

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038402**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.23
- (21) Номер заявки
201792651
- (22) Дата подачи заявки
2016.06.10
- (51) Int. Cl. *A61K 39/235* (2006.01)
C07K 14/075 (2006.01)
C12N 15/861 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **АДЕНОВИРУСНЫЕ ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ**

- (31) **РСТ/ЕР2015/063248; 1510357.5;
1514772.1**
- (32) **2015.06.12; 2015.06.12; 2015.08.19**
- (33) **ЕР; GB; GB**
- (43) **2018.06.29**
- (86) **РСТ/ЕР2016/063329**
- (87) **WO 2016/198621 2016.12.15**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГЛАКСОСМИТКЛАЙН
БАЙОЛОДЖИКАЛС СА (ВЕ)**
- (72) Изобретатель:
**Аммендола Вирджиния, Коллока
Стефано (ИТ), Кортезе Риккардо
(СН), Грациоли Фабьяна, Никозиа
Альфредо, Вителли Алессандра (ИТ)**
- (74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**
- (56) **WO-A2-2005071093
WO-A2-2009105084
WO-A2-2009136977
WO-A1-2010085984
WO-A2-2010086189
WO-A1-2009146902**

-
- (57) Предложен, в частности, выделенный полинуклеотид, который кодирует полипептид, выбранный из группы, состоящей из: (а) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (б) функционального производного полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и (в) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

038402
B1

038402
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к последовательностям выделенных полинуклеотидов и полипептидов, имеющих происхождение из нового аденовируса шимпанзе ChAd155, а также к рекомбинантным полинуклеотидам, векторам, аденовирусам, клеткам и композициям, содержащим указанные полинуклеотидные и полипептидные последовательности.

Предшествующий уровень техники

Аденовирусы широко применяли для переноса генов благодаря их способности выполнять высокоэффективный перенос генов в различных тканях-мишенях и большой емкости в отношении трансгена. Обычно осуществляют делецию генов E1 аденовируса и заменяют их трансгенной кассетой, состоящей из выбранного промотора, последовательности кДНК (комплементарная ДНК) гена, представляющего интерес, и сигнала поли-А, в результате чего получается дефектный по репликации рекомбинантный аденовирус.

Рекомбинантные аденовирусы являются полезными в генной терапии и в качестве вакцин. При разработке генетических вакцин вирусные векторы на основе аденовируса шимпанзе являются альтернативой применению Ad-векторов (векторов на основе аденовирусов), выделенных у человека. Аденовирусы, выделенные у шимпанзе, близкородственны аденовирусам, выделенным у человека, о чем свидетельствует их эффективное размножение в клетках человеческого происхождения. Однако, поскольку аденовирусы человека и шимпанзе являются близкородственными, между двумя видами вирусов возможна серологическая перекрестная реактивность.

Существует потребность в векторах, которые будут эффективно доставлять молекулы к мишени и минимизировать влияние уже существующего в популяции иммунитета к отдельным аденовирусным серотипам. Одним аспектом уже существующего иммунитета, который наблюдается у человека, является гуморальный иммунитет, который может вызывать выработку и персистенцию антител, специфических к аденовирусным белкам. Гуморальный ответ, вызываемый аденовирусом, преимущественно направлен против трех основных структурных белков капсида: фибриллы, пентона и гексона.

Векторы, композиции и способы по настоящему изобретению могут обладать одной или более улучшенными характеристиками относительно существующего уровня техники, включая более высокую продуктивность, улучшенную иммуногенность и повышенную экспрессию трансгена, но не ограничиваясь ими.

Краткое изложение сущности изобретения

Предложен выделенный полинуклеотид, который кодирует полипептид, выбранный из группы, состоящей из:

(а) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(б) функционального производного полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и

(в) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

Также предложен рекомбинантный полинуклеотид, содержащий полинуклеотид, выбранный из группы, состоящей из:

(а) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(б) полинуклеотида, кодирующего функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и

(в) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

Также предложен рекомбинантный вектор, содержащий полинуклеотид, выбранный из группы, состоящей из:

(а) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(б) полинуклеотида, кодирующего функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и

(в) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

Также предложен рекомбинантный аденовирус, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид или полипептид, выбранный из группы, состоящей из:

(а) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(б) полинуклеотида, кодирующего функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1,

(в) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

(г) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(д) функционального производного полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и

(е) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

Также предложена композиция, содержащая по меньшей мере одно из следующего:

(а) полинуклеотид, кодирующий полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(б) полинуклеотид, кодирующий функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1,

(в) полинуклеотид, кодирующий полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

(г) полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(д) функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1,

(е) полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

(ж) вектор, содержащий полинуклеотид, описанный в (а), (б) или (в) выше, и

(з) рекомбинантный аденовирус, содержащий полинуклеотид, описанный в (а), (б) или (в) выше, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Также предложена клетка, содержащая по меньшей мере одно из следующего:

(а) полинуклеотид, кодирующий полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(б) полинуклеотид, кодирующий функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1,

(в) полинуклеотид, кодирующий полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

(г) полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(д) функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1,

(е) полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

(ж) вектор, содержащий полинуклеотид, описанный в (а), (б) или (в) выше, и

(з) рекомбинантный аденовирус, содержащий полинуклеотид, описанный в (а), (б) или (в) выше, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Также предложен выделенный аденовирусу полипептид, выбранный из группы, состоящей из:

(а) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(б) функционального производного полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и

(в) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

Также предложены выделенный полинуклеотид, вектор, рекомбинантный аденовирус, композиция или клетка, содержащие последовательность SEQ ID NO: 6 или состоящие из последовательности SEQ ID NO: 6.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1А-В - выравнивание последовательностей белка фибриллы указанных аденовирусов обезьян.

