtc ggcgacatc gcttccctga actaccaaaa 15540
 cgaccacagc aacttctga ccacggtggt gcagaacaac gatttcaccc ccgccgaggc 15600
 cagcacgcag acgataaatt ttgacgagcg gtcgcggtgg ggcggtgatc tgaagacat 15660
 tctgcacact aactgcccc atgtgaacga gtacatgttc accagcaagt ttaaggcgcg 15720
 ggctgatggg tctagggaag atccagaggg ggtagttgaa acagattga gtcaggataa 15780
 gottgaatat gattggtttg agttaccct gcccgaggga aactttccg agaccatgac 15840
 catagacctg atgaacaacg ccatcttggg aaactacttg caagtggggc ggcaaatgg 15900
 cgtgctggag agcgataatc gactcaagtt tgacagcaga aattcaagc tgggctggga 15960
 cccggtgacc aagctggtga tgcagggggt ctacacctac gaggcctcc accgggacgt 16020
 ggtgctgctg ccgggctgcg ggtgggactt caccgagagc cgctgagca acctcctggg 16080
 cattcgcaag aagcaacctt tccaaggagg ctccagaatc atgtatgag atctagaagg 16140
 tggcaacatc cccgccctcc ttgatgtgcc caagtacttg gaaagcaaga agaagtga 16200
 agacgaactc aaaaatgcag ctgcggccac agccgataca accactaggg gtgatacatt 16260
 tgcaactcca gcgaagaga cagcagctga taagaaggta gaagtctgc ccatgaaaa 16320
 ggatgagagt ggtagaagtt acaacctgat ccaggggacc cagcacacgc tgtaccgag 16380
 ttgtactctg tctatactc acggggacc cagaaggggg gtgcagtcgt ggacgtgct 16440
 caccagcccg gacgttacct cgcgcgcgga gcaagtctac tggctactgc cggacatcat 16500
 gcaagacccc gtcaccttc gtcaccca gcaagtcagc aactacccc tggctggcgc 16560
 cgagctcatg ccttccgcg ccaagagctt ttacaacgac ctgcgcgtct actccagct 16620
 catccgcagc tacacctccc tcaccacgt cttaaccgc ttcccgcaga accagatct 16680
 ctgcggcccg ccgcgcccc ccatcaccac cgtcagtga aactgtcctg ctctacaga 16740
 tcacgggacg ctaccgtgc gcagcagtat ccgcggagtc cagcagtgta ccgtactga 16800
 cccccctgc cgcacctgt cctacgtcta caaggccctg ggcatagtc ccccgccgt 16860
 gtttccagt cgcaccttct aaaaaatgt ctattctcat ctgcgccagc aataacaccg 16920
 gctggggtct tactagacc agcaccatgt acggaggagc caagaagcgc tccagcagc 16980
 accccgtccg cgtccgcggc cacttccgc ctccctgggg cgttacaag cgcggcgga 17040
 ctccacgcg cgtgcgcacc accgtgcagc acgtcatga ctgcgtgct gccgacgcgc 17100
 gcaactacac tcccgcgcc tccaccgtgg acgcggatc cgacagcgtg gtggccgacg 17160
 ccgcgacta tgcagacgc aagagccgc gcgcagcgat cgcagggcgc caccggagca 17220
 cgcgcccatc gcgcgccgc gggtctctg tgcgccgcgc cagacgcagc ggccgccggg 17280
 ccatgatcgc agccgcgcgc cgcgctgcca ctgcacccac cccgcagggc aggactcgca 17340
 gacgagcggc gcgcgccgc gctgcggcca tctctagcat gaccagacc aggcgcggaa 17400
 acgtgtactg ggtgcgcgac tccgtcacgg gcgtgcgcgt gccgtgcgc accgtctc 17460
 ctgctccctg atctaagtct tgtgtctcc cccgaagcg acgatgtcaa agcgcaaaa 17520
 caaggaggag atgctccagg tctgcgccc ggagatttac ggaccacccc aggcggacca 17580
 gaaacccgc aaaaatcagc ggttaaaaa aaagatgag gtggacgagg gggcagtaga 17640
 gtttgtcgc gattcgtc cgcggcgcgc cgtaaattgg aaggggcgca gggtgcagcg 17700
 cgtgttgcgc cccggcacgg cgtgtgtgtt cagccccgc gagcgttct cgtcaggag 17760
 caagcgtagc tatgacgagg tctacggcga cgacgacatc ctggaccagg cggcggagcg 17820
 ggccggcgag ttgcctacg ggaagcggtc gcgcgaagag gagctgatct cgtgccgt 17880
 ggacgaaagc aacccacgc cgagcctgaa gccgtgacc ctgcagcagg tctgcccc 17940
 ggccgtgctg ctgccgagcc cgggggtcaa gcgcgagggc gagagcatgt acccgacct 18000
 gcagatcatg gtgcccagc gccgcgcgt gagggacgtg ctggacaccg tgaatatgga 18060
 tgtggagccc gaggtcaagg tgcgccccat caagcagggt gcgcggggcc tggcgtgca 18120
 aaccgtggac attcagatcc ccaccgacat ggtatgcgac aaaaaacct cgaccagcat 18180
 cgaggtgcaa accgacctct gctcccagc ctccaccgt accgttcca ctctaccgc 18240
 cgcacggct accgagctc ccaggaggcg aagatggggc gccgccagcc ggctgatgcc 18300
 caactacgtg ttgcatctt ccatcatccc gacgcgggc taccgcgga cccggtacta 18360
 cgcagccgc cgcgcccag ccagcaaac cgcgccgc accgccacc gcccgctct 18420

ggccccgcc cgctgctgcc gcgtgaccac gcgccggggc cgctcgctcg ttctgccac 18480
 cgtgcgtac caccacagca tctttaatt cgtgtgctgt gatactgtt gagagagatg 18540
 gctctcaatt gccgcctcg catccccgt ccgaattacc gaggaagatc ccgccgcagg 18600
 agaggcatgg caggcagcgg cctgaaccgc cgccggcggc gggccatgag caggcgcctg 18660
 agtggcggtt ttctccccg gctcatccc ataatgccg cgccattgg cacgatccc 18720
 ggcatagtt cgttgcgt gcaggcgtc cagcggcgtt gatgtcgaa taaagcctt 18780
 ttgactctg acacacctg tctgtatat tttagaatg gaagacatca atttgcgtc 18840
 cctggctccg cggcagcgca cgccggcgtt catgggcacc tggaacgaga tcggcaccag 18900
 ccagctgaac gggggcgctt tcaattggag cagtgtctgg agcgggctta aaaatttcg 18960
 ctgcagctc cggacctatg ggaacaaggc ctggaatagt agcacggggc agttgttaag 19020
 ggaaaagctc aaagacaaa acttcagca gaaggtgtg gacgggctgg cctcgggcat 19080
 taacgggtg ttggacatcg cgaaccaggc cgtgcagcgc gagataaca gccgcctgga 19140
 ccgcggcggc ccacgggtg ttgagatgga agatgcaact ctccgccgc ccaaaggcga 19200
 aaagcgccg cgcccgacg cggagggagac gatcctgag gtggacgagc gcctcctga 19260
 cgaggagcc gtcaaggccg gcatgcccac cagcgcac atcgcggcg tggccacggg 19320
 tctaagttaa ccgccacc ttgacctgc tccaccacc gcgccgctc caccgaaggc 19380
 aactccggtt gtgcaggccc cccgggtggc gaccgcgtg cgccgctcc ccgccggc 19440
 ccaggccag aactggcaga gcacgctgca cagtatcgt ggcctgggag tgaagaagt 19500
 gaagcgccg cgtgctatt gagagagagg aaagaggaca ctaaagggag agcttaact 19560
 gtatgggtt taccgacga gaacgcgga agatggcac cccctcatg atccgcagt 19620
 gggcgtacat gcacatgcc gggcaggacg cctcggagta cctgagccc ggtctgtgc 19680
 agttgccg cgccaccag acgtactca gctgggcaa caagtttag aacccacgg 19740
 tggcccgac ccacgatgt accacggacc ggtccagcg tctgacgtg cgcttctgc 19800
 cctgggtg cggagacacc acgtactgt acaaggcgc cttactctg gccgtggcg 19860
 acaaccgggt gctagacat gccagcact acttgacat ccgcggcgtc ctggaccgcg 19920
 gtccagctt caaacctac tcgggcacg cctacaacag cctgctccc aagggtgcc 19980
 ccaatccag tcagtggaa acaaaagaaa agcaaggaa tactggagga gtgcagcaag 20040
 aaaaagatg cacaataa tttgtgtg ctgccaccg cgggaatta atacaacac 20100
 aggtctgtt actaggaact gacgaaccg ctgagaatg caaaaagac atttatgag 20160
 acaagactt ccagccagaa cctcaagtg gagaagaaa ctggcagga aatgaagcct 20220
 tctatggag aagggtctt aaaaaggaca ctaaatgaa accatgctat ggatctttg 20280
 ctgacatc taatgagaa ggaggtcagg caaagtcaa accagtta atgaaggaga 20340
 aacctaaaga tctgatat gattttgct acttgacgt cctggcgga agtctccag 20400
 caggtgtag ttgggaagaa tacaagcag atataatt gtacactga aatgttaac 20460
 ttgaacacc agacatcat gtgtttaca agccaggaac ttagataa agttcagaa 20520
 tcaatctgt tcagcagtc atgccaaca gacccaact cattggctt agggacaact 20580
 tttaggtct catgtatt aacgcaccg gaaatatgg ttgtctgct ggtcaggctt 20640
 ctcatgaa cgctgtgtc gacttgaag acagaaacac cgagtatct taccagctat 20700
 tctagattc ttgggtgac agaaccagat acttagcat gtggaactc gcggtggaca 20760
 gttacatcc agatgtcagg atcattgaa atcacggtg ggaagatga cttcaaac 20820
 attgtccc attgaatgg actggaacca attccacta tcaagtgta aagattaca 20880
 atgtaata tggtgtgaa gaaagtgtt gggagaaaga cgatgcaatt ttagacaaa 20940
 accaatctg caagggaat gtctacgca ttggagatcaa cctcaggcc aacctgtga 21000
 agagtttt gtactgaac gtggcctgt acotgccga ctctacaag tacacgccg 21060
 ccaactcaa cgtccccgc aacaccaaca cctacagta catgaacggc cgtgtgtag 21120
 cccatccct ggtggacgc tacatcaaca tcggcggcg cgtgtgtg gacccatgg 21180
 acaactcaa cccctaac caccaccga atcgggcct gcgtaccgc tccatgtgc 21240
 tggcaacgg ccgtactgt ccttcaca tccaagtgc caaaaagtc ttgcatca 21300
 agaactgct cgtctccg ggctctaca cctacagtg gaactccg aaggacgtca 21360
 acatgacct gcagattcc ctggcaac acctgcgct gcacggcgc tccgtccgt 21420
 tcgacagct caacctata gccacttt tcccatgac gcacaacac gttcaacct 21480
 tggaaacct gctgcgaac gacaccaac accagtcct caacgactac ctctggcg 21540

ccaacatgct ctacccatc cggccaagg ccaccaacgt gccatctcc atccatcgc 21600
 gcaactgggc cgccttccgc ggcctggagt taccgggt caagaccaag gaaactcct 21660
 cctcggctc ggggttcgac cctacttg tctactggg cccatccc tacctcgacg 21720
 ggaccttcta cctcaaccac acctcaaga aggttccat catgtcgac tctcggta 21780
 gctggcccg caacgaccgg ctgctcacgc cgaacgagtt cgagatcaag cgcagcgtcg 21840
 acggggaggg ctacaacgtg gcccaatgca acatgacaa ggactgggtc ctgctcaga 21900
 tgcctccca ctacaacatc ggctaccagg gcttccagt gcccgagggc tacaaggacc 21960
 gcatgtact cttctccgc aactccagc ccatgagcag gcaggtgggt gatgagatca 22020
 actacaagga ctacaaggcc gtcacctgc ccttcagca caataactg ggcttaccg 22080
 gctactcgc accaccatg cgcagggggc agccctacc ccgaacttc cctaccgcg 22140
 tcatggta gacagccgtg cctcctgta ccagaaaaa gttctctgc gacagggtca 22200
 tgtggcgtc ccafttcc agcaactta tctcatggg cgccctacc gactgggtc 22260
 agaactgct ctacgccaac tcggcccag cgtcgacat gacttcgag gtggaccca 22320
 tggatgagc caccctctc tatctctc tgaagttt cgactgggtc agagtacac 22380
 agccgaccg cggcgtatc gaggccgtt acctgcgcac gcccttctc gccgcaacg 22440
 ccaccacta agcatgagc gctccagca acgagagtc gcggccatc tgcgcgact 22500
 gggtgcggg cctactttt tgggaccca cgacaagcgc tccccgggt tctcggcg 22560
 cgacaagctg gcctgcgca tcgtcaacac ggccggccgc gagaccggag gcgtgactg 22620
 gctgccttc ggctgaac cgcgtcgc cactgctac atgtcgacc ctttgggtt 22680
 ctgcggcgc cggctcaagc agatttacc ctcgagtag gaggccatg tgcggcgag 22740
 cgcctggcc tctcggccg accgtgtct cagcctgag cagtcactc agaccgtga 22800
 gggggccgac tcgcccct gcggactct ctgtgcatg tcttgcatg ccttcgtga 22860
 ctggcccgac cgaccatg acggaaccc caccatgaac ttctgacgg ggggtccca 22920
 cgcatgcta caatgccac aggtgctgc caccctcag cgcaaccag aggaactta 22980
 ccgttctc gcggccact cccctacti tctctccac cgcggccca tgaacacgc 23040
 caccgtttt gacaaaatga aacaactgc tgaatcga taacagcac tttattta 23100
 catgactgg agtatatga agttattaa aagtcgaagg ggttctcgc ctgctgtt 23160
 tgcgcggcg tgggagggc caggttcgc tactgtact tgggctgca ctgaactg 23220
 gggatcaca gttgggac tgggtctgc ggaaggtct cgtcccatc gcgcggctc 23280
 atctgaggc cgcacagcat gtccgggag gagatctga aatgcagtt ggggcccgtg 23340
 ctctgcgc gcgagttgc gtacagggg ttgcagcat ggaacacat cagactggg 23400
 tacttcac tagccagcac gctctgtc ctgactgat cctgtccag atctcggcg 23460
 ttctcaggc cgaacgggt catctgcac agctggcgc ccaggaagg cagctctga 23520
 ggcttgggt tacactgca gtgcacggc atcagatca tccccgcgc gcgtgcata 23580
 ttccggtaga gggcctgac aaaggccgc atctgctga aagctgctg ggcctggcc 23640
 cctcgtga aaaacaggcc gcagctct cgcgtgaact ggtattcc acaccggca 23700
 tctgcacgc agcagcgc gtcattgct gtcattgca ccacgtccg tccccagcg 23760
 ttctgggta ccttagcct gctgggctc tcttcaac gcgctgccc gttctgctg 23820
 gtcacatca tctccacc gtggtcttg tggatcatc tctccgtg cagacactg 23880
 agctggcct caccctgggt gcagccgtga tccacagg cgcaaccgt gactccag 23940
 ttctgtgc caatcccgt gtggtgaag atgtacatt gcaacatgc gcccatgat 24000
 gtgtaaat ctttgggt ggtgaagtc agttgatcc cgcgggcct ctcgtcatc 24060
 caggtcggc acatctctg gaagatctg gctgctcg gcatgact gtaagcatg 24120
 cgcaggcgc tctgacgc gtagcgttc atcagcagt tcatgtatc catgccctc 24180
 tccaggagc agaccaggc cagactcaga ggggtgcga cgttcaggc accgggggtc 24240
 gcgggctga cagtcgttt tccgtcttg cttcttca atagaaccg cggtggctg 24300
 aatccactc ccaagatcac ggcacttcc tgggcatct ctcgtcgg gctacttg 24360
 gtcacatg tggctttct ggcttgcct tttttggag ggctgtccac ggggagcac 24420
 tctctcggc aagaccgga gccaccgc tgatacttc ggcgttggg gggcagagga 24480
 ggtggcggc aggggctct ctcgtctcc ggcggatag gcgccgacc gtggcccg 24540
 ggggaggtg cctcggcc catgaaccg cgcagctct gactgccgc gccattgt 24600
 tctaggga agatggagga gcagccgct aagcaggagc agggaggga cttaaccac 24660

cacgagcaac ccaaaatcga gcaggacctg ggcttcgaag agccggctcg tctagaaccc 24720
 ccacaggatg aacaggagca cgagcaagac gcaggccagg agggagaccga cgctgggctc 24780
 gagcatggct acctgggagg agaggaggat gtgctgctga aacacctgca gcgccagctc 24840
 ctcatctcc gggacgccct ggccgaccgg agcgaaaccc cctcagcgt cgaggagctg 24900
 tgtcgggctc acgagctcaa cctcttctcg ccgcgctgac ccccaaacg ccagcccaac 24960
 ggccactgcg agcccaaccc gcgtctcaac ttctatcccg tcttgcggt ccccgaaagg 25020
 ctgcacacct atcacatctt ttcaagaac caaagatcc ccgtctctg ccgcgccaac 25080
 cgcaccagcg ccgacgcgt cctcgtctg gggcccggcg cgcgcatacc tgatatcgct 25140
 tccttgggaagggtgccaa gatcttcgaa gggtcgggtc ggacgagac gcgcgcggcg 25200
 aacgtctga aagaacagc agagggaagag ggtcacacta gcgccctggt agagtggaa 25260
 ggcgacaacg ccaggctggc cgtgctcaag cgcagcgtcg agctcacca ctgcctac 25320
 cccgctgca acctccgccc caaggtcatg cgtcgatca tggatcagct catcatgccc 25380
 cacatcgagg cctcgtatga aagtcaggag cagcgccccg aggcagcccc gccctgggtc 25440
 agcgacgaga tgcgcgcg cgtgctcggg acccagcacc ccaggcttt ggaacagcgg 25500
 cgcaagctca tctgcccgt ggtcctggt accctcagc tggatgcat gcgcgcctc 25560
 ttacgcacc ccgagacct gcgcaaggtc gaggagacc tgcactacac tttagacac 25620
 ggttctgca ggagggcctg caagatctcc aacgtggagc tgaccaacct ggtctcctg 25680
 ctgggcatcc tgcacgaga cccctggggg cagaccgtgc tccacttac cctgaaggcg 25740
 gaggcgcggc gggactatgt ccgcactgc gtcttctat ttcttgcca cacatggcaa 25800
 gcagccatgg gcgtgtggca acagtgtctc gaggagata acctgaagg cctggacaag 25860
 ctctgtcta gaaatctaa aaagctgtg acgggctcg acgagcgac cgtcgctcg 25920
 gacctggcc agatcgtgt ccccgagcgc ctgagcgaga cgctgaagg cggcgtgccc 25980
 gactatga gccagagcat gttcaaac taccgactt tcatctcga gcgatctgg 26040
 atgtcccg ccactgcaa cgtttcccc tccgacttt tcccgctgag ctaccgcgag 26100
 tgtccccgc cgtgtggag cactgctac ctctgcagc tggccaacta catcgctac 26160
 cactcgagc tgatcgagga cgtgagcggc gaggggctgc tgcagtcca ctgccgctc 26220
 aacctgtgt ccccgaccg ctccctggtc tgcaacccc agctactaag cgagaccag 26280
 gtcacatgg cctttgagct gcaaggctcg caggagtcca ccgctccgt gaaactcac 26340
 ccggggtgt ggaactccg gtacctgcgc aaattgtac ccgaggacta ccacggccac 26400
 gagataaagt tctcgagga ccaatgcgt ccgcagcac cggtatcac ggctgctg 26460
 atcaccagg gcgcaatct cgcctaattg cagccatcc aaaaatccc ccaagagttt 26520
 ctctgaaaa agggtagagg ggtctacct gaccccca cggcggaagt gctcaaccg 26580
 ggtctcccc agcatgccga ggaagaagca ggagccgcta tggaggaga tggagaaga 26640
 atgggacagc caggcagagg aggcagaatg ggaggaggag acagaggagg aagaattgga 26700
 agagtgga gaggagcagg caacagagca gccgctgcc gcaccatcc gcgggcagc 26760
 ccccgctc acggatacaa cctccgagc tccggccaag cctctcgt gatgggatc 26820
 agtgaagggt gacgtaagc acgagcggca gggctaccga tcatggagg cccacaaagc 26880
 cgcgatcat gcctgttcg aagactcgg ggggaacatc gcttgcgcc gccgctacct 26940
 gctctccac gcgggggtaa acatccccg caactgttg cattactacc gtcacctca 27000
 cagctaagaa aaagcaagta aaaggagtc cggaggagg aggagcctg aggatcgcg 27060
 cgaacgagcc ctgaccacc agggagctga ggaaccggat ctccccact ctatatgca 27120
 ttittcaga gagttaggt cagcagcaag agctcaaat aaaaaaccg tctctgct 27180
 cgtcacccg cagtgtctg taccacaaa acgaagatca gctgcagcg actctgaag 27240
 acgcccaggo tctgtccac aagtactcg cgtcactct taagactaa ggcgcccca 27300
 cccgaaaaa aggggggaat tacctcatc ccacatgag caaggagatt cccacctt 27360
 acatgtggg ctatcagccc caaatgggc tggccgggg cgctcccag gactactca 27420
 cccgatgaa ctggtcagt gccggccct cgtatctc acgggtcaac ggggtccga 27480
 gtcatgaaa ccagatatg ttggagcagg cggcggtcac ctccagccc agggcaaac 27540
 tcaaccgcg taattggccc tccacctgg tgtatcagga aatccccgg cgactaccg 27600
 tactactcc gcgtgacgca ctggccgaag tccgatgac taactcaggt gtccagctg 27660
 ccggcggcgc ttccggtgc ccgctccgc cacaatcgg tataaaaacc ctggtgac 27720
 gaggcagagg cacacagctc aacgacgagt tggtagctc ttgatcgt ctgcgaccg 27780