ChAd3 (SEQ ID NO:27)
 PanAd3 (SEQ ID NO:28)
 ChAd17 (SEQ ID NO:29)
 ChAd19 (SEQ ID NO:30)
 ChAd24 (SEQ ID NO:31)
 ChAd155 (SEQ ID NO:1)
 ChAd11 (SEQ ID NO:32)
 ChAd20 (SEQ ID NO:33)
 ChAd31 (SEQ ID NO:34)
 PanAd1 (SEQ ID NO:35)
 PanAd2 (SEQ ID NO:36).

Фиг. 2 - блок-схема получения конкретных ChAd155 ВАС (искусственная бактериальная хромосома) и плазмидных векторов.

Фиг. 3 - схематическое изображение челночного вектора ВАС для клонирования ChAd вида С #1365.

Фиг. 4 - схематическое изображение pArsChAd155 Ad5E4orf6-2 (#1490).

Фиг. 5 - схематическое изображение pChAd155/RSV.

Фиг. 6 - схематическое изображение ВАС ChAd155/RSV.

Фиг. 7 - продуктивность в отношении векторов ChAd3 и ChAd155, экспрессирующих трансген HIV Gag (эксперимент 1).

Фиг. 8 - продуктивность в отношении векторов ChAd3 и ChAd155, экспрессирующих трансген HIV Gag (эксперимент 2).

Фиг. 9 - продуктивность в отношении векторов PanAd3 и ChAd155, экспрессирующих трансген RSV (респираторный синцитиальный вирус).

Фиг. 10 - уровни экспрессии векторов ChAd3 и ChAd155, экспрессирующих трансген HIV Gag.

Фиг. 11 - уровни экспрессии векторов PanAd3 и ChAd155, экспрессирующих трансген HIV Gag - вестерн-блот.

Фиг. 12 - иммуногенность векторов ChAd3 и ChAd155, экспрессирующих трансген HIV Gag - IFN (интерферон)-гамма ELISpot.

Фиг. 13 - иммуногенность векторов PanAd3 и ChAd155, экспрессирующих трансген HIV Gag - IFN-гамма ELISpot.

Описание последовательностей

SEQ ID NO: 1 - Полипептидная последовательность фибриллы ChAd155
 SEQ ID NO: 2 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая фибриллу ChAd155
 SEQ ID NO: 3 - Полипептидная последовательность пентона ChAd155
 SEQ ID NO: 4 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая пентон ChAd155
 SEQ ID NO: 5 - Полипептидная последовательность гексона ChAd155
 SEQ ID NO: 6 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая гексон ChAd155
 SEQ ID NO: 7 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155#1434
 SEQ ID NO: 8 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155#1390
 SEQ ID NO: 9 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155#1375
 SEQ ID NO: 10 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155 дикого типа
 SEQ ID NO: 11 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155/RSV
 SEQ ID NO: 12 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая промотор CASI
 SEQ ID NO: 13 - Полинуклеотидная последовательность 1 праймера Ad5orf6
 SEQ ID NO: 14 - Полинуклеотидная последовательность 2 праймера Ad5orf6
 SEQ ID NO: 15 - Полинуклеотидная последовательность 1 праймера ВАС/ChAd155 ΔE1_TetO hCMV RpsL-Kana
 SEQ ID NO: 16 - Полинуклеотидная последовательность 2 праймера ВАС/ChAd155 ΔE1_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375)
 SEQ ID NO: 17 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1021-FW E4 Del Step1
 SEQ ID NO: 18 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1022-RW E4 Del Step1
 SEQ ID NO: 19 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1025-FW E4 Del Step2
 SEQ ID NO: 20 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1026-RW E4 Del Step2
 SEQ ID NO: 21 - Полинуклеотидная последовательность праймера 91-SubMonte FW
 SEQ ID NO: 22 - Полинуклеотидная последовательность праймера 890-BghPolyA RW
 SEQ ID NO: 23 - Полинуклеотидная последовательность праймера CMVfor
 SEQ ID NO: 24 - Полинуклеотидная последовательность праймера CMVrev
 SEQ ID NO: 25 - Полинуклеотидная последовательность зонда CMVFAM-TAMRA для qPCR
 SEQ ID NO: 26 - Полинуклеотидная последовательность посттранскрипционного регуляторного

элемента вируса гепатита сурков (WPRE)