acggagtggt ccaactagcc ggagccggga gatcctcctt cactcccaac caggcctacc 27840
 tgaccttga gagcagctct tcggagcctc gctccggagg catcggaacc ctccagtttg 27900
 tggagcgagt tgtgccctcg gtctacttca accccttctc gggatcgcca ggcctctacc 27960
 cggacgaggt cataccgaac ttcgacgcag tgagagaagc ggtggacggc tacgactgaa 28020
 tgtccatgg tgactcggct gagctcgtc ggttgaggca tctggaccac tggcggccgc 28080
 tgcgtgctt cgccggggag agctcgggac tcatctactt tgagtttccc gaggagcacc 28140
 ccaacggccc tgcacacgga gtgcggatca ccgtagaggg caccaccgag tctcacctgg 28200
 tcaggttctt caccagcaa ccttctctgg tcgagcggga ccggggcgcc accacctaca 28260
 ccgtctactg catctgtcca acccggaagt tgcattagaa ttttctgt actcttgg 28320
 gtgagtttaa taaaagtaa actcttgcaa tactctggac ctgtctgc tcaactcaac 28380
 gagaccgtct acctaccaa ccagactgag gtaaaactca cctcgagacc acacaagacc 28440
 tatatcatct gggtcttga gaacacctca ttgcagctt ccaactca ctgcaacgac 28500
 ggtgttgaac ttccaacaa ccttccagt ggactgagtt acgatacaca tagagctaag 28560
 ctgctctctt acaatccttt ttagagggga acctaccagt gccagagcgg acctgtact 28620
 cacaccgtcc atttggtaa cgtcaccagc agcagcaaca gctcagaac taacctct 28680
 tctgatacta acaaacctcg ttccggagt gagtaaggc ttccccctc tgaggagggg 28740
 gttagccat acgaagtggt cgggtatttg atttagggg tggctctggg tgggtgcata 28800
 gcggtgtag tcgagatgga cgccagggcc tcgagcagc gcactctgca actgcgcgtc 28860
 agaccgtcc aggagcgtgc cgccaaggag ctctcgatg ccatcaat ccaccagtgc 28920
 aagaagggca tcttctgctt ggtcaaacag gcaaatgata cctacgagct cgtgtccgc 28980
 ggcaagcagc atgcctcgc ctatgagctg cccagcaga agcagaagt cactgcatg 29040
 tggggctga acccatagt catcaccag cagtggggc agaccagcgg ctgcatccac 29100
 tgcctctcg aagccccga gtgcatctac tccctgctca agacccttg cggactccg 29160
 gagctctccc ccatgaactg atgttgatta aaagccaaa aacaaatcag cccctcccc 29220
 ctaatcatt aataaagatc acttactga aatcgaaag tatgtctctg gtgtagtgt 29280
 tcagcagcag ctccgtacc tctccaccg tctgtactc cagtccccg cggcgccgga 29340
 acctctcca cacttgaaa gggatgtcaa attctggtc cacaatttc attgtcttc 29400
 ctctcagat gcaagaggc tcgggttga agatgacttc aacccgtct accctatgg 29460
 ctacgcggg aatcagaata tcccttct cactcccc tttgtctct ccgatggatt 29520
 caaaacttc cccctgggg tctgtact taaactggt gatccaata ccatcaaca 29580
 tggggatgtc tcaactaag tgggagggg acttgtgta gagcaacaga ctgtaacct 29640
 aagcgtaaac cctgatgac cctgcaagt tgcaagtat aagctacagc ttgctctg 29700
 tctccattc gaggtcagag atggaaagct tgccttaag gcaggtaatg gattaaaagt 29760
 actagataat tccattactg gattgactgg attattgaat acactgtgg tattaactg 29820
 aaggggaata ggaacggagg aataaaaaa tgacgatgt gtaacaaaca aaggagtcgg 29880
 ctgctgtga agactggag atgacggcg gctgacattt gataaaaagg gtgattagt 29940
 agcctggaat aaaaagatg acagcgcac cctgtggaca acccctgaca catcccaa 30000
 ttgcaaatg agtacagaaa aggatctaa acttacgttg acacttcaa agtgtggaag 30060
 tcaggttctg ggaatgtat cttacttgc agttacaggt gaatatcatc aatgactgc 30120
 tactacaaag aaggatgtaa aaatatctt actattgat gagaatggaa ttctattacc 30180
 atctctgct cttagcaaa attattgaa ttacagaagt gatgattcta ttgtatcta 30240
 aaaatataa aatgcagtc cattcatgcc aaactgaca gcttatcaa aaacaagcg 30300
 tcaaatgca aaaaactatt caagaactaa aatcataagt aatgtctact taggtgctct 30360
 tacctacaa cctgtaatta tcaatttgc attaatcag gaaactgaaa atggatgtgc 30420
 ttattcata acatttacct tcaattgca aaaagactat tctgccaac agtttgatgt 30480
 tacatcttt accttctcat atcttacca agagaacaaa gacaagact aataaaatgt 30540
 ttgaactga attatgaat cttatttat tttaacca gcacgggtag tcagttccc 30600
 accaccagc catttcacag tgaacaaat tctctagca cgggtggcct taaacagtc 30660
 acagaacct agtattcaac ctgccacct cctccaaca cacagagtac acagtcttt 30720
 ctccccgct ggccttaaaa agcatcatat catgggtaac agacatattc ttggtgtta 30780
 tattccacac ggttctctgt cgagccaaac gctcatcagt gatattaata aactccccg 30840
 gcagctcact taagttcatg tcgctgtcca gctgctgagc cacaggctgc tgtccaact 30900

gcgggtgctt aacgggcggc gaaggagaag tccacgccta catgggggta gagtcataat 30960
 cgtgcatcag gataggggcg tggtgctgca gcagcgcgcg aataaactgc tgccgccgcc 31020
 gctccgtcct gcaggataac aacatggcag tggctctc agcgtatgatt cgcaccgcc 31080
 gcagcataag gcgccttgct ctcgggcac agcagcgac cctgatctca cttaaatcag 31140
 cacagtaact gcagcacagc accacaatat tgttcaaaat cccacagtgc aaggcgctgt 31200
 atccaaagct catggcgggg accacagaac ccacgtggcc atcataccac aagcgcaggt 31260
 agattaagtg gcgacccctc ataaacacgc tggacataaa cattacctct tttgcatgt 31320
 tgtaattcac cactcccg taccataaa acctctgatt aaacatggcg ccatccacca 31380
 ccatcctaaa ccagctggcc aaaacctgcc cgcgggctat aactgcagg gaaccgggac 31440
 tggaaacatg acagtggaga gccaggact cgtaacctg gatcatcatg ctgctcatga 31500
 tatcatgtt ggcaaacac aggcacacgt gcatacatt cctcaggatt acaagctcct 31560
 cccgcgttag aaccatacc cagggaacaa cccattctg aatcagcgt aatccacac 31620
 tgcagggaag acctgcacg taactcacgt tgtgattgt caaggtgta cattcgga 31680
 gcagcggatg atctccagt atgtagcgc gggtttct ctcaaaagga ggtagacat 31740
 cctactgta cggagtgcgc cgagacaacc gagatcgtt tggctgtag gtcagcga 31800
 atggaacgcc ggacgtagtc atattctctg aaggagctcg actgttctc ggtggacatt 31860
 gaaatggatt ctctgctga cttgtcgt ctttgccag cagaaagtgg ctgggaaca 31920
 gcagataact ttctctctg tgcctctcg ctgtgacgc tcagtcaccc aactgaagta 31980
 gagccattcc cgcaggttct ccagcagtc ctgtgcatc gatgaacaa aagtcgcgtc 32040
 cgtcggatt ccccttaaa catcagccag gacattgtag gccatccaa tccagtta 32100
 gcattcctg ctatcatgaa gaggaggtgg gggaagaact ggaagaacca ttttatcc 32160
 aagcggctc gaaggacgat aaagtgaag tcacgcaggt gacagcttc cccgccgtg 32220
 tcttggtgga aacagacagc cagggtcaaaa cccactctat ttcaaggtg ctgactgtg 32280
 gctcggataa gtggctctac gcgtacatcc agcataagaa tcacattaa ggctggac 32340
 ccatcgatt catcatcat caggttacac tcattacca tcccaggta attctatt 32400
 ttccagcctt ggattattc tacaaattgt tgggtgaat ccactccga catgtgaaa 32460
 agtcccaac gcgccctc cacttata atcaggcaga cttcatatt agaacagat 32520
 cctctgctc caccactgc agcgtgtca aaacaacaag attcaatgag gttctgcc 32580
 ctgccctag ctacgtctc agcgtcagct gcaaaaagtc actcaagtc tcagccacta 32640
 cagctgacaa ttcagagcca gggctaacg tgggactggc aagcgtgagt gtagtacc 32700
 caaaaactg atgctggaat aagctctct tgtgtaccg gtgatgcct ccaatagtg 32760
 agtgataaag cgaggtagt ttctttaat cattgagta atagaaaagt cctctaaata 32820
 agtactagg accccaggaa ccacaatgt gtagctgaca gcgtgtcgt caagcatgt 32880
 tagtagat gagagctga aaaacagaaa gcagcacta aaccagatt gccagtctca 32940
 ctgaaggaaa aatcactctc tccagcaga aagtgtccc tgggtggccc tctcgacat 33000
 acaaaaatgc atccgtgtg taaagagca gcacagttag ctctgtct ctccagcaa 33060
 agatcacat ggactgggtt agtatgccc tggatggta gtcattcaag gccataaat 33120
 tgccttgta gccattagga atcagcagc tcactctca gtgaacaaa accacccat 33180
 gcggaggaa gtggaagat tctgggcaaa aaaaggtata tctattgta gtcccttct 33240
 ggacgggagc aatccctcca ggcctatcta tgaagcata cagagattca gccatagctc 33300
 agcccgctta ccagtagaca gagagcacag cagtacaag gccaacagca gcgactgact 33360
 acccactgac ccagctcct attaaaggc accttacct gacgtaatga ccaaaggct 33420
 aaaaacccc ccaaaaaaac acacagccc tgggtgttt tcgcgaaaac acttccgct 33480
 tctacttcc tctatcgat ttcgtgact aactccggg tcccacgtt acgtcactt 33540
 tgccttaca tgaactcag ccgtaggcg ccatctgcc cagtcacaa atggttcca 33600
 tgtccggca cgcctccgc gcgacgtta gccgtgctc gtgacgtat tgcacacc 33660
 gtttctct caatcagct tggctccgc ccaaacctg taaaattca aagctcatt 33720
 gcataatac tttgtttac tttgtgggt atattatga tgatg 33765
 <210>6
 <211>34808
 <212>DNA
 <213>Recombinant simian adenovirus serotype 25

<220>

<223>Материнская последовательность рекомбинантного аденовируса обезьяны 25 серотипа, в котором делетированы Е1 и Е3 области

<400> 6

catcatcaat aatatacctt attttgatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt 60
 ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt 120
 gatgtgcaa gtgtggcggg acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg 180
 gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gtttaggcg gatgtgtag 240
 taaatttggg cgtaacggag taagatttgg ccatittcgc gggaaaactg aataagagga 300
 agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tacatggccc gaaaggagcg 360
 atgtaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc catatatgga gtccgcgtt 420
 acataactta cgttaaatgg cccgcctggc tgaccgcca acgaccccg ccattgacg 480
 tcaataatga cgtatgttc catagtaac ccaataggga ctttcattg acgtcaatgg 540
 gtggagtatt tacggtaac tgcccattg gcagtacatc aagtgtatca tatgcaagt 600
 acgccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct ggcattatgc ccagtacatg 660
 acctatggc acttctctac ttggcagtag atctacgtat tagtcatcg tattaccatg 720
 gtgatcggtt ttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggttgactc acggggattt 780
 ccaagtctcc acccattga cgtcaatggg agttgtttt ggcacaaaa tcaacgggac 840
 ttccaaaaa gtcgtaacaa ctccccccta ttgacgcaa tggcgcgtag gcgtgtacgg 900
 tgggagctct atataagcag agctgttta gtgaaccgtc agatccgcta gagatcgtg 960
 accgtgcagc cggccgctcg agcctaagct tggtagcatg ttgtgttc ttgtttatt 1020
 gccactagtc tctagtcagt gtgtgaacct gaccacaaga acccagctgc ctccagccta 1080
 caccacagc ttaccagag gcgtgtacta ccccgacaag gtgttcagat ccagcgtgct 1140
 gcacttacc caggacctgt tctgtcctt ctccagcaac gtgacctgt tccacgccat 1200
 ccacgtgttc ggcaccaatg gcaccaagag attcgacaac ccgtgtgtc cctcaacga 1260
 cggggtgtac ttgccagca ccgagaagtc caacatcatc agaggctgga tcttcggcac 1320
 cacactggac agcaagaccc agagcctgct gatcgtgaac aacgccacca acgtgtgcat 1380
 caaagtgtgc gagtccagt tctgcaacga ccccttcctg ggcgtctact atcacaagaa 1440
 caacaagagc tggatggaaa cgcagttccg ggtgtacagc agcccaaca actgcacctt 1500
 cgagtacgtg tccagcctt tctgtatgga cctggaaggc aagcagggca actcaagaa 1560
 cctgcgcagc ttctgttca agaactatga cggctacttc aagatctaca gcaagcacac 1620
 ccctatcaac ctctgcggg atctgcctca gggcttctct gctctggaac cctgtgtgga 1680
 tctgcccatc ggcatacaaa tcaccgggtt tcagacactg ctggccctgc acagaagcta 1740
 cctgacacct ggcgatagca gcagcggatg gacagctggt gccgccgctt actatgtggg 1800
 ctacttcgac cctagaacct tctgtctgaa gtacaacgag aacggcacca tcaccgacgc 1860
 cgttgattgt gctctggatc ctctgagcga gacaaagtgc accctgaagt ccttcaccgt 1920
 ggaaggggac atctaccaga ccagcaactt cgggtgtcag cccaccgaat ccatcgtgcg 1980
 gttcccaat atcacaatc tgtgccctt cggcgaggtg ttcaatgcca ccagattcgc 2040
 ctctgtgtac gcttgaacc ggaagcggat cagcaattgc gtggccgact actcgtgtct 2100
 gtacaactcc gccagcttca gcacctcaa gtgctacggc gtgtcccta ccaagctgaa 2160
 cgacctgtgc ttacaaaacg tgtacgccga cagcttcgtg atccggggag atgaagtgcg 2220
 gcagattgcc cctggacaga caggcaagat cgccgactac aactacaagc tggccgacga 2280
 ctccaccggc tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg gactccaag tcggcggcaa 2340
 ctacaattac ctgtaccggc tgttcgggaa gtccaatctg aagcccttcg agcgggacat 2400
 ctccaccgag atctatcagg ccggcagcac ccttgtaac ggcgtggaag gcttcaactg 2460
 ctacttccca ctgcagtcct acggcttcca gccacaaaat ggcgtgggct atcagcccta 2520
 cagagtgtgt gtgtgagct tcgaactgtc gcatgcccc gccacagtgt gcggccctaa 2580
 gaaaagcacc aatctgtga agaacaatg cgtgaacttc aactcaacg gcctgaccgg 2640
 caccggcgtg ctgacagaga gcaacaagaa gtctctgcca ttccagcagt ttggccggga 2700
 tattccgat accacagacg ccgtacgaga tcccagaca ctggaatcc tggacatcac 2760
 ccttcgacg ttcggcggag tgtctgtgat cacccttggc accaacacca gcaatcaggt 2820
 ggcagtgctg taccaggacg tgaactgtac cgaagtgcc gtggccattc acgccgatca 2880