- SEQ ID NO: 27 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd3
- SEQ ID NO: 28 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd3
- SEQ ID NO: 29 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd17
- SEQ ID NO: 30 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd19
- SEQ ID NO: 31 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd24
- SEQ ID NO: 32 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd11
- SEQ ID NO: 33 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd20
- SEQ ID NO: 34 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd31
- SEQ ID NO: 35 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd1
- SEQ ID NO: 36 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd2
- SEQ ID NO: 37 - Аминокислотная последовательность RSV FATM
- SEQ ID NO: 38 - Полинуклеотидная последовательность HIV Gag

Подробное описание изобретения

Аденовирус

Аденовирусы имеют характерную морфологию с икосаэдрическим капсидом, содержащим три основных белка: гексон (II), основание пентона (III) и булавовидная фибрилла (IV), а также несколько других минорных белков: VI, VIII, IX, IIIa и IVa2. Вирусный геном представлен линейной двуцепочечной ДНК. Вирусная ДНК находится в тесной связи с высокоосновным белком VII и малым пептидом рХ (ранее обозначавшимся мю). Другой белок, V, упакован в этом комплексе ДНК-белок и обеспечивает структурную связь с капсидом через белок VI. Вирус также содержит кодируемую вирусом протеазу, которая необходима для процессинга некоторых структурных белков для продуцирования зрелого инфекционного вируса.

Аденовирусный геном хорошо охарактеризован. Общая организация генома аденовирусов обычно консервативна в том, что определенные открытые рамки считывания имеют одинаковое расположение, например расположение генов E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4 и L5 каждого вируса. С каждой стороны на концах аденовирусного генома содержится последовательность, известная как инвертированный концевой повтор (ITR), необходимая для вирусной репликации. Вирус также содержит кодируемую вирусом протеазу, которая необходима для процессинга некоторых структурных белков, требующихся для продуцирования инфекционных вирионов. Структуру аденовирусного генома описывают на основании порядка экспрессии вирусных генов после трансдукции клеток-хозяев. Более конкретно, вирусные гены обозначают как ранние (E) или поздние (L) гены в зависимости от того, происходит ли их транскрипция до или после начала репликации ДНК. На ранней фазе трансдукции экспрессируются гены аденовируса E1A, E1B, E2A, E2B, E3 и E4, чтобы подготовить клетку-хозяина к вирусной репликации. На поздней фазе инфекции активируется экспрессия поздних генов L1-L5, которые кодируют структурные компоненты вирусных частиц.

Аденовирусы являются видоспецифичными, и у разных видов млекопитающих были выделены различные серотипы, то есть типы вируса, которые не подвергаются перекрестной нейтрализации антителами. Например, у человека было выделено более 50 серотипов, которые делят на шесть подгрупп (A-F; B подразделяют на B1 и B2) на основании гомологии последовательностей и их способности вызывать агглютинацию эритроцитов (Tatsis and Ertl Molecular Therapy (2004) 10:616-629). У обезьян, не являющихся человеком, таких как шимпанзе, бонобо, макаки резус и гориллы, выделили множество аденовирусов, которые классифицировали на такие же группы, как у человека, на основании филогенетических связей, установленных на основании последовательностей гексона или фибриллы (Colloca et al. (2012) Science-Translational Medicine 4:1-9; Roy et al. (2004) Virology 324: 361-372; Roy et al. (2010) Journal of Gene Medicine 13:17-25).

Белки капсида аденовируса, включая белок фибриллу, и полинуклеотиды, кодирующие указанные белки

Как упоминалось выше, аденовирусный капсид содержит три основных белка, гексон, пентон и фибриллу. Гексон составляет большинство структурных компонентов капсида, который состоит из 240 тримерных гексоновых капсомеров и 12 оснований пентона. Гексон имеет три консервативных двойных цилиндра, а на его вершине находятся три бугорка, каждый из которых содержит петлю из каждой субъединицы, которые формируют большую часть капсида. Основание гексона у разных серотипов аденовируса является высоко консервативным, тогда как поверхностные петли варьируемы (Tatsis and Ertl Molecular Therapy (2004) 10: 616-629).

Пентон представляет собой другой белок капсида аденовируса, который формирует пентамерное основание, к которому присоединяется фибрилла. Тримерный белок фибриллы отходит от основания пентона в каждой из 12 вершин капсида, и имеет булавовидную структуру. Наличие длинного тонкого белка фибриллы является важным отличием поверхности аденовирусных капсидов от большинства других икосаэдрических вирусов. Основная роль белка фибриллы заключается в прикреплении вирусного капсида к клеточной поверхности путем его взаимодействия с клеточным рецептором.

Белки фибриллы аденовирусов многих серотипов имеют схожую архитектуру: N-концевой хвост,

центральный стебель, построенный из повторяющихся последовательностей, и С-концевой глобулярный домен, образующий шаровидное утолщение (или "головку"). Центральный стеблевой домен состоит из переменного числа бета-повторов. Бета-повторы соединяются, образуя продолговатую структуру из трех скрученных спиральных слоев, которые являются очень жесткими и стабильными. Стебель соединяет N-концевой хвост с глобулярной шаровидной структурой, которая отвечает за взаимодействие с клеточным рецептором-мишенью. Глобулярная природа шаровидного домена аденовируса обеспечивает большие поверхности для латерального и апикального связывания с рецептором. Благодаря такой архитектуре рецептор-связывающий сайт отстоит далеко от вирусного капсида, таким образом вирус освобождается от стерических препятствий, представленных относительно плоской поверхностью капсида.

Несмотря на сходство общей архитектуры фибрилл аденовирусов многих серотипов, их аминокислотные последовательности переменны, что влияет на их функцию, а также на структуру. Например, ряд областей, экспонированных на поверхности шаровидного утолщения фибриллы, представляют легко адаптирующиеся сайты связывания рецепторов. Глобулярная форма шаровидного утолщения фибриллы позволяет рецепторам связываться по бокам или на вершине шаровидного утолщения фибриллы. Эти сайты связывания обычно располагаются в экспонированных на поверхности петлях, соединяющих бета-слои, консервативность которых среди аденовирусов человека мала. Экспонированные боковые цепи этих петель обеспечивают разнообразие характеристик поверхности шаровидного утолщения при сохранении третичной и четвертичной структуры. Например, электростатический потенциал и распределения заряда на поверхности шаровидного утолщения могут варьировать благодаря широкому диапазону изоэлектрических точек у последовательностей шаровидного утолщения, от pI приблизительно 9 для Ad 8, Ad 19 и Ad 37 до приблизительно 5 для аденовирусов подгруппы В. Как структурно сложный вирусный лиганд, белок фибриллы позволяет экспонировать разнообразные связывающие поверхности (шаровидное утолщение) в различных ориентациях и на разном удалении (стебель) от вирусного капсида.

Одним из наиболее очевидных различий между некоторыми серотипами является длина фибриллы. Исследования показали, что длина стебля фибриллы сильно влияет на взаимодействие шаровидного утолщения и вируса с его рецепторами-мишенями. Кроме того, серотипы могут различаться по способности белков фибриллы гнуться. Несмотря на то, что бета-повторы в стебле образуют высоко стабильную и регулярную структуру, исследования с использованием электронной микроскопии (ЕМ) продемонстрировали существование в фибрилле отдельных шарниров. Анализ белковой последовательности нескольких серотипов аденовирусов указывает на нарушение повторяющихся последовательностей стебля в третьем от N-конца бета-повторе, что сильно коррелирует с одним из шарниров в стебле, как обнаружено посредством ЕМ. Шарниры в стебле позволяют шаровидному утолщению принимать различные ориентации относительно вирусного капсида, что позволяет преодолевать стерические препятствия для связывания с рецептором, требующего надлежащей презентации рецептор-связывающего сайта на шаровидном утолщении. Например, жестким фибриллам Ad подгруппы D требуется гибкий рецептор или рецептор, заранее позиционированный для присоединения вируса, поскольку они сами не способны гнуться. (Nicklin et al., *Molecular Therapy* 2005 12: 384-393).

Применение технологии псевдотипирования фибрилл позволило идентифицировать конкретные клеточные рецепторы для разных серотипов Ad и узнать, как они вносят вклад в тропизм ткани. Несмотря на то, что Ad некоторых подгрупп используют CAR (химерный антигенный рецептор) в качестве первичного рецептора, становится понятным, что многие Ad используют альтернативные первичные рецепторы, что ведет к существенно различному тропизму *in vitro* и *in vivo*. Фибриллы этих серотипов демонстрируют четкие различия в своей первичной и третичной структуре, такие как жесткость стебля фибриллы, длина стебля фибриллы и отсутствие сайта связывания CAR и/или предполагаемого связывающего HSPG (гепаринсульфатпротеогликан) мотива, а также различия в общем заряде в пределах шаровидного утолщения фибриллы. Таким образом, псевдотипирование частиц Ad 5 с заменой стебля фибриллы и шаровидного утолщения позволяет удалить важные связывающиеся с клеткой домены и, помимо этого, может обеспечить более эффективную (и потенциально более селективную в отношении клеток) доставку трансгенов в определенные типы клеток по сравнению с доставкой, обеспечиваемой Ad 5. Нейтрализация частиц Ad с псевдотипированными фибриллами может также быть снижена при использовании фибрилл от Ad с более низким доминированием серотипа у человека или в экспериментальных моделях, что будет способствовать успешному внедрению вектора (Nicklin et al., *Molecular Therapy* (2005) 12:384-393). Кроме того, полноразмерная фибрилла, а также выделенные области шаровидного утолщения фибриллы, но не гексон или пентон в отдельности, способны индуцировать созревание дендритных клеток и связаны с индукцией выраженного ответа CD8⁺ Т-клеток (Molinier-Frenkel et al., *J. Biol. Chem.* (2003) 278: 37175-37182). Суммируя вышеизложенное, аденовирусные фибриллы играют важную роль по меньшей мере в связывании с рецептором и иммуногенности аденовирусных векторов.