gctgacacct acatggcggg tgtactccac cggcagcaat gtgtttcaga ccagagccgg 2940
 ctgtctgac ggagccgagc acgtgaacaa tagctacgag tgcgacatcc ccacggcgc 3000
 tggcatctgt gccagctacc agacacagac aaacagcccc agacgggcca gatctgtggc 3060
 cagccagagc atcattgcct acacaatgtc tctggcgccc gagaacagcg tggcctactc 3120
 caacaactct atcgctatcc ccaccaactt caccatcagc gtgaccacag agatctctgc 3180
 tgtgtccatg accaagacca gcgtggactg caccatgtac atctgcggcg attccaccga 3240
 gtgtcccaac ctgctgtctg agtacggcag ctctgcacc cagctgaata gagccctgac 3300
 agggatgcc gtggaacagg acaagaacac ccaagaggtg ttgcccaag tgaagcagat 3360
 ctacaagacc cctcctatca aggacttcgg cggcttcaat ttacgccaga ttctgccga 3420
 tcttagcaag ccagcaagc ggagcttcat caggagcctg ctgttcaaca aagtgcact 3480
 ggccgagccc ggcttcatca agcagtatgg cgattgtctg ggccgacatt ccgccaggga 3540
 tctgatttgc gccagaagt ttaacggact gacagtctg ccaccactgc tgaccgatga 3600
 gatgatgcc cagtacacat ctgccctgct ggccggcaca atcacaagcg gctgacatt 3660
 tggagctggc gccgtctgc agatccccct tctatgcag atggcctacc ggttcaacgg 3720
 catcgagtg accagaatg tctgtacga gaaccagaag ctgatcgcca accagtcaa 3780
 cagcgccatc ggcaagatcc aggacagcct gagcagcaca gcaagcgccc tgggaaagt 3840
 gcaggacgtg gtcaaccaga atgccaggc actgaacacc ctggtcaagc agctgtcctc 3900
 caacttcggc gccatcagct ctgtgtgaa cgacatcctg agcagactgg acaagtgga 3960
 aaaggagtg cagatcgaca gactgatcac cggaaggctg cagtccctgc agacctacgt 4020
 taccagcag ctgatcagag ccgccgagat tagagcctct gccaatctgg ccgccacca 4080
 gatgtctgag tgtgtctgg gccagagcaa gagagtggac ttttcggca agggctacca 4140
 cctgatgagc ttccctcagt ctgccctca cggcgtgggt ttctgcacg tgacatacgt 4200
 gccgctcaa gagaagaatt tcaccacgc tcaccatc tgccacgac gcaagccca 4260
 ctctctaga gaagcgtgt tctgttcaa cggcaccat tggttcgtga ccacgggaa 4320
 ctctacagc ccagatca tcaccaccga caacaccttc gtgtctggca actgcgactg 4380
 cgtgatcgcc attgtgaaca ataccgtgta cgacctctg cagcccgagc tggacagctt 4440
 caaggggaa ctggataagt actttaagaa ccacacaagc ccgacgtgg acctgggca 4500
 catcagcgga atcaatgcca gcgtcgtgaa catccagaaa gagatcgacc ggctgaacga 4560
 ggtggccaag aatctgaacg agagcctgat cgacctgcaa gaactgggga agtacgagca 4620
 gtacatacag tggccctggt acatctggct gggcttatt gccggactga tggcatctg 4680
 gatgtcaca atcatctgt gtgtcatgac cagctgtctg agctgcctga agggctgtg 4740
 tagcttggc agctgtgca agttcgacga ggacgattct gagccctgc tcaaggagt 4800
 caaattacat tacacataag atatccgac caccggatct agataactga tcataatcag 4860
 ccataccaca ttgttagagg tttacttgc tttaaaaaac tccccacac tccccctgaa 4920
 cctgaacat aaaatgaatg caattgtgt tgttaactg ttattgcag cttaaatg 4980
 ttacaataa agcaatagca tcacaaatt cacaataaa gcatttttt cactgattc 5040
 tagtttgtt ttgtccaaac tcatcaatgt atctaacgc ggaatctggc gtggttaag 5100
 tgggaaaga atataaagg tgggggtct atgtagtgt gtatctgtt tgcagcagcc 5160
 gccgcccca tgagaccaa ctcgtttgat ggaagcattg tgagctcata ttgacaacg 5220
 cgcagtcgcc catggccgg ggtgcgtcag aatgtgatgg gctccagcat tgatggctgc 5280
 ccgctcctg ccgcaaacct tactacctg acctacgaga ccgtgtctgg aacgccgtt 5340
 gagactcag cctccgccgc cgcttcagcc gctgcagcca ccgcccggg gatgtgact 5400
 gactttgct tctgagccc gcitgcaagc agtgcagctt cccgttcac cgcccgcat 5460
 gacaagtga cggctcttt ggcaaatg gatcttga cccgggaact taatgtctt 5520
 tctcagcagc ttttgatct gcgccaagc gttctgccc tgaaggcttc cccccctcc 5580
 aatcggttt aaacataaa taaaaacca gactctgtt ggatttggat caagcaagt 5640
 tctgtctgc ttatttagg ggttttgcg gcgcggtagg cccgggacca cgggtctcg 5700
 tctgtaggg tctgtgtat ttttccagg acgtggtaaa ggtgactct gatgtcaga 5760
 tacatgggca taagccctc tctgggtgg aggtagcacc actgcagagc ttcatgctgc 5820
 ggggtgtgt ttagatgat ccagtcgtg caggagcgt gggcgtggt cctaaaaatg 5880
 tcttcagta gcaagctgat tgcaggggc aggcccttgg tgaagtgtt tacaagcgg 5940
 ttaagctggg atgggtgcat acgtgggat atgagatgca tcttgactg tattttagg 6000

ttggctatgt tcccagccat atccctccgg ggattcatgt tgtgcagaac caccagcaca 6060
 gtgtatccgg tgcacttggg aaatttgta ttagcttag aaggaaatgc gtggaagaac 6120
 ttggagacgc cttgtgacc tcaagattt tccatgcatt cgtccataat gatggcaatg 6180
 ggccacacgg cgccggcctg ggcaagata ttctgggat cactaacgtc atagttgtgt 6240
 tccaggaatga gatcgtcata ggccattttt acaaaagcgc ggccggagggt gccagactgc 6300
 ggtataatgg ttccatccgg cccagggggcg tagttacct cacagatttg catttcccac 6360
 gctttgagtt cagatggggg gatcatgtct acctgcgggg cgaagaagaa aacggtttcc 6420
 gggttagggg agatcagctg ggaagaaagc aggttccctga gcagctgcga ctaccgcag 6480
 ccggtggggc cgtaaatcac acctattacc ggcgtcaact ggtagttaag agagctgcag 6540
 ctgcctcatc cctgagcagc gggggccact tcgttaagca tgcctcgac tcgcatgttt 6600
 tcctgacca aatccgcccag aaggcgctcg ccgccagcg atagcagttc ttgcaaggaa 6660
 gcaaaatttt tcaacggttt gagaccgtcc gccgtaggca tgcctttgag cgtttgacca 6720
 agcagttcca ggccgtccca cagctcgggc acctgctcta cggcatctcg atccagcata 6780
 tctctcgtt tcgcgggttg gggcggttt cgtgtacggc cagtagtcgg tgcctgtcca 6840
 gcggggccag ggtcatgtct ttccacgggc gcagggtcct cgtcagcgta gtctgggtca 6900
 ggtgaagggt gtcgctccg ggctgcgcgc tggccagggt gcgctgagg ctgctcctgc 6960
 tgggtgctga gcgctccgg tcttcgcct gcgctgcgc caggtagcat ttagcatgg 7020
 tctcatagtc cagccctcc gcgcgtggc ccttgccgcg cagcttccc ttggaggagg 7080
 gcccgcacga ggggcagtc agactttga gggcgttagag ctgggcgcg agaataaccg 7140
 attccgggga gtaggcaccc gccccgacgg ccccgacagc ggtctcgcac tccacgagcc 7200
 aggtgagctc tggccgttcg gggcacaana ccagggttcc cccatgcttt ttgatcggtt 7260
 tcttactctt ggtttccatg agccggtgtc cagcgtcgtt gacgaaaagg ctgtccgtgt 7320
 cccgtataac agacttgaga ggcctgtcct cagcgcgtgt tccgcgtcc tctcgtata 7380
 gaaactcgga ccactctgag acaaaaggctc gcgtccaggc cagcacgaag gaggtaagt 7440
 gggaggggga gcggtcgttg tccactaggg ggtccactcg ctccagggtg tgaagacaca 7500
 tctgcccctc ttccgcatca aggaaggtga ttggtttga ggtgtgacc acctgaccgg 7560
 gtgttctgta aggggggcta taaaaggggg tgggggcgcg ttcctccta ctctctccg 7620
 catcgtctgc tgcgaggggc agctgttggg gtgagtact cctctgaaaa gcgggcatga 7680
 cttctgcgtt aagatttga gtttcaaaa acgaggaggga ttgatattc acctggcccg 7740
 cgggtgatgc ttgagggtg gccgcaccca tctggtcaga aaagacaatc ttttttgtt 7800
 caagcttgtt ggcacaacgac ccgtagaggg cgttgacag caacttggcg atggagcgca 7860
 gggtttgtt ttgtcgcga tgcgcgcgt ccttgccgc gatgttagc tgcacgtatt 7920
 cgcgcgaac gcaccgccat tccggaaaga cgtgtgtgc ctctgcggc accaggtgca 7980
 cgcgcccaac gcggttgtgc aggttgacaa ggtcaacgt ggtggctacc tctccgcga 8040
 ggctctgtt ggtccagcag aggcggccgc ccttcgcga gcagaatggc ggtagggggt 8100
 ctactcgtt ctctccggg ggtctcgtt ccacggtaaa gacccgggc agcaggcgcg 8160
 cgtcgaagta gtctatctt catccttga agtctagcgc ctgctccat gcgcgggcg 8220
 caagcgcgc ctctatggg ttgattggg gaccccatgg catgggggtg gtaggcgcg 8280
 aggcctcat ggcgaatg tctgaaacgt agaggggctc tctgagtatt ccaagatatg 8340
 taggttagca tctccaccg cggatgctg gcgcacgta atcgtatgt tctgcccagg 8400
 gagcaggag gtcgggacc aggttctac ggccgggctg ctctgctcg aagactatct 8460
 gccgaagat gcatgtgag ttgatgata tggttggac ctggaagac ttgaagctgg 8520
 cgtctgtgag acctaccgc tcacgcaga aggagggcga ggaagtcgc agcttgtga 8580
 ccagctggc ggtgacctgc acgtctagg gcagtagtc cagggtttcc ttgatgatg 8640
 catactatc ctgtcccttt ttttcaca gctcgcggtt gaggacaaac tcttcgcgt 8700
 cttccagta ctcttgatc ggaaccctg cgccctcca acggttaag ctagcatgt 8760
 agaactggt gacggcctgg taggcgcagc atccctttc tacggtagc gcgtatgct 8820
 gcgcggcctt ccggagcgag ggttgggtga gcgcaagggt gtcctgacc atgactttga 8880
 ggtactgga ttgaagta gtgtctgc atccgccctg ctccagagc aaaaagtcg 8940
 tgccttttt ggaacgcga ttggcaggg cgaagggtac atcgttgaag agtatcttc 9000
 ccgcgcagg cataaagtt cgtgtgatc ggaagggtcc cggcacctcg gaacggtgt 9060
 taattacgt ggccgcgagc acgatctct caaagccgtt gatgttgtg cccacaatg 9120

aaagtccaa gaagcgcggg atgcccttga tggaggcaaa tttttaagt tcctcgtagg 9180
 tgagctcttc aggggagctg agcccgtgct ctgaaagggc ccagctctga agatagggt 9240
 tggaaagcga gaatgagctc cacaggtcac gggccattag catttgcagg tggtcgcgaa 9300
 aggtcctaaa ctggcgacct atggccattt ttctggggg gatgcagtag aagtaagcg 9360
 ggtctgttc ccagcgtcc catccaaggt tcgcggctag gtctcgcgcg gcagtcacta 9420
 gaggctcatc tcgccgaac ttcattacca gcatgaaggg cagcagctgc tccccaaagg 9480
 ccccatcca agtataggtc tctacatgt aggtgacaaa gagacgctcg gtgcgaggat 9540
 gcgagccgat cgggaagaac tggatctccc gccaccaatt ggaggagtggt ctattgatgt 9600
 ggtgaaagt gaagtcctcg cgacgggccc aacactcgtg ctggctttg taaaaacgtg 9660
 cgagctactg gcagcgtgc acgggctgta catcctgcac gaggtgacc tgacgaccgc 9720
 gcacaaggaa gcagagtggg aatttgagcc cctgcctgg cgggtttggg tgggtgtctt 9780
 ctactcggc gcttgtctt tgaccgtcg gctgctcgag gggagttacg gtgcatcgga 9840
 ccaccagcc gcgcgagccc aaagtccaga tctccgcgcg cggcggctcg agcttgatga 9900
 caacatcgcg cagatgggag ctgtccatgg tctggagctc ccgcggctc aggtcaggcg 9960
 ggagctctg caggtttacc tcgcatagac gggtcaggcg gcgggctaga tcaggtgat 10020
 gactaatctc caggggctgg ttggtggcgg cgtcgatggc ttgcaaggag ccgcatcccc 10080
 gcggcgcgac tacggtaccg cgccggggcg ggtggggcg ggggtgtcc ttgatgatg 10140
 catctaaaag cgttgacgcg ggcgagcccc cggaggtagg gggggtctcg gacccgcccg 10200
 gagagggggc aggggcacgt cgccgcgcgc cgccggcagg agctggtgtc gcgcgcgtag 10260
 gtgtctggc aacgcgacga cgccggcgtt gatctctga atctgcgcg tctcgtgaa 10320
 gacgacgggc ccggtgagct tgaacctgaa agagagtcg acagaatcaa ttccgtgtc 10380
 gttgacggcg gcctggcgca aaatctctg cagctctct gatgtgtt gatagcgat 10440
 ctggccatc aactgtcga tctctctc ctggagatc ccgcgtccg ctcgctccac 10500
 ggtggcgggc aggtcgttg aatgcgggc catgagctg gagaaggcgt tgagcctcc 10560
 ctggtccag acgcggctgt agaccagcc ccttcggca tcgcgggcg gcattgaccac 10620
 ctgcgcgaga ttgagctcca cgtccgggc gaagacgcgc tagtttcga ggcgtgaaa 10680
 gaggtagtg aggggtgtg cgggtgttc tgcacgaag aagtacataa cccagcgtc 10740
 caactgtgg atctgtat ccccaaggc ctcaaggcg tcatggcct cgtagaagtc 10800
 caccgcaag ttgaaaaact gggagttgc cgccgacac gttactct cctccagaag 10860
 acggatgag tcggcgacag tctcgcgcac ctgcgcctca aaggctacag gggcctctc 10920
 ttctctca atctctct ccaaaaggc ctcccctct tctctctg cgggcggtg 10980
 ggagggggg acacggcgc gcagcgcgc caccgggagg cgtcgacaa agcgcctcg 11040
 catctcccc cggcgacgc gcattgtct ggtgacggcg cgccgttct cgccggggcg 11100
 cagttggaag acgccgccg tcatgtccc gttatgggtt ggcggggggc tggcatgcg 11160
 cagggatac gcgctaaca tgcattcaa caattgtgt gtaggtact cgccgccgag 11220
 ggacctgagc gagtccgat cgaccggatc ggaaccctc tcgagaaagg cgtctaaca 11280
 gtcacagtc caaggtaggc tgcacacgt ggcggggcg agcggggcg ggtcggggtt 11340
 gttctggcg gagggtctg tcatgatga attaaagtag gcggtctga gacggcgat 11400
 ggtcgacga agcaccatgt cttgggtcc ggcctgctga atgcgagcg ggtcgccat 11460
 gcccagggt tcgtttgac atcgcgcgag gctttgtg tagtcttga tgagccttc 11520
 taccggcat tctctctc ctctcttg tctgcatc ctgcatct tcgtcgcg 11580
 ggcggcgag ttggccgta ggtgcgccc tctctccc atcgtgtga cccgaagc 11640
 cctcatcgc tgaagcagg ctaggctgc gacaacgcgc tcgctaata tggctgctg 11700
 caactcgtg agggtagact ggaagtcac catgtccaca aagcggtgt atgcgccgt 11760
 gttgatgtg taagtgcagt tggccataa ggaccagta acggtctgt gaccggctg 11820
 cgagagctc gttgacctga gacgcgagta agccctcgag tcaataact agtcgttga 11880
 agtccgacc aggtactgt atcccacaa aaagtgcgc ggcggctggc gtagagggg 11940
 ccagcgtagg gtggccggg ctccggggc gagatctcc aacataagg gatgatacc 12000
 gtagatgat ctggacatc aggtgatgc ggcggcggtg gtagggcg gcgaaagtc 12060
 gcggacgcg ttccagatgt tgcgcagcg caaaaagtc tccatggtc ggacgtctg 12120
 gccgtcagg cgccgcaat cgtgacgt ctgaccgtg caaaaggaga gcctgtaagc 12180
 ggcactctt ccgtgtgtg gtggataat tcgcaagggt atcatggcg acgaccggg 12240

ttccgagcccc gtatccggcc gtccgccgtg atccatgcgg ttaccgccc cgtgtcgaac 12300
 ccaggtgtgc gacgtcagac aacggggggag tgctctttt ggcttcctc caggcgccgc 12360
 ggctgtgtgc ctactttt tggccactgg ccgcgcgcag cgtaacgggt taggctggaa 12420
 agcgaaagca ttaagtggct cgctccctgt agccggaggg ttatttcca agggtgagt 12480
 cgcgggaccc ccggttcgag tctcggaccg gccgggactgc ggcgaacggg ggtttgcctc 12540
 cccgtcatgc aagaccccgc ttgcaaatc ctccggaaac agggacgagc cctttttt 12600
 ctttccag atgcatccgg tgctcggcca gatgccccc cctctcagc agcggaaga 12660
 gcaagagcag cggcagacat gcagggcacc ctcccctct cctaccgct caggaggggc 12720
 gacatccgcg gttgacgcg cagcagatgg tgattacgaa cccccgcgc gccggggccc 12780
 gactactctg gacttgagg agggcgaggg cctggcgccg ctaggagcgc cctctctga 12840
 ccgggaccca aggggtgcgc tgaagcgtga tacgcgtgag gcgtacgtgc gcggcgagaa 12900
 cctgtttcgc gaccgcgagg gagaggagcc cgaggagatg cgggacgaa agttccacgc 12960
 agggcgcgag ctgcggcatg gcctgaatcg cagcggttg ctgcgcgagg aggaacttga 13020
 gcccgacgcg cgaaccggga ttgtcccgc gcgcgcacac gtggcgccgc ccgacctgt 13080
 aaccgcatac gagcagcgg tgaaccagga gattaactt caaaaaagc ttaacaacca 13140
 ctgtgtacg ctgtgtgcgc gcgaggagg gtctatagg ctgatgcat tgtgggactt 13200
 tgaagcgcg ctggagcaaa acccaaatag caagccgctc atggcgagc ttttcttat 13260
 agtcagcac agcagggaca acgaggcatt cagggatgc ctgtaaaac tagtagagcc 13320
 caggggcgcc tggctgctg atttgataaa catctgcag agcatagtg tgcaggagcg 13380
 cagctgagc aggtggccgc catcaactat tccatgcta ccctgggcaa 13440
 gttttacgcc cgcaagatat accatcccc ttacgttccc atagacaagg aggtaaat 13500
 cgaggggctc tacatgcgca tggcgctgaa ggtgctfacc ttgagcgag acctggcgct 13560
 ttatcgcaac gagcgcatcc acaaggccgt gagcgtgagc cggcgccgcg agctcagcga 13620
 ccgcgagctg atgcacagcc tgcaagggc cctggctggc acggcgagcg gcgatagaga 13680
 ggccgagctc tacttgacg cggcgctga cctgcgtgg gcccaagcc gacgcgcct 13740
 ggaggcagct ggggccggac ctggctggc ggtggcacc gcgcgcgctg gcaacgtcgg 13800
 cggcgtggag gaatatgac aggacgatga gtacgagcca gaggacggcg agtactaagc 13860
 tgtgatgtt ttgatcagat gatgcaagc gcaacggacc cggcggtgcg ggcgcgctg 13920
 cagagccagc cgtccggcct taactccac gacgactggc gccaggtcat ggaccgcatc 13980
 atgtcgtga ctgcgcgcaa tctgacgcg ttccggcagc agccgcaggg caaccggctc 14040
 tccgaattc tgaagcgtg ggtcccggc gcgcgcaacc ccacgcacga gaaggtgctg 14100
 gcgatcgtaa acgcgctgac cgaaaacagg gccatccggc ccgacgaggg ccgctgtgct 14160
 tacgacgcgc tgcctcagc cgtggctcgt tacaacagc gcaacgtgca gaccaacctg 14220
 gaccggctgg tgggggatgt gcgcgaggcc gtggcgagc gtgagcgcg gcagcagcag 14280
 ggcaacctgg gctccatgtg tgcactaac gccttctga gtacacagcc cgccaactg 14340
 ccgccccgac agggaggacta caccaactt gtgagcgac tgcggctaag ggtgactgag 14400
 acaccgaaa gtgaggtgta ccagtctgg ccagactatt ttttcagac cagtagacaa 14460
 ggctgcaga ccgtaaacct gagccaggct ttcaaaact tgcaggggct gtgggggggt 14520
 cgggtccca caggcgaccg cgcgaccgtg tctagctgc tgacgcccac ctcgcgctg 14580
 ttgctcgtc taatagccc cttcaggac agtggcagcg tgtccggga cacataccta 14640
 ggtcacttgc tgacactga ccgcgaggcc ataggtcagg cgcatgtgga cagcactact 14700
 ttccaggaga ttacaagtgt cagccgcgc ctggggcagg aggcacgggg cagcctggag 14760
 gcaacctaa actacctgt gaccaaccg gcgcagaaga tcccctcgtt gcacagtta 14820
 aacccgagg agggcgcat tttcgctac gtgcagcaga gcgtgagcct taacctgatg 14880
 cgcgacgggg taaccccag cgtggcgtg gacatgacc gcgcgaacat ggaaccgggc 14940
 atgtatgct caaacggcc gttatcaac cgctaatgg actactgca tcgcgcggcc 15000
 gccgtgaacc ccgagtatt caccaatgcc atctgaacc cgcactggct accgcccc 15060
 ggtttctaca ccgggggatt cgaggtgccc gagggtaac atggattct ctgggagcag 15120
 atagacgaca gcgtgtttc cccgcaacc cagaccctgc tagagtga acagcgcgag 15180
 caggcagagg cggcgctgc aaaggaaagc ttccgaggg caagcagctt gtccgatcta 15240
 tgcgctgcgg ccccgcgctc agatgctagt agccatttc caagcttgat aggtctctt 15300
 accagcactc gcaccaccg ccccgccctg ctggcgagg aggagtacct aaacaactc 15360

ctgctgcagc cgagcgcgga aaaaaacctg cctccggcat ttcccaacaa cgggtagag 15420
 agcctagtgg acaagatgag tagatggaag acgtacgcgc aggagcacag ggacgtgcca 15480
 ggcccggccc cgcccaccg tcgtcaaagg cagcaccgtc agcgggggtct ggtgtgggag 15540
 gacgatgact cggcagacga cagcagcgtc ctggtttgg gagggagtgg caaccgttt 15600
 gcgcaccttc ccccaggct ggggagaatg ttttaaaaa aaaaaagca tgatgcaaaa 15660
 taaaaaact accaaggcca tggcaccgag cgttggttt ctgtattcc ccttagtatg 15720
 cggcgcgcgg cgtgtatga ggaaggtcct cctccctct acgagagtgt ggtgagcgcg 15780
 gcgccagtgg cggcggcgct ggggttcccc ttgatgctc cctgggacc gccgtttgtg 15840
 cctccgcggt acctgcggcc taccgggggg agaaacagca tccgttactc tgagtggca 15900
 cccctattcg acaccaccg tgtgtacctg gtggacaaca agtcaacgga tgtggcatcc 15960
 ctgaactacc agaagcagca cagcaacttt ctgaccagg tcattcaaaa caatgactac 16020
 agccggggg aggcagcac acagaccatc aatcttgacg accggtcgca ctggggcgcc 16080
 gacctgaaaa ccatctgca taccaacatg ccaaatgtga acgagtcat gttaccaat 16140
 aagtttaagg cgcgggtgat ggtgtcgcgc ttgcctacta aggacaata ggtggagctg 16200
 aaatacagat ggtgtggagt cagctgccc gagggcaact actccgagac catgaccata 16260
 gaccattatga acaacgcgat cgtggagcac tacttgaag tggcgagaca gaacggggtt 16320
 ctggaagcgc acatcggggt aaagtgtgac acccgcaact tcagactggg gtttgacccc 16380
 gtactggct ttgtcatgcc tgggttatat acaaacgaag ccttccatcc agacatcatt 16440
 ttgctgccag gatcgggggt ggacttcacc cacagccgcc tgagcaactt gttgggcatc 16500
 cgcaacgtgg aaccctcca ggaggccttt aggtacacat acgatgatc ggagggtggt 16560
 aacattccc cactgttga tgtggacgcc taccaggcga gttgaaaga tgaccaggaa 16620
 cagggcgggg gtggcgagg cgcgagcaac agcagtggca gcggcgcgga agagaactcc 16680
 aacgcggcag cgcgggcaat gcagcgggtg gaggacatga acgatcatg cattcgcgcg 16740
 gaccatttg ccacacgggc tgaggagaag cgcgtgagg ccgaagcagc ggccgaagct 16800
 gccgccccg ctgcgaacc cgaggtcgag aagcctcaga agaaaccggt gatcaaaccc 16860
 ctgacagagg acagaagaa acgcagttac aacctaataa gcaatgacag cacccttacc 16920
 cagtaccgca gctgtacct tgcatacaac tacggcgacc ctacagcgg aatccgctca 16980
 tggcaacctg ttgactcc tgacgtaac tgcggtcgg agcaggtcta ctggtctgtg 17040
 ccagacatga tgcaagacc cgtgacctc cgctccacgc gccagatcag caactttccg 17100
 gtgtgtggcg ccgagctgtt gccgtgacac tcaagagct tctacaacga ccaggccgtc 17160
 tactccaac tcattccga gtttacctt ctgaccacg tgttcaatc ctttcccgag 17220
 aaccagattt ttgcgcgcc gccagcccc accatcacca ccgtcagtga aaactttct 17280
 gctctcacag atcaggggac gctaccgctg cgcaacagca tcggaggagt ccagcgagt 17340
 accattactg acgccagagc ccgcacctgc cctacgttt acaaggccct ggcatagtc 17400
 tcgcgcgcg tcctatcgag ccgcacttt tgagcaagca tgtccatct tatatcgccc 17460
 agcaataaca cagggtggg cctgcgctc ccaagcaaga tgtttgcgg ggccaagaag 17520
 cgctccgacc aacaccagt gcgcgtgcgc gggcactacc gcgcgccctg gggcgcgcac 17580
 aaacgcggcc gcatgggag caccaccgtc gatgacgcca tcgacgcggt ggtggaggag 17640
 gcgcgcaact acacggccac gccgccacca gtgtccacag tggacgcggc cattcagacc 17700
 gtgtgtcgcg gagcccgcg ctatgctaaa atgaagagac ggccgaggcg cgtagcacgt 17760
 cgccaccgcc gccaccggg cactccgcc caacgcgcgg cggcgccctt gcttaaccgc 17820
 gcacgtcgca ccggccgac gccggccatg cggcccgctc gaaggtggc cgcgggtatt 17880
 gtcactgtgc ccccgagtc caggcgacga gcggccgccc cagcagccgc gccattagt 17940
 gctatgactc aggggtcgag ggccaacgtg tattgggtgc gcgactcgt tagcggcctg 18000
 cgcgtgcccc tgcgacccc cccccgcgc aactagattg caagaaaaaa ctacttagac 18060
 tctactgtt gtatgtatcc agcggcgcg gcgcgcaacg aagctatgt caagcgcaaa 18120
 atcaagaag agatgctcca ggtcatcgcg ccggagatct atggccccc gaagaaggaa 18180
 gagcaggatt acaagcccc aaagctaaag cgggtcaaaa agaaaaagaa agatgatgat 18240
 gatgaacttg acgacgagt ggaactgctg cagctaccg cgcccaggcg acgggtacag 18300
 tggaaaggtc gacgcgtaaa acgtgtttt cgaccgggca ccaccgtagt cttacgccc 18360
 ggtgagcgct ccaccgcac ctacaagcgc gtgtatgat aggtgtacgg cgacgaggac 18420
 ctgcttgagc aggcacaaga cgcctcggg gaggttgcct acggaagcg gcataaggac 18480

atgtctggcgt tgcctgtgga cgagggaac ccaacaccta gcctaaagcc cgtaacactg 18540
 cagcaggctgc tgcccgcgct tgcacgtcc gaagaaaagc gcgcctaaa gcgcgagtct 18600
 ggtgacttgg caccaccgt gcagctgatg gtacccaagc gccagcgact ggaagatgtc 18660
 ttgaaaaaaa tgaccgtgga acctgggctg gagcccgagg tccgcgtgcg gccaatcaag 18720
 cagggtggcg cgggactggg cgtgcagacc gtggacgttc agataccacac taccagtagc 18780
 accagtattg ccaccgccac agagggcatg gagacacaaa cgtccccggt tgcctcagcg 18840
 gtggcggatg ccgcggtgca ggccgtcgtc gcggccgctg ccaagacctc tacggagggtg 18900
 caaacggacc cgtggatgtt tcgcgtttca gccccccggc gcccgcccg ttccaggaag 18960
 tacggcgccg ccagcgcgct actgccgaa tatgccctac atccttcac tgcgcctacc 19020
 ccgggtatc gtggtacac ctaccgcccc agaagacgag caactaccg acgccgaacc 19080
 accactggaa ccgcgcgccc cggtcgcgt gcgcagccc tgcggcccc gatttcctg 19140
 cgcagggtgg ctgcgaagg aggcaggacc ctggtgtgct caacagcgcg ctaccacccc 19200
 agcatgttt aaaagccggt cttgtgtt ctgcagata tggccctcac ctgccgcctc 19260
 cgtttccggg tgcgggatt ccgaggaaga atgcaccgta ggaggggcat gggcgccac 19320
 accactggaa ccgcgcgccc cggtcgcgt gcgcagccc tgcggcccc gatttcctg 19380
 atgcggcggt gtatctgtcc cctcttatt cactgatcg ccgcggcgat tggcgccgtg 19440
 ccgggaattg catcgtggc ctgcaggcg cagagacact gattaaaaac aagttgcatg 19500
 tggaaaaatc aaataaaaa gtctggactc tcacgtcgc ttgctctgt aactattttg 19560
 tagaattgaa gacatcaact ttgcgtctc ggccccgga cagggtcgc gccggttcat 19620
 gggaaactgg caagatatcg gcaccagcaa tatgagcgtt ggcccttca gctggggctc 19680
 gctgtggagc ggcatataaa attcgggtc caccgttaag aactatggca gcaaggcctg 19740
 gaacagcagc acaggccaga tgcagggga taagtgaag gagcaaaatt tcaacaaaa 19800
 ggtcgtgagc gccctggcct ctgcattag cggggtggtg gacctgcca accagcgagt 19860
 gcaaaataag attaacagta agctgatcc ccgcctccc gttagaggagc ctccacggc 19920
 cgtggagaca gtgtctcag agggcgctgg cgaagcgtt ccgcgcccc acagggaaga 19980
 aactctgtg acgcaaatg acgagcctc ctgtacgag gaggcactaa agcaaggcct 20040
 gccaccacc cgtcccatcg cgcccatggc taccggagt ctgggccagc acacaccgt 20100
 aacgtggac ctgcctccc ccgcccacac ccagcagaaa cctgtgtgc caggcccgac 20160
 cgccgttgt gtaaccgtc ctaccgccc gtccctgccc ccgcccga cgggtccgct 20220
 atcgttggc ccctgacca gtggcaact gcaaacgaca ctgaacgca tctgtgtgt 20280
 gggggtgcaa tccctgaag gccacgatg cttctgatg ctacgtgtc gtatgtgtg 20340
 catgtatgct tccatgtgc cgccagagga gctgtgagc cgccgcccgc ccgcttcca 20400
 agatggctac ccctcgtat atgcgcgagt ggtcttcat gcacatctc ggccaggacg 20460
 cctcggagta cctgagcccc gggctgtgct agtttgcgg cgccaccgag acgtacttca 20520
 gcctgaataa caagttaga aaccccacgg tggcgctac gcacgacgtg accacagacc 20580
 ggtccagcg ttgacgctg cgggtcatcc ctgtggaccg tgggatact cgtactcgt 20640
 acaaggcgcg gttcaccta cctgtgggtg ataaccgtg gctggacatg gttccacgt 20700
 actttgatc ccgcgcgctg ctggacaggg gccctactt taagccctac tctggcactg 20760
 cctacaacgc cctggctccc aagggtgccc caatccttg cgaatggat gaagctgcta 20820
 ctgtcttga aataaaccta gaagaaggag acgatgaca cgaagacgaa gtacagagc 20880
 aagctgagca gcaaaaaact cactatttg gcaggcgcc ttattctgt ataataatta 20940
 caaaggaggg tattcaata ggtgtcgaag gtcaaacacc taatatgcc gataaaact 21000
 ttcaacctga acctcaata ggagaatct agtggtagc aacagaaat aatcatgcag 21060
 ctgggagagt cctaaaaag actaccccaa tgaacctat ttacgttca tatgaaaaa 21120
 ccacaaatga aatggaggg caaggcattc ttgtaagca aaaaatgga aagctagaaa 21180
 gtcaagtga aatgcaatt ttctcaacta ctgagcgag cgaggcaat ggtgataact 21240
 tgactcctaa agtgggtattg tacagtgaag atgtagat agaaaccca gacactata 21300
 ttcttcatg gccactatt aaggaggga actcacgaga actaatggc caacaatcta 21360
 tgcccaacag gcctaattac attgctttta gggacaatt tattgtcta atgtattaca 21420
 acagcaggg taatatgggt gttctggcg gccaaagcat gcagtgaat gctgttag 21480
 atttgaaga cagaacaca gagcttcat accagcttt gcttgatcc attggtgata 21540
 gaaccagta cttttctat tggaaacagg ctgtgacag ctatgatcca gatgttaga 21600

ttattgaaa tcattggaact gaagatgaac ttccaaatta ctgctttcca ctgggaggtg 21660
 tgattaatac agagactctt accaaggtaa aacctaaac aggtcaggaa aatggatggg 21720
 aaaaagatgc tacagaattt tcagataaaa atgaataag agttggaaat aatttgcca 21780
 tggaaatcaa tctaaatgcc aacctgtgga gaaatttctt gtactccaac atagcgctgt 21840
 atttgcggca caagctaaag tacagtccct ccaacgtaaa aatttctgat aacccaaaca 21900
 cctacgacta catgaacaag cgagtgtgtg ctcccgggct agtggactgc tacattaacc 21960
 ttggagcacg ctgttcctt gactatatgg acaacgtcaa cccattaac caccaccga 22020
 atgttggcct gcgtaccgc tcaatgtgc tgggcaatgg tcgctatgtg cccctccaca 22080
 tccaggtgcc tcagaagttc ttgccatta aaaacctctt tctctgcg ggetcataca 22140
 cctacgagtg gaacttcagg aaggatgta acatgttct gcagagctcc ctaggaaatg 22200
 acctagggt tgacggagcc agcataagt ttgatagcat ttgctttac gccaccttct 22260
 tccccatggc ccacaacacc gcctccagc ttgaggccat gcttagaaac gacaccaacg 22320
 accagtctt taacgactat ctctccgccc ccaacatgct ctaccctata cccgccaacg 22380
 ctaccaacat gcccatatcc atccccccc gcaactggcg ggccttccgc ggttgggct 22440
 tcacgcgctt taagactaag gaaaccccat cactgggctc gggtacgac cctattaca 22500
 cctctgctg ctctatccc tactagatg gaaccttta cctcaaccac acctttaaga 22560
 agtgggcat tactttgac tcttctgca gctggcctgg caatgaccgc ctgttacc 22620
 ccaacgagtt tgaaataag cgtcactgt acggggaggg ttacaacgtt gccagtgta 22680
 acatgacaa agactgttc ctgtacaaa tctagctaa ctataacat ggctaccagg 22740
 gttctatgc ccagagagc tacaaggacc gcatgtact tttctttag aactccagc 22800
 ccatgagccg tcagtggtg gatgataa aatacaagga ctaccaacag gtgggcatcc 22860
 tacaccaaca caacaactct ggattgttg gctacctgc cccaccatg cgcgaaggac 22920
 aggcctaccc tgtaacttc cctatccgc ttataggcaa gaccgagtt gacagcatta 22980
 acccgcaaaa gttctttgc gatcgaccc ttggcgcat cccatttcc agtaacttta 23040
 tgtccatggc cgcactaca gacctgggccc aaaaccttct ctacgcaac tccgccacg 23100
 cgctagacat gacttttag gtggtaccca tggagagcc cacccttct tatgtttgt 23160
 ttgaagtct tgacgtgtc cgtgtgacc agccgaccc cggtgtcgc gaaacctgt 23220
 acctgcgac gcccttctg gccggcaac ccacaacata aagaagcaag caacatcaac 23280
 aacagctgcc gccatggct ccagttagca ggaactgaaa gccattgtca aagatcttg 23340
 ttgtgggcca tatttttg gcacctatga caagcgctt ccaggcttt ttctccaca 23400
 caagctgcc tgcgcatag tcaatacggc cggtcgcgag actgggggag tacactggat 23460
 ggctttgac ttggaaccgc actcaaaaac atgtacctt ttgagccct ttgctttt 23520
 tgaccagcga ctcaagcagg ttaccagtt ttagtagcag tcaactctgc gccgtagcgc 23580
 cattgtctt tccccgacc gctgtataac gctggaaaag tccacccaaa gcgtacaggg 23640
 gcccaactcg gccgctgtg gactattctg ctgcatgtt ctccagcct ttgccactg 23700
 gcccaaaact ccatggatc acaacccac catgaacctt attaccggg tacccaactc 23760
 catgtcaac agtccccagg tacagccac cctgcgtgc aaccaggaac agctctacag 23820
 ctctctggag cgcactcgc cctactccg cagccacagt gcgcagatta ggagcggcac 23880
 ttctttgt cactgaaaa acatgaaaa ataattact agagacactt tcaataaagg 23940
 caaatgctt tattgtaca ctctgggtg attattacc cccacctg ccgtctgcgc 24000
 cgtttaaaaa tcaagggggt tctgccgcgc atcgtatgc gccactggca gggacacgtt 24060
 gcgactagg tgtttagtgc tccactaaa ctacggcaca accatccgc gcagctcgt 24120
 tatctgaag tcgcagttg ggctccgcc ctgcgcgcgc gatttgcgac acacagggtt 24180
 gcagcactgg aacactatca gcgccgggtg gtgcacgtg gccagcagc tctgtcggga 24300
 gatcagatcc gcgtccaggt cctccgctt gctcaggcg aacggagta actttgtag 24360
 ctgcctccc aaaaaggcg cgtgccagg ctttgagtg cactgcacc gtatggcat 24420
 caaaggtga ccgtgcccg tctggcggtt aggatacag ccctgcataa aagccttgat 24480
 ctgttaaaa gccacctgag cttttgcgc ttacagaga aacatgccg aagacttgc 24540
 ggaactga ttggccggac agcccgctc gtgcacgag cacttgcgt cgtgttga 24600
 gatctgacc aatttggc cccacgggt ctcacgac ttggccttg tagactgtc 24660
 cttacgcgc cgctgccgt ttctctgt cacatccatt tcaatcacgt gctcttatt 24720