Выравнивание, приведенное на фиг. 1, демонстрирует различия между белками фибрилл обезьяньих аденовирусов группы С. Поразительно, что последовательности фибрилл этих аденовирусов можно упрощенно разделить на группы с длинной фибриллой, как ChAd155, или с короткой фибриллой, как ChAd3. Это различие в длине обусловлено делецией 36 аминокислот в короткой фибрилле приблизительно в положении 321 по сравнению с длинной фибриллой. Кроме того, существует ряд аминокислот-

ных замен, которые различаются между подгруппами с короткой и длинной фибриллами, но согласуются внутри каждой подгруппы. Хотя точная функция этих различий до сих пор не выяснена, с учетом функции и иммуногенности фибриллы, они могут быть существенными. Было показано, что одной из детерминант вирусного тропизма является длина стебля фибриллы. Было показано, что вектор Ad5 с более коротким стеблем менее эффективно связывается с рецептором CAR и имеет более низкую инфицирующую способность (Ambriović-Ristov A. et al.: *Virology*. (2003) 312(2):425-33). Полагают, что данное нарушение является результатом повышенной жесткости более короткой фибриллы, ведущей к менее эффективному присоединению к клеточному рецептору (Wu E et al.: *J Virol*. (2003) 77(13): 7225-7235). Эти исследования могут объяснить улучшенные свойства ChAd155, несущего более длинные и более гибкие фибриллы по сравнению с ранее описанными ChAd3 и PanAd3, имеющими фибриллы с более коротким стеблем.

В одном аспекте изобретения предложены выделенные полипептиды фибриллы, пентона и гексона капсида аденовируса шимпанзе ChAd155 и выделенные полинуклеотиды, кодирующие полипептиды фибриллы, пентона и гексона капсида аденовируса шимпанзе ChAd155.

Все три белка капсида предположительно способствуют низкому доминированию серотипа и, следовательно, их можно применять независимо друг от друга или в комбинации для подавления аффинности аденовируса к уже существующим нейтрализующим антителам, например, для получения рекомбинантного аденовируса со сниженным доминированием серотипа. Такой рекомбинантный аденовирус может быть химерным аденовирусом с белками капсида из различных серотипов с по меньшей мере белком фибриллы из ChAd155.

Последовательность полипептида фибриллы ChAd155 приведена в SEQ ID NO: 1.

Последовательность полипептида пентона ChAd155 приведена в SEQ ID NO: 3.

Последовательность полипептида гексона ChAd155 приведена в SEQ ID NO: 5.

Полипептиды, рекомбинантные аденовирусы, композиции или клетки, содержащие полипептидные последовательности фибриллы ChAd155 или их функциональные производные.

Предпочтительно, выделенный полипептид, рекомбинантный аденовирус, композиция или клетка по изобретению содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

Предпочтительно, полипептид, рекомбинантный аденовирус, композиция или клетка по изобретению содержит полипептид, представляющий собой функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. Предпочтительно, функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична, например по меньшей мере на 85,0% идентична, например по меньшей мере на 90% идентична, например по меньшей мере на 91,0% идентична, например по меньшей мере на 93,0% идентична, например по меньшей мере на 95,0% идентична, например по меньшей мере на 97,0% идентична, например по меньшей мере на 98,0% идентична, например по меньшей мере на 99,0% идентична, например по меньшей мере на 99,2% идентична, например по меньшей мере на 99,4% идентична, например на 99,5% идентична, например по меньшей мере на 99,6% идентична, например по меньшей мере на 99,8% идентична, например на 99,9% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. Альтернативно, функциональное производное имеет не более 130, более предпочтительно не более 120, более предпочтительно не более 110, более предпочтительно не более 100, более предпочтительно не более 90, более предпочтительно не более 80, более предпочтительно не более 70, более предпочтительно не более 60, более предпочтительно не более 50, более предпочтительно не более 40, более предпочтительно не более 30, более предпочтительно не более 20, более предпочтительно не более 10, более предпочтительно не более 5, более предпочтительно не более 4, более предпочтительно не более 3, более предпочтительно не более 2, более предпочтительно не более 1 добавления(ий), делеции(й) или замен(ы) по сравнению с SEQ ID NO: 1.

Предпочтительно полипептид, рекомбинантный аденовирус, композиция или клетка по изобретению дополнительно содержит:

(а) полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; или

(б) функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 50,0% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, и/или

(а) полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; или

(б) функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 50% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5.

Предпочтительно функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на

мер по меньшей мере на 97,0% идентична, например по меньшей мере на 98,0% идентична, например по меньшей мере на 99,0%, например по меньшей мере на 99,2%, например по меньшей мере на 99,4%, например по меньшей мере на 99,5% идентична, например по меньшей мере на 99,6%, например на 99,7% идентична, например по меньшей мере на 99,8% идентична, например на 99,9% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. Альтернативно, функциональное производное имеет не более 130, более предпочтительно не более 120, более предпочтительно не более 110, более предпочтительно не более 100, более предпочтительно не более 90, более предпочтительно не более 80, более предпочтительно не более 70, более предпочтительно не более 60, более предпочтительно не более 50, более предпочтительно не более 40, более предпочтительно не более 30, более предпочтительно не более 20, более предпочтительно не более 10, более предпочтительно не более 5, более предпочтительно не более 4, более предпочтительно не более 3, более предпочтительно не более 2, более предпочтительно не более 1 добавления(ий), делеции(й) или замен(ы) по сравнению с SEQ ID NO: 1.