tatcataatg cttccgtgta gacacttaag ctgccttcg atctcagcgc agcgggtgcag 24780
 ccacaacgcg cagcccgtgg gctcgtgatg ctgttaggtc acctctgcaa acgactgcag 24840
 gtacgacctg aggaatcgcc ccatcatcgt cacaagggtc ttgttgctgg tgaagggtcag 24900
 ctgcaacccg cgggtgctct cgttcagcca ggcttgcac acggccgcca gagcttccac 24960
 ttgttcagcg agtagttga agttgcctt tagatcgta tcacgtggt actgttccat 25020
 cagcgcgcgc gcagcctcca tgccttctc ccacgcagac acgactgcga cactcagcgg 25080
 gttcatcacc gtaattcac ttccgcttc gctgggctct tctcttctc ctgcgtccg 25140
 cataccacgc gccactgggt cgtcttcatt cagccgccgc actgtgcgt tactctctt 25200
 gccatccttg attagcacgc gtgggttgct gaaacccacc attgtagcg ccacatcttc 25260
 tcttcttcc tcgctgtcca cgattacctc tgggtgatgc gggcgctcgg gcttgggaga 25320
 agggcgcttc ttttctct tgggcgcaat ggccaaatcc gccgcgcagg tcgatggcgg 25380
 gggcggggg gtgcgcggca ccagcgcgtc ttgtgatgag tcttctcgt cctcggaact 25440
 gatacgccgc ctatccgct ttttggggg cgcccgggga ggccggcgcg acgggggacgg 25500
 ggacgacacg tctccatgg ttgggggacg tcgcgcgcga ccgcgtccgc gtcgggggt 25560
 gtttcgcgc tgcctctct ccgactggc catttcttc tctataggc agaaaaagat 25620
 attggagtg gtgcagaaga aggacagcct aaccgcccc tctgagttcg ccaccaccgc 25680
 ctccaccgat gccgccaacg cgctaccac ctcccccgc gaggcacccc cgcttgagga 25740
 ggaggagtg attatcgagc aggaccacgg ttttgaagc gaagacgacg aggaccgctc 25800
 agtacaaca gaggataaaa agcaagacca ggacaacgca gaggcaaacg aggaacaagt 25860
 tggcggggg gacgaaaggc atggcgacta cctagatgtg ggagacgacg tgcgttgaa 25920
 gcatctcag cgccagtgcg ccattatctg cgacgcgttg caagagcgca gcgatgtgcc 25980
 cctcgccata gcggatgtca gccttgcta cgaacgccac ctattctcac cgcgcgtaac 26040
 ccccaaacgc caagaaaacg gcacatgcga gcccaaccgc gcctcaact tctacccgt 26100
 attggcgtg ccagagggtc ttgccacctc tcacatctt ttccaaaact gcaagatacc 26160
 cctatctcg cgtccaacc gcagccgagc ggacaagcag ctggccttgc ggacggcgcg 26220
 tgtcatact gatacgcct cgctcaacga agtgccaaaa atctttgag gcttgagac 26280
 cgacgagaag cgcgcgcaa acgctctgca acaggaaaac agcgaatatg aaagtcaac 26340
 gtgagtggt gtggaactcg agggtgacaa cgcgcgccca gccgtactaa aacgcagcat 26400
 cgaggacacc cacttgctc acccggcact taacctacc cccaaggtca tgagcacagt 26460
 catgagtgag ctgatcgtgc gccgtgcga gcccttgag agggatgcaa attgcaaga 26520
 acaaacagag gagggcctac ccgcagttgg cgacgagcag ctacgcgcgt ggcttcaac 26580
 gcgcgagcct gccgacttgg aggagcgacg caaactaatg atggccgcag tgcctgttac 26640
 cgtggagctt gagtgcacgc agcgggtctt tgcgacccg gagatgcagc gcaagctaga 26700
 ggaaacattg cactacacct ttcgacaggc ctacgtacgc caggcctgca agatctcaa 26760
 cgtggagctc tgcaacctgg tctctacct tggaaatttg cacgaaaacc gccttgggca 26820
 aaacgtgct cattccacgc tcaaggcgca ggcgcgccgc gactacgtcc cgcactgct 26880
 ttactattt ctatgtaca cctggcagac ggccatgggc gtttggcagc agtgcttga 26940
 ggagtgcaac ctcaaggagc tgcagaaact gctaaagcaa aactgaagg acctatggac 27000
 ggcttcaac gagcgtccg tggccgcgca cctggcggaac atcatittcc ccgaacgcct 27060
 gcttaaaacc ctgcaacagg gtctgccaga ctccaccagt caaagcatgt tgcagaactt 27120
 taggaactt atctagagc gctcaggaat ctgcccgc accgtctgtg cacttctag 27180
 cgacttttg ccattaagt accgcgaatg ccctccgcgt ctttggggcc actgtacct 27240
 tctgcagta gcaactacc ttgcctacca ctctgacata atggaagacg tgagcgggtga 27300
 cggctactg gagtgtcact gtcgctgcaa cctatgcacc ccgcaccgct ccttggttg 27360
 caattgcag ctgcttaacg aaagtcaaat tateggtacc tttagctgc agggtcctc 27420
 gcctgacgaa aagtcgcgcg ctccgggggt gaaactcact ccggggctgt ggacgtcggc 27480
 tacttctgc aaattgtac ctgaggacta ccacgccac gagattaggt tctacgaaga 27540
 ccaatccgc ccgcctaatg cggagcttac cgctgcgtc attaccagc gccacattct 27600
 tggcaattg caagccatca acaagcccg ccaagagttt ctgtacgaa agggacgggg 27660
 ggttacttg gacccccagt ccggcgagga gctcaacca atccccgc cgccgcagcc 27720
 ctatcagcag cagccgcggg ccttgcttc ccaggatgc acccaaaaag aagctgcagc 27780
 tgcgcgcgcc acccacggac gaggaggaat actgggacag tcaggcagag gaggttttg 27840

acgaggagga ggaggacatg atggaagact gggagagcct agacaggaa gcttccgagg 27900
 tcgaagagggt gtcagacgaa acaccgtcac cctcggtcgc attcccctcg ccggcgcccc 27960
 agaaatcggc aaccggttcc agcatggcta caactccgc tcctcaggcg ccggcgccac 28020
 tgcccgttcg ccgaccaaac gctagatggg acaccactgg aaccagggcc ggtaagtcca 28080
 agcagccgcc gccgttagcc caagagcaac aacagcgcca aggetaccgc tcatggcgcg 28140
 ggcaagaa cgccatagtt gcttgcctgc aagactgtgg gggcaacatc tcctcgccc 28200
 gccgttttct tcttaccat cagggcgtgg ccttccccg taacatctg cattactacc 28260
 gtcatctcta cagccatac tgcaccggcg gcagcggcag caacagcag gccacacag 28320
 aagcaaggcg gaccgatatg caagactctg acaagccca agaatccac agcgcgcgca 28380
 gcagcaggag gaggagcgct gcgtctggcg ccaacgaaac cgtatcgac ccgcgagctt 28440
 agaacagga ttttccac tctgtatgt atattcaac agagcagggg ccaagaaca 28500
 gagctgaaaa taaaaaacag gtctctgcga tccctaccc gcagctgcct gtatcaca 28560
 agcgaagatc agcttcggcg cagcgtggaa gacgcggagg ctctctcag taaatactgc 28620
 gcgtgactc ttaaggacta gtttcgcgcc ctttctcaa ttaagcgcg aaaactacgt 28680
 catctccagc ggccacccc ggcccgagca cctgtgtca gcgccattat gagcaaggaa 28740
 attccacgc cctacatgtg gaggtaaccg ccacaaatgg gacttcggcg tggagctgcc 28800
 caagactact caaccggaat aaactacatg agcgcgggag cccacatgat atcccgggtc 28860
 aacggaatc gcgcccacg aaaccgaatt ctctggaaac aggcggtat taccaccaca 28920
 cctcgaata acctaatcc ccgtagtgg cccgctgccc tgggtacca gaaaagtccc 28980
 gtcccgcaa ctgtgtact tccagagac gcccgcccg aagtcagat gactaacta 29040
 gggcgcgagc ttgcggcgcg ctttctcac aggggtcggt cggccgggca gggataact 29100
 cactgacaa tcaggaggcg aggtattcag ctcaacgac agtcggtag ctctcgctt 29160
 ggtctcgcg cggacgggac attcagatc ggcggcgccg gccgctctc attcagcct 29220
 tctcccgcaa tcttaactct gcagacctc tctctgagc gcgctctgg aggcattgga 29280
 actctgcaat ttattgagga gtttgtcca tcggtctact ttaacccct ctcgggacct 29340
 cccggccact atccggatca attattct aacttgacg cggtaaagga ctccggcgac 29400
 ggctacgact gaattgtaag tggagaggca gagcaactgc gccgaaaca cctgggtcac 29460
 ttcccgccc acaagtgcct tgcccgcgac tccggtgagt ttgtactt tgaattgcc 29520
 gaggatcata tcaggggccc ggcgcacggc gtccggctta ccgccaggg agagcttgc 29580
 cgtagcctga ttccggaggt taccacgcgc cccctgtag ttgagcggga caggggaccc 29640
 tgtgttca ctgtatttg caactgctt aaccctggt tacatcaaga tctattccc 29700
 tttactaat aaaaaaaat aataagcat cacttacta aaatcagta gcaatttct 29760
 gtccagttta ttcagcagca cctcctgcc ctctccag ctctggtatt gcagcttct 29820
 cctggctgca aactttctc acaatctaa tggaaatgca gtttctctt gttcctgctc 29880
 atccgacccc actatctca tgttgtgca gatgaagcg gcaagaccgt ctgaagatac 29940
 ctcaacccc gtgtatcat atgacacgga aaccgtctt ccaactgtgc ctttcttac 30000
 tctcccttt gtatcccca atgggttca agagagtccc cctggggtac tcttttgcg 30060
 cctatccgaa cctctagta cctccaatgg catgcttgcg ctcaaatgg gcaacggcct 30120
 ctctctggac gaggccggca accttacct ccaaatgta accacttga gccacacct 30180
 caaaaaaac aagtcaaca taaacctgga aatatctga cccctcacg ttacctcaga 30240
 agccctaact gtggtcgccg ccgcacctt aatggtgcg ggcaacacac tcaccatgca 30300
 atcacaggcc ccgctaaccg tgcacgactc caaacttagc attgccacc aaggaccct 30360
 cacagtga gaaggaaagc tagccctgca aacatcagg cccctacca ccaccgatg 30420
 cagtacctt actatcactg cctcaccctc ttaactact gccactgta cctfgggcat 30480
 tgactgaaa gagcccatit atacacaaa tggaaaacta ggactaaagt acggggctcc 30540
 ttgcatgta acagacgacc taaacactt gaccgtagca actggtccag gtgtgactat 30600
 taataatact tcctgcaaa ctaaagtac tggagcctg ggtttgatt cacaaggcaa 30660
 tatgcaactt aatgtagcag gaggactaag gatgtattt caaacagac gccttatact 30720
 tgatgtagt tatcgtttg atgtcaaaa ccaactaat ctaagactag gacagggcc 30780
 tctttata aactcagccc acaactgga tattaactac acaaaaggcc ttactgtt 30840
 tacagcttca acaattcca aaaagctga ggtaaccta agcactgcca aggggtgat 30900
 gttgacgt acagccatag ccattaatgc aggagatggg ctgaatttg gttcacctaa 30960

tgcacaaac acaaatcccc tcaaaacaaa aattggccat ggcctagaat ttgattcaaa 31020
 caaggctatg gticttaaac taggaactgg ccttagtttt gacagcacag gtgccattac 31080
 agtaggaaac aaaaataatg ataagctaac ttgtggacc acaccagctc catctcctaa 31140
 ctgtagacta aatgcagaga aagatgctaa actcactttg gtcttaacaa aatgtggcag 31200
 tcaaatactt gctacagttt cagttttggc tgttaaaggc agtttggctc caatatctgg 31260
 aacagticaa agtgcctcct ttattataag atttgacgaa aatggagtg tactaaacaa 31320
 ttcttctctg gaccagaat attggaactt tagaaatgga gatctactg aaggcacagc 31380
 ctatacaaac gctgttgat ttatgcctaa cctatcagct tatccaaaat ctacaggtaa 31440
 aactgccaaa agtaacattg tcagtcaagt ttacttaaac ggagacaaaa ctaaacctgt 31500
 aacactaac attactaa acggtaacac ggaaacagga gacacaactc caagtgcata 31560
 ctctatgtca ttctatggg actggtctgg ccacaactac attaatgaaa tatttgccac 31620
 atctcttacc actttttcat acattgcccc agaataaaga atcgtttgtg ttatgttca 31680
 acgtgtttat ttccaattg cagaaaattt caagtcattt ttcatcagt agtatagccc 31740
 caccaccaca tagcttatac agatcacctg acctaatca aactcacaga accctagtat 31800
 tcaacctgcc acctccctcc caacacacag agtacacagt cctttctccc cggtcggcct 31860
 taaaagcat catatcatgg gtaacagaca tattcttagg tgttatattc cacacggttt 31920
 cctgtcgagc caaacgctca tcagtcatat taataaactc cccgggcagc tcacttaagt 31980
 tcatgtcgtg gtccagctgc tgaagccacag gctgctgccc aactgcggtg tcttaacgg 32040
 gcaggcaagg agaagtcac gcctacatgg gggtagagtc ataactgtgc atcaggatag 32100
 ggcggtgtgt ctgcagcagc gcgcgaataa actgctgccc ccgcgctccc gtctgcagg 32160
 aatacaacat ggcagtgctc tctcagcga tgattcgac cgcccgagc ataaggcgcc 32220
 ttgtctccg ggcacagcag cgcacccctga tctacttaa atcagcacag taactgcagc 32280
 acagcaccac aatattgttc aaaaaccac agtgcgaaggc gctgtatcca aagctcatgg 32340
 cggggaccac agaaccacg tggccatcat accacaagcg caggtagatt aagtggcgac 32400
 cctcataaaa cagctgggac ataaacatta cctcttttgg catgtgttaa ttaccacct 32460
 cccggtacca taaaacctc tgattaaaca tggcgccatc caccaccatc ctaaacagc 32520
 ttggccaaaac ctgcccgcgc gctataact gcagggaacc gggactggaa caatgacagt 32580
 ggagagccca ggactcgtaa ccatggatca tcatgctcgt catgatata atgttggac 32640
 aacacaggca cagtgcatata cacttctca ggattacaag ctctccccg gttagaacca 32700
 tatccagggg aacaacccat tctgaatca gcgtaaatcc cactgtcag ggaagacctc 32760
 gcacgttaact cagcttgtgc attgtcaaa tggttactt gggcagcagc ggatgatcct 32820
 ccagtatgtt agcgcgggtt tctgtctcaa aaggaggtag acgatcccta ctgtacggag 32880
 tgcgcccaga caaccgagat cgtgttggc gtatgtcat gccaaatgga acgccggagc 32940
 tagtcatatt tctgaagca aaaccaggtg cgggcgtgac aaacagatct gcgtctccg 33000
 tctcgcgct tagatcgtc tgtgtagtag ttgtagtata tccactctc caaagcatcc 33060
 aggcgcccc tggcttcggg ttctatgaa actccttcat gcgccgtgc cctgataaca 33120
 tccaccaccg cagaataagc cacaccagc caacctacac attcgttctg cgagtcacac 33180
 acgggaggag cgggaagagc tggagaacc atgtttttt ttatttcca aaagattatc 33240
 caaaacctca aatgaagat ctattaaag aacgcgctcc cctccggtgg cgtggtcaaa 33300
 ctctacagcc aaagaacaga taatggcatt tgaagatgt tgcacaatgg ctccaaaaa 33360
 gcaaacggcc ctcacgtcca agtggacgta aaggctaaac cctcagggt gaattctctc 33420
 tataaacatt ccagcacctt caacctgccc caaataattc tcatctgcc accttctcaa 33480
 tatactctca agcaaatccc gaataattaag tccggccatt gtaaaaatct gctccagagc 33540
 gccctccacc ttacgctca agcagcgaat catgattgca aaaattcagg ttctcacag 33600
 acctgtataa gattcaaaag cggaaacatta acaaaaatc cgcatcccc taggtccctt 33660
 cgcaggggcca gctgaacata atcgtgcagg tctgcacgga ccagcgcggc cacttcccc 33720
 ccaggaaacca tgacaaaaga acccacactg attatgacac gcatactcg agctatgcta 33780
 accagcgtag ccccgatgta agcttgttgc atgggcggcg atataaatg caagggtcgt 33840
 ctcaaaaat caggcaaac ctcgcgcaaa aaagaaagca catcgtatg atgctatgc 33900
 agataaaggc aggtaaagct cggaaccacc acagaaaaag acaccattt tctctcaac 33960
 atgtctcggg gtttctgcat aaacacaaa taaaataaca aaaaaacatt taaacattag 34020
 aagcctgtct tacaacagga aaaaacaccc ttataagcat aagacggact acggccatgc 34080

cgccgtgacc gtaaaaaaac tggtcaccgt gattaaaaag caccaccgac agctcctcgg 34140
 tcatgtccgg agtcataatg taagactcgg taaacacatc aggttgatc acatcgtca 34200
 gtgctaaaaa gcgaccgaaa tagcccgggg gaatacatac ccgaggcgt agagacaaca 34260
 ttacagcccc cataggaggt ataacaaat taataggaga gaaaaacaca taaacacctg 34320
 aaaaaccctc ctgcctaggc aaaaagcac cctcccgctc cagaacaaca tacagcgctt 34380
 ccacagcggc agccataaca gtcagcctta ccagtaaaaa agaaaaccta taaaaaac 34440
 accactgcac acggcaccag ctcaatcagt cacagtgtaa aaaagggccca agtgacagc 34500
 gagtatatat aggactaaaa aatgacgtaa cgggttaagt ccacaaaaa caccagaaa 34560
 accgcacgcg aacctacgcc cagaacgaa agcaaaaaa ccacaactt cctcaaatcg 34620
 tcacttccgt ttcccacgt tacgtcactt cccatttaa gaaaactaca attccaaca 34680
 catacaagtt actccgccct aaaacctacg tcaccggccc cggtccacg ccccgcgcca 34740
 cgtcacaaa tccaccctt cattatcata ttgcttcaa tccaaaaaa ggtatattat 34800
 tgatgatg 34808
 <210>7
 <211>34742
 <212>DNA
 <213>Recombinant human adenovirus serotype 5
 <220>
 <223>Материнская последовательность рекомбинантного аденовируса человека 5
 серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области
 <400> 7
 ccattctcaa taatatacct caaactttt tgtgcgcgtt aatatgcaa tgaggcgtt 60
 gaattgggg aggaaggcgc gtgattggc gagggatgag cgaccgttag gggcggggcg 120
 agtgacgttt tgatgacgtg gtgacgagga ggagccagtt tgcaagtct cgtgggaaaa 180
 gtgacgtcaa acgaggtgtg gttgaacac ggaataactc aatttccc cgctctctga 240
 caggaatga ggtgtttctg ggcggatgca agtgaacac ggccatttc gcgcgaaaac 300
 tgaatgagga agtgaacac tgagtaatt cgcgttatg gcaggagga gtaattgcc 360
 agggcgaggt agactttgac cgattacgtg ggggtttcga ttaccgtgtt ttacaccaa 420
 atttccgct acggtgtcaa agtccggtgt tttagctag gtgtcagctg atgccaggg 480
 tatttaaac tgcgtctcc agtcaagagg ccactctga gtgccagca gaagagttgc 540
 gatcatgag cgttgtcaa tatgagctc caatgcttc atcaaacgag ttggtgtcga 600
 tggcgccggc ggcgtctgca aaacagatac aaaactacat aagacccca cttatata 660
 tcttccac ccttaaccac gccagatcc gcgttaagat acattgatga gtttgacaa 720
 accacaacta gaatgcagtg aaaaaaatgc ttatttgtg aaatttgtga tgctattgct 780
 ttattgtaa ccaataaag ctgcaataaa caagtaaca acaacaattg caticattt 840
 atgttcagg ttcaggggga ggtgtgggag gtttttaaa gcaagtaaaa cctctacaa 900
 tgtggtatgg ctgattatga tcaattatct agactcgagc ggccgcgata tctatgtg 960
 aatgtaatt gactccttg agcagggcct cagaatcgt ctcgtcgaac ttgcagcagc 1020
 tgcacagct acaacagccc ttacggcagc tacagcagct ggtcatgcaa cacagcatga 1080
 ttgtgacct cagatgca atcagtcgg cgataaagcc cagccagatg taccagggcc 1140
 acttgatga ctgctgtac ttcccaggt ctgcaggc gatcaggctc tegtcatg 1200
 tcttgcccac ctggtcagc cggtcgaict ctctggat gttcacgac ctggcattga 1260
 ttccgtgat gtcgccagg tccacgtcgg ggcctgtgtg gttctaaag tactatcca 1320
 ttctcttt gaagctgtcc agctcgggct gcagagggtc gtacacggtg ttgtacaa 1380
 tgcgatcac gactcgcag ttccagaca cgaagggtgt gtcggtgtg atgatctggg 1440
 gctcgtagaa gttccgctg gtcacgaacc aatgggtgcc gttggacac aacacgcctt 1500
 ctctagaaa gtggccttg ccgtcgtggc agatggctgg agcgggtgtg aaattctct 1560
 ctgagcggg cagtatgtc acgtgcagaa acaccagcc gtgaggggca gactgaggga 1620
 agtcatcag gtgtagccc ttccgcaaa agtcactct ctgtcttg cccagcacac 1680
 actcagacat cttggtggcg gccagattgg cagaggctct aatctggcg gctctgatca 1740
 gctgctgggt aacgtaggtc tcagggact gcagccttc ggtgatcagt ctgtcatct 1800
 gcacctggc ttccacttg tccagtctgc tcaggatgtc gttcacaca gagctgatgg 1860

cgccgaagtt ggaggacagc tgcctgacca ggggtgtcag tgcctgggca ttctggtga 1920
 ccacgtcctg cagctttccc agggcgcttg ctgtgctgct caggctgtcc tggatcttg 1980
 cgatggcgct gtgaactgg ttggcgatca gcttctggt ctcgtacagc acattctggg 2040
 tcactccgat gccgtgaac cggtaggcca tctcatagc aaaggggac tgcagagcgg 2100
 cgccagctcc aaatgtccag ccgcttgta ttgtccggc cagcagggca gatgtgtact 2160
 gggcgatcat ctcactggc agcagtggtg gcagcactgt cagtcggtta aactctggg 2220
 cgcaaatcag atccctggcg gcaatgtcg ccagacaatc gccatactg ttgatgaagc 2280
 cggcgctggc cagtgctact ttgtgaaca gcaggtctc gatgaagctc cgttgctgg 2340
 gcttgtagg atcgggcaga atctggctga aattgaagcc gccgaagtc ttgataggag 2400
 gggctctgta gatctgctc acttgggcga acacctctg ggtgtcttg tctgtcca 2460
 cgccgatccc tgcagggtc ctattcagct ggggtcagaa gctgccgtac tgcagcaga 2520
 ggttggagca ctgggtggaa tcggccgaga tgtacatggt gcagtcacg ctggctctgg 2580
 tcatggacac aggcaggatc tctgtgtca cgtgatggt gaagtgttg gggatagcga 2640
 tagagttgt ggagtaggcc acgctgtct cggcgcccg agacatttg taggcaatga 2700
 tgcctggtc ggccacagat ctggcccctg tgggctgtt tctgtgtc ttgtagctgg 2760
 agcagatgc agcgccgatg gggatgtcg actcgtagct attgttcacg tgcctggctc 2820
 cgatcagaca gccggtctg tctgaaaca cattgtgcc ggtggagtac acccgccatg 2880
 taggtgtcga ctgctggcg tgaatggcca cggggcactc ggtacagtc acgtctgtg 2940
 acagcactgc cactgattg ctggtgttg tgcaggggg gatcacagac actccgcca 3000
 agctgcaagg ggtgatgtc aggattcca gtgtctggg atctcgtac gcgtctgtg 3060
 tatcggcaat atcccgcca aactgctga atggcaggaa ctctgttg tctctgtca 3120
 gcacggcgt gccggtcagg ccgtgaagt tgaagtccac gcattgttc ttcagagat 3180
 ttggtcttt cttagggccg cacactgtg caggggcatg cagcagtcg aagctcaga 3240
 ccaccactct gtagggctga tagccacgc catttggtg ctgaaagcc taggactga 3300
 gtgggaagta gcagttgaag cctccacgc cgttacaagg ggtgctccg gcctgata 3360
 tctcggtga gatgtcccg tcgaaggct tcagattga ctccggaac agccggtaca 3420
 ggttaattga gtgcccgc acttgagc cagggtgtg gctgtccag gcaatcac 3480
 agccggtgaa gctgtgggc agctgtagt ttagtcggc gatctgcct gctgtccag 3540
 gggcaatctg ccgcaacta tctcccgga tcacgaagc gtcggctac acgttgtga 3600
 agcacagctc gttcagctg taggggaca cgcctagca ctgaagggt ctgaagctg 3660
 cggagtgtga cagcaggag tagtggcca gcgaattgt gatccgttc cggttcagg 3720
 cgtacagaga ggcgaatctg gtggcattga acacctgcc gaaggggcac agattgtga 3780
 tattgggaa ccgcacgat gattcgttg gctgcaccg gaagtgtct gctgtgtaga 3840
 tccccctt caccgtgaag gacttcagg tgcacttgt ctcgtcaga ggtccagag 3900
 caaatccac ggcgtcgtg atgggtccgt tctgtgtga ctacagcagg aaggttctag 3960
 gctgcagta gccacatag taagcgccg caccagctg ccatccgtg ctgctatgc 4020
 caggtgtcag tagctctg tgcaggcca gcagtgtc aaaccgggtg atgtgatgc 4080
 cgatggcgag atccaccagg ggttccagag cagagaagc ctgaggcaga tccgcacga 4140
 ggttgatagg ggtgtcctg ctgtatct tgaagtagc gtcgatgtc ttgaacacga 4200
 actcgcagc gttctgaag ttgcctgct tgcctccag gtcacatcagg aaagctggg 4260
 acacgtact gaaggtgcag ttgtggcg tctgtacac ccggaactcgt cttccatc 4320
 agctctgtt gttctgtga tagtagacgc ccagggaagg gtcgttcag aactggaact 4380
 cgcacactt gatgaccag ttggtggcgt tgtcacgat cagcaggctc tgggtctgc 4440
 tgtcagttg ggtgccgaag atccagctc tcatgatgtt ggaactctg gtcgtggca 4500
 agtacacccc gctgtgaag ggcagcacg ggtgtcga tcttgggtg ccattggtg 4560
 cgacacgtg gatggcgtg aaccaggtc gttgctgaa gaaaggcagg aacaggtct 4620
 ggttagagt cagcagctg gatctgaaca cttgtcgg gtagtacac ccttggtga 4680
 agctgtgtg taggctgga ggcagctgg ttctgtgt cagggtcaca cactgactag 4740
 agactagtgg caataacaca aggaacaca acatggtacc agatctctag cggatctgac 4800
 ggttcaacta accagctct ctatataga cctccaccg tacacgcta ccgccattt 4860
 gcgtcaatg ggcggagttg ttacgacatt ttgaaagtc ccgtgattt tgggtccaa 4920
 aaaaactcc attgacgtca atgggtgga gacttgaaa tcccgtgag tcaaacct 4980

atccacgccc attgatgtac tgccaaaacc gcatcaccat ggtaatagcg atgactaata 5040
 cgtagatgta ctgccaaagta ggaaagtccc ataaggatcat gtactgggca taatgccagg 5100
 cggggccattt accgtcattg acgtcaatag ggggcgtact tggcatatga tacacttgat 5160
 gtactgcaa gtgggcagtt taccgtaaat actccacca ttgacgtcaa tggaaagtc 5220
 ctattggcgt tactatggga acatacgtca ttattgacgt caatgggcgg gggctgttgg 5280
 ggggcagcc agggcgggcca ttaccgtaa gttatgtaac gcggaactcc atatatgggc 5340
 tatgaactaa tgaccccgta attgattact attacagtat tacgcgctat gagtaacaca 5400
 aaattatca gatttcactt cctctatlc agttttccc cgaaaaatggc caaatctac 5460
 tcggttacgc ccaaatttac tacaacatcc gcctaaaacc gcgcgaaaaa tgtcacttcc 5520
 tgtgtacacc ggcgcgctga gtagtgttct ggggcggggg agggacgtgca tggggccag 5580
 aataactgaa atctgtgctt ttctgtgtgt tgcagcagca tgagcggaag cggctccttt 5640
 gggggagggg tattcagccc ttatctgacg gggcgcttcc cctcctgggc gggagtgcgt 5700
 cagaatgtga tgggatccac ggtggacggc cggcccgctgc agcccgcaa ctctcaacc 5760
 ctgacctatg caaccctgag ctcttctgct ttggacgcag ctgccgccgc agctgtgca 5820
 tctgcggcca gcgccgtgc cggaatggcc atgggcggcg gctactacgg cactctgtg 5880
 gccactcga gttccacaa taatcccgc agcctgaacg aggagaagct gttgctgctg 5940
 atggccagc tggagccctt gaccacgcgc ctgggcgagc tgaccagca ggtggtctag 6000
 ctgacggagc agacgggggc cgcggttgc acggtgaaat ccaataaaa aatgaatcaa 6060
 taaataaacg gagacggtt ttgattttaa cacagatct gaactttat ttgattttc 6120
 gcgcgcgga ggccctggac caccggtctc gatcattgag caccgggtgg atctttcca 6180
 ggaccggga gagggtggct tggatgtga ggtacatggg catgagccc tcccggggt 6240
 ggaggtagct ccatgtcagg gcctcgtgct cgggggtggt gttgaaat acccagtc 6300
 agcagggcg caggcgatgg tgtgcacaa tatcttgag gaggagactg atggccacg 6360
 cgagccctt ggtgtaggtg ttacaaatc tgtgagctg ggaggatgc atggggggg 6420
 agatgaggtg catcttggcc tggatctga gattggcgat gttaccgccc agatccgcc 6480
 tgggttcat gttgtcagg accaccagca cgggtatctc ggtgcactg gggaaattat 6540
 catcagggcg gaaagggaag gcgtgaaaga atttggcgac gcctttgtgc cggccaggt 6600
 ttccatgca ctcatcatg atgatggcga tgggcccgtg ggcggcgccc tggcgaaga 6660
 cgtttgggg gtcggacaca tcatagttgt ggtcctgggt gaggtcatca taggccattt 6720
 taatgaattt gggcgggagg gtgccgact gggggacaaa ggtaccctcg atcccgggg 6780
 ctgatttccc ctacagatc tgcactccc aggccttgag ctggagggg gggatcatg 6840
 ccactcggg ggcgataaag aacacgggtt ccggggcggg gagagtagc tggccgaaa 6900
 gcaagttccg gacagctgg gacttgcgc agccggtggg gccgtagatg accccgatga 6960
 ccggctcgag gtggtagtgt agggagagac agctgccgtc ctccggagg aggggggcca 7020
 cctgttcat catctcgcgc acgtgcatgt tctcgcgcac cagttccgcc aggagcgct 7080
 ctccccccg ggataggagc tctggagcg aggcgaagt ttacagggc ttgagtcgt 7140
 cgcccatggg catttggag agggittgtt gcaagagttc caggcggtcc cagagctcg 7200
 tgatgtctc tacggcatct cgaaccagca gacctctcg ttccgggtt tggacggct 7260
 gcgggagtag ggcaccagac gatggcgctc cagcgagcc agggctcgggt cctccaggg 7320
 tgcagcgct cgcgtcaggg tggctcgt caggtgaaag ggggtgcgc cggctgggc 7380
 gcttgcagg gtgcgctca ggctcatccg gctgtcgaa aaccgctccc gatcgccgc 7440
 ctgcgcgtc gccaggtagc aattgacat gagttcgtg ttgagcgct cggccgctg 7500
 gcctttggcg cggagcttac ctttgaagt ctgccgcag gcgggacaga ggagggaatt 7560
 gaggcgctag agcttggggg cgaggagac ggactcgggg gcgtaggcgt ccgcggcca 7620
 gtggcgagc acggtctgc actccagag ccaggtgagg tgggctggt cgggtcaaa 7680
 aaccagtct ccgcgttct tttgatgc ttcttacct ttggttcca tgagctcgt 7740
 tccccgctg gtgacaaaga ggctgtcgt gtccccgtg accgactta tggccggct 7800
 ctgagcggt gtgccgggt cctcctcgt gaggaacccc gccactccg agacgaaagc 7860
 ccgggtccag gccagcaga aggagggcac gtggacggg tagcggtcgt tgtccaccg 7920
 cgggtccacc tttccaggg tatgaaaca catgtcccc tctccacat ccaggaaggt 7980
 gattgcttg taagttagg ccacgtgacc gggggctccc gccgggggg tataaaagg 8040
 tggggctcc tgcgtctct cactgtctt cggatcgtg tccaggagcg ccagctgtt 8100

gggtaggtat tccctctcga aggcgggcat gacctggca ctaggttgt cagtttctag 8160
 aaacgaggag gatttgatat tgacgggtgcc ggccggagatg cctttcaaga gccctcgtc 8220
 catctggtca gaaaagacga tcttttgtt gtcgagcttg gtggcgaagg agccgtagag 8280
 ggcggtggag aggagcttgg cgaaggagcg catggcttgg ttttttct tgcggcgcg 8340
 ctcttgccg gcgatgttga gctgcacgta ctgcgcgcc acgcacttcc attcggggaa 8400
 gacggtggtc agctcgtcgg gcacgattct gacctgccag ccccgattat gcagggtgat 8460
 gagggtccaca ctggtggcca cctcgcgcg cagggggtca ttatgccagc agaggcgtcc 8520
 gcccttgcg gagcagaagg ggggcagggg gtccagcatg acctcgtcgg gggggtcggc 8580
 atcgatggtg aagatgccgg gcaggaggtc ggggtcaaa tagctgatgg aagtggccag 8640
 atcgtccagg gcagcttgcc attcgcgcac ggccagcgcg cgtcgtagg gactgagggg 8700
 cgtgccccag ggcatgggat gggtaaagcg ggaggcgtac atgccgcaga tgcgtagac 8760
 gtgagggggc tctcggaga tgccgatga ggtggggtag cagcgcccc cgcgatgct 8820
 ggcgcgacg tagtcataca gctcgtcga gggggcgagg agccccgggc ccaggttgtt 8880
 gcgactgggc tttcggcg cgtagacgat ctggcgaaa atggcatcgc agttggagga 8940
 gatggtgggc ctttgaga lgttgaagt ggctggggc agtccgaccg agtcgggat 9000
 gaagtggcg taggagctt gcagcttgg gcagagctcg gcgtgacta gcaggtccag 9060
 agcgagtag tcgagggtct cctggatgat gtcatactg agctgtccct tttttcca 9120
 cagctcgcg ttgagaagg aactctcgc gtccttcag tactctcga gggggaacc 9180
 gtctgatct gcacgtaag agcctagcat gtagaactgg ttgacggctt ttaggcgca 9240
 gcagcccttc tcacgggga ggcgtaggc ctggcgccg ttgcgaggg aggtgtgct 9300
 gagggcgaaa gtgtccctga ccatgacctt gaggaactgg tgctgaagt cgatategc 9360
 gcagcccc tgctccaga gctggagtc cgtgcgttc tttaggcgg ggttggcaa 9420
 agcgaagta acatcgtga agaggatctt gcccgccgg ggcataaagt tgcgagtgat 9480
 gcggaagggt tggggcacct cggcccggtt gttgatgacc tggcgcgca gcacgatctc 9540
 gtcgaagccg ttgatgtt ggccacgat gtagagttcc acgaatcgc gcagggcctt 9600
 gacgtggggc agtttctga gctcctcga ggtgagctc tgggggtcg tagcccggtg 9660
 ctgctcagc gccagtcgg cgagatgggg gtggcgcg aggaaggaa tccagagatc 9720
 cagggccagg gcggtttga gacgggtccg gtactgacgg aactgtgcc gcagggccat 9780
 ttttcgggg gtgacgcagt agaaggtgcg ggggtcccc tgccagcat ccatfttag 9840
 ctggaggcg agatcagggg cgagctcgac gagccggtcg tccccgaga gtttcatgac 9900
 cagcatgaag gggacgagct gcttgccga ggaccccatc caggtgtagg ttccacatc 9960
 gtaggtagg aagagcctt cgtgtagg atcgagccg atgggaaga actggatctc 10020
 ctgccacaa ttggaggaat gctgtttag gtgatgga tagaatgcc gacggcgcg 10080
 cgaacactc gtgtgtgt tatacaagc gccacagtgc tcgcaacgt gcacgggatg 10140
 cagctgctc acgagctga cctgagttcc ttgacgagg aattcagt ggaagtggag 10200
 tctgtggcg tgcactctg cctgtactac gtcgtgtgg tggcctggc cctctctc 10260
 ctgatggtg gtcatgctga cgagcccgcg cgggagcgag gtccagacct cggcgcgagc 10320
 gggcgagga gcgaggacga gggcgcgag gccggagctg tccagggtcc tgagacgctg 10380
 cggagtcagg tcagtgggca gcgcgcgcg gcggttact tcaggaggt ttccagggc 10440
 gcgcgaggg tccagatggt actgatctc caccgcgcca ttggtggca gtcgatggc 10500
 ttgacgggtc cgtgcccc ggggtgtgac caccgtccc cgtttctt tggcggctg 10560
 gggcgacggg ggcggtgcct ctccatggt tagaagcgg gcgagggag cgcccgggc 10620
 ggaggggcg gctcggggc cggagggcagg ggcggcagg gcacgtcgg gccgcgcg 10680
 ggtaggttct gttactgcg ccggagaaga ctggcgtgag cgacgacgc acggttagc 10740
 tcttgatct gacgcctcgt ggtgaaggcc acgggaccc taggtttaa cctgaaagag 10800
 agttcagag aatcaatct ggtatcgtt acggcgccct gccgcaggat ctcttcacg 10860
 tcgccgagt tgccttgta ggcgatctg gtcataact gtcgatctc ctctctga 10920
 aggtctcgc gcccgcgcg ctcacgggt gccgcgagg cgttgagat gcggcccatg 10980
 agctcgaga agcggttcat gccgcctcgt ttccagacg ggctgtagac cagcagccc 11040
 tcgggatcgc cggcgcgcat gaccacctg gcgaggttga gctccacgtg gcgctgaag 11100
 accgctagt tcgagggcg ctgtagagg tagttgagc tgggtggat gtcctcgtg 11160
 acgaagaat acatgatca gggcgggag ggcattcgc tgacgtgcc cagcgctcc 11220

aaacgttcca tggcctcgta aaagtccacg gcgaagtga aaaactggga gttgcgcgc 11280
 gagacggtca actcctcctc cagaagacgg atgagctcgg cgaatgggtggc ggcacacctg 11340
 cgctcgaagg cccccgggag ttctccact tctctctt cctcctccac taacatctt 11400
 tctacttct cctcaggcgg cagtgggtggc gggggagggg gctcgcgtcg ccggcggcgc 11460
 acgggcagac ggtcgaatgaa gcgctcgtat gtctcggccg gccggcgctcg catgtctcg 11520
 gtgacggcgc gcccgctctc gcggggccgc agcgtgaaga cgcgcgcgcg catctccagg 11580
 ttggcggggg ggtccccgtt gggcaggggag agggcgctga cgaatcatct tatcaattgc 11640
 cccgtaggga ctccgcgcaa ggacctgagc gtctcagat ccacgggacg tgaaccgcg 11700
 tgaacgaagg cttcgagcca gtcgcagtcg caaggtaggc tgagcacggt tcttctggc 11760
 gggctatgtt ggttgggagc gggggggggc atgctgtgg tgatgaagt gaaataggcg 11820
 gtctgagac ggcggatggt ggcgaggagc accaggtctt tgggcccggc ttgctggatg 11880
 cgagacgggt cggccatgcc ccaggcgtgg tctgacacc tggccagggt cttgtagtag 11940
 tctgcatga gccgctccac gggcacctcc tctcggccg cgcggcgtg catgcgcgtg 12000
 agcccgaagc cgctctgggg ctggacgagc gccaggtcgg cgacgacgcg ctccggcagg 12060
 atggctgtct ggaatgggt gagggtggtc tgaagtcat caaagtcgac gaagcgtgg 12120
 taggtccggg tgttgaatgt gtaggagcag ttggccatga cggaccagt gacgtctgg 12180
 tggccgggac gcacgagctc gtggtacttg aggcgcgagt aggcgcgcgt gtcgaagatg 12240
 tagtctgtc aggtgcccac caggtacttg tagccgatga ggaagtgcgg ccggcgtctg 12300
 cggtagagcg gccatcgctc ggtggcgggg gcgccgggag caggtctctc gagcatggtg 12360
 cgtgtgtagc cctgacatc caggtgatgc cggcgccggt ggtggagggc 12420
 cgcgggaact cgcggacgcg gttccagatg ttgcgcagcg gcaggaagta gttcatggtg 12480
 ggacgggtct gggccgtgag gcgcgcgcag tctggaatgc tctatacggg caaaacgaa 12540
 agcgtcagc ggtcgtactc cgtggcctgg aggttaagcg aacgggttgg gctgcgcgtg 12600
 taccctgggt cgaatcga atcagctgg agccgcagct aacgtggtat tggcactccc 12660
 gtctgacccc aagcctgcac caacctcca ggatacggag gcgggtcgtt ttgcaactt 12720
 ttttggagg ccggtatgaa ctagtaagc cggaagcgg ccgaccgcga tggctcgtg 12780
 ccgtagtctg gagaagaatc gccagggttg cgttgcggtg tggccgggtt cgaggccggc 12840
 agccctgggt gcctaagcag ggcgtggtg ccccgctgtt tccaagacc catagccagc 12900
 cgacttctc agttacggag cgagccctc tttgtttt tttgtttt ccagatgcat 12960
 cccgtactgc ggcagatgcg cccccaccac cctccaccg aacaacagcc cctccacag 13020
 ccggcgctc tggcccccgc ccagcagcaa ctccagcca cgaccgccg gccgcgctg 13080
 acggggctg gacagagtta tgatcaccag ctggccttgg aagaggcgga ggggctggcg 13140
 cgcctggggg cgtcgtgcc ggagcggcac ccgcgcgtg agatgaaaag ggacgtcgc 13200
 gaggcctacg tggccaagca gaactgttc agagacagga gcgcgcagga gcccgaggag 13260
 atgcgcgcg cccggttcca cgcggggcgg gagctgcggc gcggcctgga ccgaaagagg 13320
 gtgtgaggg acgaggattt cgaggcggac gagctgacgg ggaatcagccc cgcgcgcgcg 13380
 cactgtggcg cggccaacct ggtcacggcg tacgagcaga ccgtgaagga ggagagcaac 13440
 ttcaaaaaa cttcaacaa ccacgtgcgc accctgatcg cgcgcgagga ggtgaccctg 13500
 ggctgatgc acctgtggga cctgctggag gccatcgtc agaaccac cagcaagccg 13560
 ctgacggcg agctgttct ggtggtcag catagtggg acaacgaagc gttcaggag 13620
 gcgtgctga atatcaccga gcccgaggcg cgtggctcc tggacctggt gaacattctg 13680
 cagagcatcg tggtgagga gcgcgggctg ccgtgtccg agaagctggc ggccatcaac 13740
 ttctcggtc tgagtftgg caagtactac gtaggaaga tctacaagac cccgtactg 13800
 ccatagaca aggagtgaa gatcgacggg tttacatgc gcatgacct gaaagtgtg 13860
 accctgagcg acgatctgg ggtgtaccg aacgacagga tgcacctgc ggtgagcgcc 13920
 agcagcgcg gcgagctgag cgaccaggag ctgatgcata gtctgcagcg ggccctgacc 13980
 gggggcggga ccgaggggga gagctactt gacatggcg cggacctgca ctggcagccc 14040
 agcccgccgg ccttggaggc ggcggcagga cctacgtag aagaggtgga cgaatgagtg 14100
 gacgaggagg gcgagtacct ggaagactga tggcgcgacc gtattttgc tagatgcaac 14160
 aacaacagcc acctcctgat cccgcgatgc gggcggcgct cgagagccag ccgtccggca 14220
 ttaactctc ggacgattg acccaggcca tgcaacgcat catggcgtg acgaccgca 14280
 accccgaagc ctttagacag cagccccagg ccaaccggct ctgcccacg ctgaggccg 14340