Предпочтительно, функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60,0%, например по меньшей мере на 70,0%, например по меньшей мере на 80,0%, например по меньшей мере на 85,0%, например по меньшей мере на 90,0%, например по меньшей мере на 95,0%, например по меньшей мере на 97,0%, например по меньшей мере на 98,0%, например по меньшей мере на 99,0%, например по меньшей мере на 99,2%, например по меньшей мере на 99,4%, например по меньшей мере на 99,5% идентична, например по меньшей мере на 99,6%, например по меньшей мере на 99,7% идентична, например по меньшей мере на 99,8% идентична, например, на 99,9% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5. Альтернативно, функциональное производное имеет не более 500, более предпочтительно не более 400, более предпочтительно не более 450, более предпочтительно не более 300, более предпочтительно не более 250, более предпочтительно не более 200, более предпочтительно не более 150, более предпочтительно не более 125, более предпочтительно не более 100, более предпочтительно не более 90, более предпочтительно не более 80, более предпочтительно не более 70, более предпочтительно не более 60, более предпочтительно не более 50, более предпочтительно не более 40, более предпочтительно не более 30, более предпочтительно не более 20, более предпочтительно не более 10, более предпочтительно не более 5, более предпочтительно не более 4, более предпочтительно не более 3, более предпочтительно не более 2, более предпочтительно не более 1 добавления(ий), делеции(й) или замен(ы) по сравнению с SEQ ID NO: 5.

Остовы ChAd155

В изобретении предложены последовательности выделенных полинуклеотидов аденовируса шимпанзе ChAd155, включая таковые дикого типа, немодифицированного ChAd155 (SEQ ID NO: 10), и конструкций ChAd155 с модифицированным остовом. Конструкции с модифицированным остовом включают ChAd155#1434 (SEQ ID NO: 7), ChAd155#1390 (SEQ ID NO: 8) и ChAd155#1375 (SEQ ID NO: 9). Остовы ChAd155 можно применять в конструировании рекомбинантных репликативно-компетентных или репликативно-некомпетентных аденовирусов, например, для доставки трансгенов.

Аннотирование последовательности ChAd155 дикого типа (SEQ ID NO: 10) приведено ниже.

LOCUS	ChAd155	37830 bp	DNA	linear	10-JUN-2015
DEFINITION	Chimp adenovirus 155, complete genome.				
COMMENT	Annotation according to alignment of ChAd155 against the human Adenovirus 2 reference strain NC_001405				
	Two putative ORFs in the E3 region added manually				
FEATURES	Location/Qualifiers				
source	1..37830				
	/organism="Chimpanzee adenovirus 155"				
	/mol_type="genomic DNA"				
	/acronym="ChAd155"				
repeat_region	1..101				
	/standard_name="ITR"				
	/rpt_type=inverted				
gene	466..1622				
	/gene="E1A"				
TATA_signal	466..471				
	/gene="E1A"				

```

prim_transcript 497..1622
                  /gene="E1A"
CDS              join(577..1117,1231..1532)
                  /gene="E1A"
                  /product="E1A_280R"
CDS              join(577..979,1231..1532)
                  /gene="E1A"
                  /product="E1A_243R"
polyA_signal     1600..1605
                  /gene="E1A"
gene             1662..4131
                  /gene="E1B"
TATA_signal      1662..1667
                  /gene="E1B"
prim_transcript 1692..4131
                  /gene="E1B"
CDS              1704..2267
                  /gene="E1B"
                  /product="E1B_19K"
CDS              2009..3532
                  /gene="E1B"
                  /product="E1B_55K"
gene             3571..4131
                  /gene="IX"
TATA_signal      3571..3576
                  /gene="IX"
prim_transcript 3601..4131
                  /gene="IX"
CDS              3628..4092
                  /gene="IX"
                  /product="IX"
polyA_signal     4097..4102
                  /note="E1B, IX"
gene             complement(4117..27523)
                  /gene="E2B"
prim_transcript complement(4117..27494)
                  /gene="E2B"
gene             complement(4117..5896)
                  /gene="IVa2"
prim_transcript complement(4117..5896)
                  /gene="IVa2"
CDS              complement(join(4151..5487,5766..5778))
                  /gene="IVa2"
                  /product="E2B_IVa2"
polyA_signal     complement(4150..4155)
                  /note="IVa2, E2B"
CDS              complement(join(5257..8838,14209..14217))
                  /gene="E2B"
                  /product="E2B_polymerase"
gene             6078..34605
                  /gene="L5"
gene             6078..28612
                  /gene="L4"
gene             6078..22658
                  /gene="L3"
gene             6078..18164
                  /gene="L2"
gene             6078..14216
                  /gene="L1"
TATA_signal      6078..6083
                  /note="L"
prim_transcript 6109..34605
                  /gene="L5"
prim_transcript 6109..28612
                  /gene="L4"
prim_transcript 6109..22658
                  /gene="L3"
prim_transcript 6109..18164