tgggtccctc gcgtccaac cccacgcacg agaaggctct ggccatcgtg aacgcgtgg 14400
 tggagaacaa ggccatccgc ggcgacgagg ccggcctggt gtacaacgcg ctgctggagc 14460
 gcgtggcccg ctacaacagc accaacgtgc agaccaacct ggaccgcatg gtgaccgacg 14520
 tgcgcgaggg cgtggcccag cgcgagcggg tccaccgcga gtccaacctg ggatccatgg 14580
 tggcgtgaa cgcttctc agcaccagc ccgccaacgt gcccggggc caggaggact 14640
 acaccaact catcagcgcc ctgccttga tggtagcga ggtgccccag agcgagggtg 14700
 accagtcgg cccggactac ttctccaga ccagtcgcca gggcttgcag accgtgaacc 14760
 tggaccaggc ttcaagaac ttgacgggccc tggggggcgt gcaggcccg gtcggggacc 14820
 gcgcgacggt gtgagccgtg ctgacggcga actcgcgct gctgctgctg ctggtggccc 14880
 ccttcacgga cagcggcagc atcaaccgca actcgtacct gggctacctg attaacctgt 14940
 accgcgaggc catcgccag gcgcacgtgg acgagcagac ctaccaggag atcaccacg 15000
 tgagccgcgc cctggccag gacgaccgg gcaacctgga agccaccctg aacttttgc 15060
 tgaccaaccg gtgcgagaag atccccccc agtacgcgt cagcaccgag gaggagcgca 15120
 tctgctgta cgtgcagagc agcgtgggccc tgttctgat gcaggagggg gccacccca 15180
 gcgcgcggt gtgagccgtg ctgacggcga actcgcgct gctgctgctg ctggtggccc 15240
 gcttcataa taaactgatg gactactgc atcgggggc cgccatgaac tctgactatt 15300
 tcaccaacgc catcctgaat cccactggc tcccggccc ggggttctac acggcgaggt 15360
 acgacatgcc cgacccaat gacgggttcc tgtgggacga tgtgacagc agcgtgttct 15420
 ccccgccacc ggggtgaac gagcgccct tgtggaagaa ggaaggcagc gaccgacgca 15480
 gctctcggc gctgtccgc cgcgagggtg ctcccgccgc ggtgcccag gccggccagtc 15540
 cttcccgag ctgcccctc tgcgtgaaca gtatccgag cagcagcgtg ggcaggatca 15600
 cgcgcccgcg ctgctgggc gaaggagggt actgaatga ctcgtgtt agaccgagc 15660
 gggagaagaa ctccccaat aacgggatag aaagcctggt ggacaagatg agccgctgga 15720
 agagctatgc gcagagcac agggacgac cccggcgct gcagggggccc acgagccggg 15780
 gcagcgccgc ccgtaaacgc cggtagcagc acaggcagcg gggacagatg tgggacgatg 15840
 aggactccgc cgacgacagc agcgtgttgg acttgggtg gagtggtaac ccgttcgctc 15900
 acctgcgccc ccgatcggg cgcagatgt aagagaaacc gaaataaat gatactacc 15960
 aaggccatgg cgaccagcgt gcgttctt ctctctgt gttgtgtat ctagtatgat 16020
 gaggcgtcgc taccggagg gtcctctcc ctctacgag agcgtgatgc agcaggcgat 16080
 ggcggcgccg gcgatgcag cccgcgtgga ggtctctac gtgccccgc ggtacctggc 16140
 gcctacggag gggcggaaca gcatctgta ctgagagctg gcaccttgt acgataccac 16200
 ccggtgtac ctggtggaca acaagtcg gcgacatgcc tgcgtgaact accagaacga 16260
 ccacagcaac ttctgacca ccgtgggtga gaacaatgac ttaccccca cggaggccag 16320
 caccagacc atcaacttg acgagcgctc cgggtggggc ggccagctga aaacatcat 16380
 gcacaccaac atgccaacg tgaacgagtt catgtacgc aacaagtca agcgcggggt 16440
 gatggtctcc gcgaagacc ccaatgggt gacagtga gaggattatg atggtagtca 16500
 ggatgagctg aagtatgaat ggggtgaatt tagctgcc gaaggcaact tctcgtgac 16560
 catgaccatc gacctgatga acaacgcat catcgacaat tacttggcgg tggggcgga 16620
 gaacgggggt ctggagagcg acatcgcggt gaagttcgac actaggaact tcaggctggg 16680
 ctgggacccc gtgaccgagc tggcatgcc cgggggtgac accaacgagg ctttccatcc 16740
 cgatattgtc ttctgccc gctgcgggt ggacttacc gagagccgc tcagcaacct 16800
 gctgggcatt cgcaagggc agcccttcca ggaaggctc catgatgt acgaggatct 16860
 ggaggggggc aacatcccc gcctcctgga tctgcagccc tatgagaaaa gcaaggagga 16920
 tgcagcagct gaagcaactg cagccgtagc taccgctct accgaggtca gggcgataa 16980
 ttttcaagc gccgcagcag tggcagcggc caggcggtg gaaaccgaaa gtaagatagt 17040
 cattcagccc gtggagaagg atagcaagaa caggagctac aacgtactac cggacaagat 17100
 aaacaccgcc taccgagct ggtacctagc ctacaactat ggcgaccccg agaaggcgct 17160
 gcgctctgg acgtgtca ccacctgga cgtcactgc ggcgtggagc aagtctactg 17220
 gtcgtgccc gacatgatgc aagaccgggt caccttccgc tccacgctc aagttagcaa 17280
 ctacccggtg gtggcgccc agctcctgcc cgtctactcc aagagctct tcaacgagca 17340
 ggccgtctac tcgacgagc tgcgcgctt cacctcgtt acgcagctt tcaaccgtt 17400
 ccccgagaac cagatcctcg tccgccccc cgcgccacc attaccacg tcagtgaata 17460

cgttcttctgt ctcacagatc acggggaccct gccgtgcgc agcagtatcc ggggagtcga 17520
 gcgcgtgacc gttactgacg ccagacgccc caccgtcccc tacgtctaca aggcctggg 17580
 catagtgcgc ccgcgcgtcc tctcagccg caccctctaa atgtccattc tcattcgcgc 17640
 cagtaataac accggttggg gcctgcgcgc gccacgaag atgtacggag gcgtcgcca 17700
 acgtccacg caacaccccgc tgcgcgtgcgc cgggcacttc cgcgtccct ggggcgcct 17760
 caaggccgc gtgcgtgcgc gcaccaccgt cgcagcgtg atcgaccagg tggtagccga 17820
 cgcgcgcaac tacaccccgc ccgcgcgcgc cgtctccacc gtggacgccc tcacgacag 17880
 cgtggtggcg gacgcgcgc ggtacgccc gcacaagagc cggcggcgc gcacgcccgc 17940
 gcgcacccgc agcaccccgc ccatgcgcgc ggcgcgagcc ttgtgcgca gggccaggcg 18000
 caoggacgc agggccatgc tcaggcggcgc cagacgcgc gttcaggcg ccagcgccgc 18060
 caggacccgc agacgcgcgc ccacggcggc ggcagcgccc atcgccagca tgtcccgcgc 18120
 gcggcgaggg aacgtgtact gggtagcga cgcgcgccacc ggtgtgcgc tgcctgtgcg 18180
 caccgcccc cctgcactt gaagatgtt acttcgcgt gttgatgtt ccagcggcgc 18240
 aggagatgt ccaagcgcaa attcaaggaa gagatgtcc aggtcatgc gcctgagatc 18300
 tacgcgccgc aggtgtgaa ggaggaaaga aagccccga aatcaagcg ggtcaaaaag 18360
 gacaaaaagg aagaagaaag tgatgtggac ggattgtgg agtttgtgc cgagttgcc 18420
 cccgcgcgc gcgtgcagtg gcgcggcggc aaggtgcaac cgtgtgcga acccgccacc 18480
 accgtgtct tcacgccgc cgagcgctcc ggcacgcgt ccaagcgtc ctacgacgag 18540
 gtgtacggcg atgatgata tctggagcag gcggccgagc gcctggcgga gttgtctac 18600
 ggcaagcgca gcgttccgc accgaaggaa gagcggtgt ccatccgcgt ggaccacgcg 18660
 aacccacgc cgagcctcaa cccgtgacc ttgcagcagg tgcgtccgac cgcgcgcgc 18720
 cgcgggggt tcaagcgca gggcgaggat ctgtaccca ccatgcagc gatgtgtccc 18780
 aatgcgcaga agctgggaa cgtgtggag accatgaagg tggaccgga cgtgcagccc 18840
 gaggtaagg tgcgcccac caagcagtg gcccggggc tggcggtga gacctggac 18900
 atcaagatc ccacggagcc catgaaacg cagaccgagc ccatgatca gccacgacc 18960
 agcacatgg aggtgcagac ggtacccgtg atgcatcg cctcagtcg aagccccgc 19020
 gcgaagtcgc gcgcggccag cctgtgatg cccaactac cgtgcatcc ttccatcat 19080
 ccacgcgcgc gctacgcgc cagcgcttc tacgcggtc ataccagcag ccgcgcgcgc 19140
 aagaccacca ctgcgcgcgc ccgtgcgcgc accgcgcgc caaccaccc tgcgcgcctg 19200
 gtgcggagag tgtaccgccc cggcgcgca ccttgacc tgcgcgcgc gcgtaccac 19260
 ccgagcatcg ccaattaaac ttgcgcgc atgtgcagc aatggccct acatggcgc 19320
 ttgcgttcc cattacgggc taccaggaa gaaaaccgc ccgtagaagg ctggcgggga 19380
 acgggatgcg tgcaccac caccggcggc ggcgcgccat cagcaagcg tgggggggag 19440
 gttctctgc cgcgtgatc ccatcatgc ccgcggcgat cggggcgatc cccggcattg 19500
 ctctcgtgc ggtgcaggcc tctcagcgc actgagacac acttgaaac atctgtaac 19560
 aaaccatgc actctgacgc tctgttct gtgatgtgt ttctagaca gatggaagac 19620
 atcaatttt cgtccctgc tccgcgacac ggcacgcgc cgttcaggc cactggagc 19680
 gacatcgca ccagccaact gaacgggggc gcctcaatt ggagcagtt ctgagcggg 19740
 cttaagaatt tcgggtccac gcttaaaac tatgacgca aggcgtgga cagaccaca 19800
 ggcagcgcc gtagggataa gctgaaagag cagaactcc agcagaagg ggtcgatgg 19860
 ctgcctcgc gcatcaacgc ggtgtgtgac ctggccaac aggcctgtga cgcgcagatc 19920
 aacagccgc tggaccgggt gccgcgcgc ggcctcgtgg agatgccga ggtggaggag 19980
 gagctgcct ccctggacaa gcggggcgag aagcgacccc gcccgatgc ggaggagacg 20040
 ctgtgacgc acacggacga gccgcgcgc tacgaggagg cgtgaaact ggtctgtccc 20100
 accacgcgc ccatgcgcgc cctggccacc ggggtgtgta aacccgaaa gcccgcgacc 20160
 ctggactgc cctctccca gccttcccgc cctctacag tggctaagc cctgcgcgc 20220
 gtggcggtg cccgcgcgc accgggggc accgcgcgc ccatgcgaa ctggcagagc 20280
 acttgaaca gcatgtggg tctgggagtg cagagtgtga agcgccgcgc ctgtattaa 20340
 acctaccga gcgttaact tctgtctg tgtgtgtatg tattatgtc ccgcgcgcgc 20400
 tgtccaccag aaggaggagt gaagaggcgc gtcgccagt tgcaagatg ccacccatc 20460
 gatgtccc cagtggcgt acatgcacat cgcggacag gacgttcgg agtacctgag 20520
 tccgggtctg gtgcagttg cccgcgcac agacacctac ttcatctgg ggaacaagt 20580

taggaacccc acgggtggcgc ccacgcacga tgtgaccacc gaccgcagcc agcggctgac 20640
 gctgcgttc gtgcccgtgg accgcgagga caacacctac tctgacaaag tgcgtctac 20700
 gctggccgtg ggcgacaacc gcgtgctgga catggccagc acctacttg acatccgagg 20760
 cgtgctggat cggggcccta gcttcaaac ctactcggc accgcctaca acagtctggc 20820
 ccccaaggga gacccaaca cttgtcagt gacatataaa gccgatggtg aaactgccac 20880
 agaaaaaac tatcatatg gaaatgcacc cgtgcagggc attaatca caaagatgg 20940
 tattcaactt ggaactgaca ccgatgatca gcaatctac gcagataaaa cctatcagcc 21000
 tgaacctcaa gtgggtgatg ctgaatggca tgacatcact ggtactgatg aaaagtatgg 21060
 aggcagagct cttaagcctg atacaaaat gaagcctgt tatggttct ttgccaagcc 21120
 tactataaa gaaggaggtc aggcacatgt gaaaacagga acaggcacta cttaagaata 21180
 tgacatagac atggctttct ttgacaacag aagtgcggct gctgctggcc tagctccaga 21240
 aattgtttg tatactgaaa atgtggattt ggaaactcca gataccata ttgtataca 21300
 agcaggcaca gatgacagca gctcttctat taattgggt cagcaagcca tgccaacag 21360
 acctaacat atgggttca gagacaact tatcgggctc atgtactaca acagactgg 21420
 caataagggg gtgctggcgc gtcaggcttc tcagctgaat gctgtggtg acttgcaaga 21480
 cgaacaacac gagctgtcct accagctctt gcttgactct ctgggtgaca gaaccggta 21540
 ttccagtatg tggatcagg cgggtggacg ctatgatct gatgtgcga ttattgaaa 21600
 tcatgtgtg gaggatgaac ttcccaacta ttgttccct ctggatgctg ttggcagaac 21660
 agatacttat cagggaatta aggctaattg aactgatcaa accatagga ccaagatga 21720
 cagtgtcaat gatgtaattg agataggcaa gggtaatcca ttcccatgg aaatcaaat 21780
 ccaagccaac ctgtggagga acttctctca cgccaacgtg gccctgtacc tgccgactc 21840
 ttacaagtac acgcccggca atgttaccct gccaccaac accaacacct acgattatc 21900
 gaacggccgg gtggtggcgc cctcgtggtt ggaactctac atcaacatcg gggcgctg 21960
 gtgctggat ccatgggaca acgtgaacc ctcaaccac caccgcaatg cggggctg 22020
 ctaccgctcc atgctcctgg gcaacgggag ctacgtgcc ttccacatcc aggtgccca 22080
 gaaattttt gccatcaaga gctcctgct cctgcccggg tctacacct acgagtggaa 22140
 ctccgcaag gactgcaaca tgatcctgca gagctcctc ggcaacgacc tgcgcacgga 22200
 cggggcctcc atctcttca ccagcatcaa cctctacgc acctcttc ccatggcgca 22260
 caacacggcc tccacgtcg agggcatgct gcgcaacgac accaacgacc agtctctcaa 22320
 cgactacttc tggcgggcca acatgctcta cccatccc gccaacgcca ccaactgtcc 22380
 catctccat cctcgcgca actggcgccg ctcccgccg ttgctctca cgcgtctcaa 22440
 gacaaaggag acgcccctgc tgggctccgg gtgcgacccc tactctgt actcgggctc 22500
 catccccac ctgcacggca cttctacct caaccacacc ttcaagaagg tctccatc 22560
 ctgcactcc tccgtcagct ggcccggcaa gcaccggctc ctgacgcca acgagtcca 22620
 aatcaagcgc accgtcgacg gcgagggcta caactggcc cagtgaaca tgaccaagga 22680
 ctggttctg gtccagatgc tggcccacta caacatggc taccagggtc tctacgtgcc 22740
 cgagggtac aaggaccgca tgtactctt ctccgcaac ttccagcca tgagccgca 22800
 ggtgtggac gaggtcaact acaaggacta ccaggccgtc accctggct accagcaaa 22860
 caactcgggc ttgtcggct acctcgcgc caccatgcgc cagggccagc cctacccgc 22920
 caactacccc taccgctca tggcaagag cgcgctacc agcgtaccc agaaaaagt 22980
 cctctgcgac agggcatgt ggcgcatccc cttctcagc aattcatgt ccatggcgcc 23040
 gtcaccgac ctggccaga acatgctcta tgccaactc gccacgcgc tagacatga 23100
 ttccaagtgc gacccatgg atgagtcac cttctctat gttgtctg aagtcttga 23160
 cgtctcga gtgcaccagc cccaccggg cgtcatcgag gccgttacc tgcgacccc 23220
 cttctggcg gtaacgcca ccacctaagc tttgtctt tgcaagccat ggccgcgggc 23280
 tccggcagc agggagctcag ggccatcatc gcgacctgg gctcggggc ctactctg 23340
 ggcacctcg ataagcgtt cccgggattc atggcccg acaagctggc ctgcgcatc 23400
 gtcaacacgg ccggccgga gaccggggc gagcactggc tggccttgc ctggaacccg 23460
 cgctgaaca cctgctacct cttgacccc ttgggttct cggacgagc cctcaagcag 23520
 atctaccagt tggagtacga ggccctgctg cgcgcagcg ccttgccac cgaggaccg 23580
 tgcgtaccc tggaaaagtc caccagacc gtgcagggtc cgcgtcggc gcctgcggg 23640
 ctcttctgt gcatgttct gcacgcttc gtgactggc ccgaccgcc catggacaag 23700

aacccccacca tgaacttgct gacgggggtg cccaacggca tgetccagtc gccccaggtg 23760
gaaccccccc tgcgccgcaa ccaggaggcg ctctaccgt tctcaactc ccactccgcc 23820
tactttcgt cccaccgcgc gcgcatcgag aaggccaccg ccttcgaccg catgaatcaa 23880
gacatgtaaa ccgtgtgtgt atgttaaatg tctttaataa acagcacttt catgttacac 23940
atgcattga gatgatttat ttagaaatcg aaagggttct gccgggtctc ggcatggccc 24000
cggggcaggg acacgttgcg gaactggtac ttggccagcc acttgaactc ggggatcagc 24060
agtttgggca cggggtgtgc ggggaaggag tcggtccaca gcttccgct cagttgcagg 24120
gcgccagca ggtcgggcgc ggagatcttg aaatcgcagt tgggacccgc gttctgcgcg 24180
cgggagttgc ggtacacggg gttgcagcac tggaaacacca tcagggcccg gtgcttcacg 24240
ctgcgcagca ccgtcgcgtc ggtgatgctc tccacgtcga ggtcctcggc gttggccatc 24300
ccgaaggggg tcactttgca ggtctgctt cccatggttg gcacgcaccc gggtctgttg 24360
ttgcaattcg agtcgagggg gatcagcatc atctgggcct ggtcggcgtt catccccggg 24420
tacatggcct tcatgaaagc ctccaattgc ctgaacgcct gctgggcctt ggctccctcg 24480
gtgaagaaga ccccgaggga ctgttagag aactggttg ttgcgaccc gccgtcgtgc 24540
acgcagcagc gcgcgtcgtt gttggccagc tgcaccacgc tgcgcccca gcggttcttg 24600
ttgatcttgg ccgcgtcggg gttctcttc agcgcgcgct gccgttctc gctcgcaca 24660
tccatctcga tcatgtgctc ctctggatc atgttggtcc cgtgcaggca ccgagcttg 24720
ccctcgctc cgtgcacccc gtgcagccac agcgcgcacc cgtgcactc ccagttctg 24780
tgggcgatct gggaatgcgc gtgcacgaag cctgcagga agcgcccat catgttggtc 24840
agcatcttgt tgcagtga ggtcagcgga atgcgcggt gctcctcgtt gatgtacagg 24900
tggcagatgc ggcggtacac ctgcctcgc tcgggcatca gctggaagt ggctttcagg 24960
tcggttcca cgcggtagcg gtccatcagc atagtcata ttccatacc ctctcccg 25020
gccgagacga tggcgaggct catagggttc ttccatca tcttagcgt agcagccgcg 25080
tctgatctgt cgctctcgtc cagggtctca aagctccgt tgcctcctt ctcggtgatc 25140
cgcaccgggg ggtagctgaa gccacggcc gccagctct cctcggcctg tctttgtc 25200
tcgctgtctt ggtgacgtc ctgcaggacc acatgcttg tcttgcggg ttcttcttg 25260
ggcggcagcg gcgcgggaga tgttgggat ggcgaggggg agcgcgagtt ctgctcacc 25320
actactatct ctctcttc ttggtccgag gccacgcgc gtaggtatg tctctcggg 25380
ggcagaggcg gaggcgacgg gctctcgcg ccgcgacttg gcggttggtt ggcagagccc 25440
cttccgcgtt cgggggtgct ctcccggcgg cgtctgact gacttctcc gcggccggcc 25500
attgttctt cctaggaggg aacaacaagc atggagactc agccatgcc aaactgccca 25560
ttgtcccca ccgccgagca gaagcagcag cagcagaatg aaagcttaac cgccccgcg 25620
cccagcccc ccacctcca cgcggccgtc ccagacatgc aagagatgga ggaatccatc 25680
gagattgacc tgggctatgt gacgccgcg gacgacgagg aggagctggc agtgcgctt 25740
tcacaagaag agataacca agaacagcca gagcaggaa cagagaatga gcagatcag 25800
gctgggtcgt agcatgacgg cgactacct cactgagcg ggggggagga cgcgctcatc 25860
aagcatctgg ccgggcaggc caccatcgtc aaggatgcgc tgcgcacgc caccgaggtg 25920
cccctcagcg tggaggagct cagccgcgcc tacgagttga acctctctc gccgcgctg 25980
cccccaagc gccagcccaa tggcacctgc gagcccaacc cgcgctcaa ctctacccg 26040
gtcttcgctg tggccgagc cctggccacc taccacatct tttaagaa ccaaaagatc 26100
ccgctctct gccgcccga ccgcacccgc gccgacgccc tttaacctt gggtcccggc 26160
gcccgcctac ctgatatcgc ctcttgga gaggttcca agatcttca ggtctcggc 26220
agcgacgaga ctggggccgc gaacgctctg caaggagaag gaggagagca tgagcaccac 26280
agcgccctgg tcgagttgga agcgacaaac gcgggctgg cgggtctca acgcacggtc 26340
gagctgaccc atttcgcta ccggctctg aacctgcccc ccaaagtcag gagcgcggtc 26400
atggaccagg tgcctcaaa gcgcgcgtcg ccatctccg aggacgaggg catgcaagac 26460
tccgaggagg gcaagcccgt ggtcagcgac gagcagctgg cccggtggtt gggctcctaa 26520
gctagtcccc agagtttga agagcggcg aaactcatga tggccgtggt cctgtgacc 26580
tggagctgg agtgcctgc ccgctctc gccgacgagg agaccctgog caaggctgag 26640
gagaacctgc actacctt caggcacggg ttcgtgcgc aggcctgcaa gatctcaac 26700
gtggagctga ccaacctgt ctctacatg gcatcttgc acgagaacc cctggggcag 26760
aacgtgctgc acaccacct gcgcggggag gcccgccgc actacatccg cgaactgcgc 26820

tacctctacc tctgccacac ctggcagacg ggcatgggcg tgtggcagca gtgtctggag 26880
 gaggcagaacc tgaagagct ctgcaagctc ctgcagaaga acctcaaggg tctgtggacc 26940
 gggttcgacg agcgaccac cgctcgggac ctggccgacc tcaattccc cgagcgctc 27000
 aggtctgacg tgcgcaacgg cctcccggac ttatgagcc aaagcatgtt gcaaaacttt 27060
 cgctcttca tctcgaacg ctccggaatc ctgcccgcca cctgctccgc gctgccctcg 27120
 gacttcgtgc cgtgacctt ccgcgagtg cccccgcgc tgtggagcca ctgctacctg 27180
 ctgcgctcgg ccaactacct ggctaccac tgggacgtga tggaggacgt cagcgccgag 27240
 ggctcgtcgc agtgccactg ccgctgcaac ctctgcacgc cgcaccgctc cctggcctgc 27300
 aacccccagc tgcagcga gaccagatc atcgccacct tgcagttgca agggcccagc 27360
 gaaggcgagg gttcagccgc caagggggtg ctgaaactca cccgggggtg gttgacctcg 27420
 gcctacttc gcaagttcgt gcccgaggac taccatcct tgcagatcag gttctacgag 27480
 gaccaatccc atccgcccga ggccgagctg tggcctcgc tcatcaccga gggggcgatc 27540
 ctggcccaat tccaagccat ccagaaatcc cgccaagaat tctgtctgaa aaaggggcgc 27600
 ggggtctacc tgcacccca gaccggtgag gactcaacc ccggtctccc ccaggatgcc 27660
 ccgaggaaac aagaagctga aagtggagct gcccccgtg gaggattgg aggaagactg 27720
 gggaacacgc agtcagcga aggagggagga gatggaggaa gactgggaca gcaactcaggc 27780
 agaggaggac agcctgcaag acagtctgga ggaagacgag gaggaggcag aggaggaggt 27840
 ggaagaagca gcccgcccca gaccgtcgtc ctgcggggg gagaagaagaa gacgacgga 27900
 gctcctcc gcctcgggtc ggggtccgc tgcaccac agtagatgg acgagaccgg 27960
 acgattccc aaccccacca ccagaccgg taagaaggag cggcagggat acaagtcctg 28020
 gcggggggcac aaaaaccca tctctcctg ctgcaggcc tgcgggggca acatctcctt 28080
 caccggcgc tactctct tccaccggg ggtgaactt ccccgaaca tcttgca 28140
 ctaccgtac ctccacgccc ctactactt ccaagaagag gcagcagcag cagaaaaaga 28200
 ccagcagaaa accagcagct agaaaatcca cagcgccggc agcaggtgga ctgaggatcg 28260
 cggcgacga gcccgccga acccgggagc tgggaaccg gatcttccc accctctatg 28320
 ccattctca gcagagtcgg gggcaggagc aggaactgaa agtcaagaac cgttctctg 28380
 gctcgtcac ccgagttgt ctgtatcaca agagcgaaga ccaactcag cgcactctg 28440
 aggacccga gctctctt aacaagtact gcgcgtcac tctaaagag tagcccgcg 28500
 ccgccagtc gcagaaaaag gcgggaatta cgtcacctgt gcccttcgcc ctgcccgt 28560
 ccaccatca tcatgagcaa agagattccc acgcttaca tgtggagta ccagcccag 28620
 atgggcttg ccgcccgtgc cggcaggac tactccacc gcatgaattg gtcagcgcc 28680
 gggccgaaa tgaatcacg ggtgaatgac atccgcgcc accgaaacca gatactcta 28740
 gaacagtcag cgtcacccg cagccccgc aatcactca atccgcgtaa ttggcccgcc 28800
 gccctggtg accaggaaat tcccagccc acgaccgtac tacttcggc agaccccag 28860
 gccgaagtc agctgactaa ctacgtgtc cagctggcgg gcggcgccac cctgtgtctg 28920
 caccgcccc ctacgggtat aaagcggtg gtgatccgg gcagaggcac acagctaac 28980
 gacgaggtg tgaacttct gctgggtctg cgacctgac gacttcca actcgccgga 29040
 tgggggagat ctctctcac gcctcgtcag gccgtctga ctgtggagag ttgctctcg 29100
 cagccccgt cgggtggcat cggcactctc cagttctgg aggagttac tccctcggtc 29160
 tactcaacc cttctcgg ctccccggc cactaccgg acgagttcat ccggaactc 29220
 gacgccatca cagagtcgtt ggacggctac gattgaatgt ccatgtcga cccccgtcc 29280
 cccaccagct cccccagga ggtccgcaa tgcgaattcc aagaacctg gaaattctc 29340
 aatgtctac gccaaaaac agacatgcat ccagctgga tcatgatcat tggatcgtg 29400
 aacattctg cctgcacct catctctt gtgattacc cctggttga ctgtgttg 29460
 aactgccag agcgctcta tctccgctt gaacctgaca caccaccaca gcaactcag 29520
 gcacacgac taccaccact acagcctagg ccacaatac tgcccatatt agactatgag 29580
 gccgagcac agcgacccat gctccccgt attagttact tcaatcaac cggcgagat 29640
 gactgacca ctggccaaca acaacgtcaa cgacctctc ctggacatg acggccgcgc 29700
 ctggagcag cgactcgccc aacttcgcat tgcagcag caggagagag ccgtcaagga 29760
 gctgaggat gcggtggcca tccaccagt caagagaggc atctctgcc tggtaaaaa 29820
 ggcaagatc tctacgag tcaatccaaa cgaccatgc ctctctac agctcctgca 29880
 cgagcgccag aagttcacct gcctggtcgg agtcaacccc atcgtcatc ccagcagtc 29940

tggcgatacc aaggggtgca tccactgctc ctgcgactcc cccgactgcg tccacactct 30000
 gatcaagacc ctctgcggcc tccgcgacct cctcccatg aactaatcac ccccttatcc 30060
 agtgaataaa agatcatatt gatgatgatt ttacagaaat aaaaaataat catttgattt 30120
 gaaataaaga tacaatcata ttgatgattt gagttaaca aaaaaataaa gaatcactta 30180
 cttagaatct gataccaggt ctctgtccat gtttctgcc aacaccactt cactccctc 30240
 ttcccgctc tggactgca gggcccgccg ggctgcaaac ttctccaca cgtgaagg 30300
 gatgtcaaat tctctctgtc cctcaatctt catttctct tctatcagat gtccaaaag 30360
 cgcgtccggg tggatgatga cttcgacccc gtctacccct acgatgcaga caacgcaccg 30420
 accgtgccct tcatcaaccc cccctcgtc tcttcagatg gattccaaga gaagccctg 30480
 ggggtgtgt cctgcgact ggcgacccc gtcaccacca agaagggga aatcacctc 30540
 aagctgggag aggggggtgga cctcgattcc tgggaaaac tcatccaa cagggccacc 30600
 aaggccgccc cccctctcag ttttccaac aacaccattt ccttaacat ggatcacc 30660
 tttacacta aagatggaaa attatcctta caagttctc caccattaaa tatactgaga 30720
 acaagcattc taacacact agcttaggtt ttggatcag gtttaggact cctggctct 30780
 gccttggcag tacagttagt ctctccactt acatttgata ctgatggaaa cataaagctt 30840
 cccttagaca gaggtttgca tgttacaaca ggagatgcaa tgaagcaa cataagctgg 30900
 gctaaaggtt taaaattga agatggagcc atagcaacca acattgaaa tgggttagag 30960
 tttggaaga gtagtacaga aacaggtgtt gatgatgctt acccaatcca agttaaactt 31020
 ggatctggcc ttgcttga cagtacagga gccataatgg ctggaacaa agaagacgat 31080
 aaactcactt tgtggacaac acctgatcca tcacaaact gtcaatact cgcagaaaat 31140
 gatgcaaac taacacttg ctgactaaa tgggttagtc aaatactgac cactgtgca 31200
 gtcttagtg taggaagtg aaacctaac ccattactg gcaccgtaag cagtgtcag 31260
 tgttttctac gttttgatgc aaacggtgtt ctttaacag aacattctac actaaaaa 31320
 tactgggggt ataggcagg agatagcata gatggcactc catatacaa tgcgttagga 31380
 ttcattccca atttaaaagc ttatccaaag tcacaaagt ctactactaa aaataatata 31440
 gtagggcaag tatacatgaa tggagatgtt taaaaccta tgcctctac tataacctc 31500
 aatgtactg atgacagcaa cagtacatat tcaatgcat ttctacac ctggactaat 31560
 ggaagctatg ttgagcaac atttgggct aactctata ccttctata catgcccaa 31620
 gaatgaacac tgtatccac cctgcatgcc aacctctcc acccactct gtggaacaa 31680
 ctctgaaca caaaataaaa taaagtcaa gtgtttatt gattcaacag tttacagga 31740
 ttcgagcagt tattttct ccacctccc aggacatgga atacaccac ctctccccc 31800
 gcacagcctt gaacatctga atgcaattgg tgaatgacat gctttggc tccagctc 31860
 acacagttc agagcgagcc agtctcggt cggtcaggga gatgaaccc tccgggact 31920
 cccgcatctg cactcacag ctcaacagct gaggattgtc ctggtgtgc gggatcacg 31980
 ttatctgaa gaagcagaag agcggcggtg ggaatcatag tccggaacg ggcgccc 32040
 gtgtgtcgc atcaggcccc gcagcagtcg ctgcccgcgc cgtccgtca agctgtgct 32100
 cagggggctc ggggtccaggg actccctcag catgatgcc acggccctca gcatcagtc 32160
 tctgtgtcgg cggcgcgagc agcgcatgct gatctcgtc aggtcgtgc agtactgca 32220
 acacagaacc accaggtgt tcaacagtc atagtcaac acgtccagc cgaactcat 32280
 cgcgggaagg atgctacca cgtggcgtc gtaccagatc ctacggtaaa tcaagtgtg 32340
 cccctccag aacacgctgc ccacgtacat gatctcctg ggcattgtgc ggttaccac 32400
 ctcccgta ccatcacc cctgttgtaa catgcagccc cggatgatcc tgcggaaca 32460
 caggccagc accgccccgc ccgcatgca gcgaagagac cccgggtccc ggcaatgca 32520
 atggaggacc caccgtcgt acccggtgat catctgggag ctgaacaagt ctatgttgc 32580
 acagcacagg catatgctca tgcattctt cagcacttc aactctcg gggtaaaa 32640
 catatccag ggcacgggga actcttcag gacagcgaac cccgagaac agggcaatcc 32700
 tgcacagaa ctacattgt gcatggacag ggtatgcaa tcaggcaga cgggtgac 32760
 ctccaccaga gaagcgcggt tctcgctc ctacagcgt ggttaagggg ccggccgata 32820
 cgggtgatg cgggacggt ctgatctgt tcgcgacct gtcagatgc agttgcttc 32880
 ggacatttc gtactgtct tagcagaacc tggccgggc gctgcacac gatcgccgc 32940
 ggcggtctc gcgttgga cgctcggtg tgaattgta aaacagccac tctctagac 33000
 cgtgcagcag atctaggccc tcaggagtga tgaagatccc atcatgcctg atggctcga 33060

tcacatcgac caccgtggaa tgggccagac ccagccagat gatgcaattt tgttggttt 33120
 cggtagcggc gggggaggga agaacaggaa gaaccatgat taactttaa tccaaacggt 33180
 ctcgagtagc ttcaaatga agatcgcgga gatggcacct ctgcccccg ctgtgttgg 33240
 ggaataaac agccaggta aaggtagtac ggttctcgag atgttccagc gtgcttcca 33300
 gcaaacctc caccgcgaca tccagaaaca agacaatagc gaaagcggga gggttctcta 33360
 attctcaat catcatgta cactctgca ccatccccag ataatttca ttttccagc 33420
 ctggaatgat tcgaactagt tctgaggtg aatccaagcc agccatgata aagagctcgc 33480
 gcagagcgcc ctccaccggc attctaagc acaccctcat aattccaaga tattctgctc 33540
 ctggttcacc tgcagcagat tgacaagcgg aatatcaaaa tctctgccg gatccctgag 33600
 ctctccctc agcaataact gtaagtactc ttcatatcc tctccgaaat ttttagcat 33660
 aggaccacca ggaataagat tagggcaagc cacagtacag ataaaccgaa gtctcccca 33720
 gtgagcattg ccaaatgcaa gactgctata agcatgctgg ctgaccccg tgatatctc 33780
 cagataactg gacagaaaat cgcccaggca attttaaga aatcaacaa aagaaaaatc 33840
 ctccaggtgg acgttagag cctcgggaac aacgatgaag taaatgaag cgtgctgtc 33900
 cagcatggtt agttagctga tctgtagaaa aaacaaaaat gaacattaaa ccatgctagc 33960
 ctggcgaaac ggtgggtaaa tctgtctc cagcaccagg caggccacgg ggtctccggc 34020
 gcgacctcg taaaaattgt cgctatgatt gaaaaccatc acagagagac gttcccggtg 34080
 gccggcgtga atgattcgac aagatgaata cacccccggg acattggcgt ccgcgagtga 34140
 aaaaaagcgc ccgaggaagc aataaggcac tacaatgctc agtaataaaa tctcaagtcc 34200
 agcaaagcga tgccatgagg atgaagcaca aaattctcag gtgcgtacaa aatgaatta 34260
 ctccctctc gcacaggcag caaagccccc gatccctcca ggtacacata caaagcctca 34320
 gcgtccatg ctaccgagc agcagcacac aacggcgca agatgcagag aaaggctgag 34380
 ctctaactg tccaccgct ctctgctcaa tatatagccc agatctacac tgacgtaaag 34440
 gccaaagtct aaaaataccc gccaaataat cacacacgcc cagcacacgc ccagaaacgg 34500
 gtgacacact caaaaaata cgcgcacttc ctcaaacgcc caaaactgcc gtcatttccg 34560
 ggttccacg ctacgtcatc aaaacacgac ttcaaatc cgtcgacct taaaaacgct 34620
 accgccccg cccctaagcg tgcggctct ctacgccaat cagcgccccg catcccaaaa 34680
 tcaaacacc tcattgcat attaacgcgc acaaaaagt ttaggtatat tattgatgat 34740
 gg 34742

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма human adenovirus 26-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, а область ORF6-Ad26 заменена на ORF6-Ad5, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3.
2. Экспрессионный вектор по п.1, отличающийся тем, что в качестве материнской последовательности human adenovirus 26-го серотипа была использована последовательность SEQ ID NO: 5.
3. Экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма simian adenovirus 25-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3.
4. Экспрессионный вектор по п.3, отличающийся тем, что в качестве материнской последовательности simian adenovirus 25-го серотипа была использована последовательность SEQ ID NO: 6.
5. Экспрессионный вектор, содержащий геном рекомбинантного штамма human adenovirus 5-го серотипа, в котором делетированы E1 и E3 области, со встроенной экспрессионной кассетой, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3.
6. Экспрессионный вектор по п.5, отличающийся тем, что в качестве материнской последовательности human adenovirus 5-го серотипа была использована последовательность SEQ ID NO: 7.
7. Применение экспрессионного вектора по пп.1-6 для создания иммунобиологического средства для индукции специфического иммунитета против вируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2