```

```

prim_transcript /gene="L2"
6109..14216
CDS /gene="L1"
join(8038..8457,9722..9742)
/gene="L1"
/product="L1_13.6K"
CDS complement(join(8637..10640,14209..14217))
/gene="E2B"
/product="E2B_pTP"
gene 10671..10832
/misc_RNA /gene="VAI"
10671..10832
/product="VAI"
gene 10902..11072
/misc_RNA /gene="VAII"
10902..11072
/product="VAII"
CDS 11093..12352
/gene="L1"
/product="L1_52K"
CDS 12376..14157
/gene="L1"
/product="L1_pIIIA"
polyA_signal 14197..14202
/gene="L1"
CDS 14254..16035
/gene="L2"
/product="L2_penton"
CDS 16050..16646
/gene="L2"
/product="L2_pVII"
CDS 16719..17834
/gene="L2"
/product="L2_V"
CDS 17859..18104
/gene="L2"
/product="L2_pX"
polyA_signal 18143..18148
/gene="L2"
CDS 18196..18951
/gene="L3"
/product="L3_pVI"
CDS 19063..21945
/gene="L3"
/product="L3_hexon"
CDS 21975..22604
/gene="L3"
/product="L3_protease"
polyA_signal 22630..22635
/gene="L3"
gene complement(22632..27523)
/gene="E2A"
prim_transcript complement(22632..27494)
/gene="E2A"
gene complement(22632..26357)
/gene="E2A-L"
prim_transcript complement(22632..26328)
/gene="E2A-L"
polyA_signal complement(22649..22654)
/note="E2A, E2A-L"
CDS complement(22715..24367)
/gene="E2A"
/note="DBP; genus-common; DBP family"
/codon_start=1
/product="E2A"
CDS 24405..26915

```

```

                /gene="L4"
                /product="L4_100k"
TATA_signal    complement(26352..26357)
                /gene="E2A-L"
CDS            join(26602..26941,27147..27529)
                /gene="L4"
                /product="L4_33K"
CDS            26602..27207
                /gene="L4"
                /product="L4_22K"
TATA_signal    complement(27518..27523)
                /note="E2A, E2B; nominal"
CDS            27604..28287
                /gene="L4"
                /product="L4_pVIII"
gene           27969..32686
                /gene="E3B"
gene           27969..31611
                /gene="E3A"
TATA_signal    27969..27974
                /note="E3A, E3B"
prim_transcript 27998..32686
                /gene="E3B"
prim_transcript 27998..31611
                /gene="E3A"
CDS            28288..28605
                /gene="E3A"
                /product="E3 ORF1"
polyA_signal   28594..28599
                /gene="L4"
CDS            29103..29303
                /gene="E3A"
                /product="E3 ORF2"
CDS            29300..29797
                /gene="E3A"
                /product="E3 ORF3"
CDS            29826..30731
                /gene="E3A"
                /product="E3 ORF4"
CDS            30728..31579
                /gene="E3A"
                /product="E3 ORF5"
CDS            31283..31579
                /gene="E3A"
                /product="E3 ORF6"
polyA_signal   31578..31584
                /gene="E3A"
CDS            31591..31863
                /gene="E3B"
                /product="E3 ORF7"
CDS            31866..32264
                /gene="E3B"
                /product="E3 ORF8"
CDS            32257..32643
                /gene="E3B"
                /product="E3 ORF9"
polyA_signal   32659..32664
                /gene="E3B"
gene           complement(<32678..32838)
                /gene="U"
CDS            complement(<32678..32838)
                /gene="U"
                /note="exon encoding C terminus unidentified;
                genus-common"
                /product="protein U"
CDS            32849..34585
                /gene="L5"
                /product="L5_fiber"

```

```

polyA_signal 34581..34586
              /gene="L5"
gene          complement(34611..37520)
              /gene="E4"
prim_transcript complement(34611..37490)
              /gene="E4"
polyA_signal complement(34625..34630)
              /gene="E4"
CDS           complement(join(34794..35069,35781..35954))
              /gene="E4"
              /product="E4_ORF7"
CDS           complement(35070..35954)
              /gene="E4"
              /product="E4_ORF6"
CDS           complement(35875..36219)
              /gene="E4"
              /product="E4_ORF4"
CDS           complement(36235..36582)
              /gene="E4"
              /product="E4_ORF3"
CDS           complement(36579..36971)
              /gene="E4"
              /product="E4_ORF2"
CDS           complement(37029..37415)
              /gene="E4"
              /product="E4_ORF1"
TATA_signal  complement(37515..37520)
              /gene="E4"
repeat_region 37740..37830
              /standard_name="ITR"
              /rpt_type=inverted

```

В одном воплощении предложены фрагменты последовательностей SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10 и их комплементарных цепей, кДНК и РНК, комплементарных им. Предпочтительно, фрагменты имеют длину по меньшей мере 15 нуклеотидов, более предпочтительно длину 30 нуклеотидов, более предпочтительно длину 60 нуклеотидов, более предпочтительно длину 120 нуклеотидов, более предпочтительно длину 240, более предпочтительно длину 480 нуклеотидов и охватывают функциональные фрагменты, то есть фрагменты, которые представляют биологический интерес. Например, функциональный фрагмент может экспрессировать желаемый аденовирусный продукт или может быть полезным в производстве рекомбинантных вирусных векторов. Такие фрагменты включают последовательности генов, приведенные выше.

Предложены генные продукты аденовируса ChAd155, такие как белки, ферменты и их фрагменты, которые кодируются аденовирусными нуклеиновыми кислотами, описанными в данном документе. Такие белки включают белки, кодируемые открытыми рамками считывания, указанными выше, и белки, кодируемые полинуклеотидами, приведенными в перечне последовательностей.

Дополнительные полинуклеотиды и полипептиды ChAd155

В некоторых воплощениях полинуклеотид по изобретению содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид фибриллу; полипептид пентон; полипептид гексон и полипептид пентон; полипептид гексон и полипептид фибриллу; полипептид пентон и полипептид фибриллу; или полипептид гексон, полипептид пентон и полипептид фибриллу по изобретению и может дополнительно содержать дополнительные аденовирусные полинуклеотиды, предпочтительно полинуклеотиды ChAd155. Таким образом, предпочтительно, полинуклеотиды по изобретению содержат одно или более из следующего, координаты последовательностей относительно SEQ ID NO: 10, приведенной выше:

- (а) аденовирусный 5'-инвертированный концевой повтор (ITR);
- (б) аденовирусная область E1A или ее фрагмент, выбранный из областей E1A_280R и E1A_243R;
- (в) аденовирусная область E1B или IX или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E1B_19K, E1B_55K и IX;
- (г) аденовирусная область E2B или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E2B_pTP, E2B_полимераза и E2B_IVa2;
- (д) аденовирусная область L1 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белков L1_3.6K, L1_52K и L1_pIIIa;
- (е) аденовирусная область L2 или область L2, содержащая полинуклеотид, кодирующий белок пентон по изобретению, или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L2_пентон, белка L2_pVII, белка L2_V и белка L2_pX;
- (ж) аденовирусная область L3 или область L3, содержащая полинуклеотид, кодирующий белок гексон по изобретению, или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L3_pVI, белка L3_гексон и белка L3_протеаза;
- (з) аденовирусная область E2A;
- (и) аденовирусная область L4 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L4_100k, белка L4_33K, белка L4_22K и белка L4_VIII;
- (к) аденовирусная область E3 или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из: E3_ORF1, E3_ORF2, E3_ORF3, E3_ORF4, E3_ORF5, E3_ORF6, E3_ORF7, E3_ORF8 и E3_ORF9;
- (л) аденовирусная область L5 или область L5, содержащая полинуклеотид, кодирующий полипептид L5_фибрилла по изобретению;
- (м) аденовирусная (такого как Ad5) область E4 или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из E4_ORF7, E4_ORF6, E4_ORF4, E4_ORF3, E4_ORF2 и E4_ORF1; в частности ORF6 указанной области E4;

(н) аденовирусный 3'-ITR и/или

(о) аденовирусная область VAI или VAN RNA, предпочтительно аденовирусная область VAI или VAN RNA из аденовируса, отличного от ChAd155, более предпочтительно из Ad5.

Определения

Предпочтительно, полинуклеотиды или полипептиды по изобретению являются выделенными. "Выделенный" полинуклеотид это полинуклеотид, который отделен от его исходного окружения. Например, полинуклеотид естественного происхождения является выделенным, если он отделен от всего или части вещества, существующего наряду с ним в естественной системе. Полинуклеотид считают выделенным, например, если он клонирован в вектор, который не является частью его естественного окружения или если он входит в состав кДНК.

Предпочтительно полинуклеотиды по изобретению являются рекомбинантными. Рекомбинантный означает, что полинуклеотид представляет собой продукт по меньшей мере одной стадии клонирования, рестрикции или лигирования, или других процедур, которые приводят к получению полинуклеотида, отличного от полинуклеотида, встречающегося в природе. Рекомбинантный аденовирус представляет собой аденовирус, содержащий рекомбинантный полинуклеотид. Рекомбинантный вектор представляет собой вектор, содержащий рекомбинантный полинуклеотид. "Рекомбинантный вирус" включает потомков исходного рекомбинантного вируса. "Рекомбинантный вектор" включает репликаты исходного рекомбинантного вектора.

"Рекомбинантный полинуклеотид" включает репликаты исходного рекомбинантного полинуклеотида.

Предпочтительно, полипептидная последовательность по данному изобретению содержит по меньшей мере одну модификацию относительно нативной последовательности. Предпочтительно, последовательности полинуклеотидов по данному изобретению содержат по меньшей мере одну модификацию относительно нативной последовательности. Например, полинуклеотид, внедренный генноинженерными способами в плазмиду или вектор, имеющий происхождение из другого вида (и зачастую, другого рода, подсемейства или семейства), представляет собой гетерологичный полинуклеотид. Промотор, отделенный от его нативной кодирующей последовательности и функционально связанный с кодирующей последовательностью, с которой он не связан в природе, представляет собой гетерологичный промотор. Специфический сайт рекомбинации, клонированный в геном вируса или в вирусный вектор, где геном вируса не содержит его в естественных условиях, представляет собой гетерологичный сайт рекомбинации. Гетерологичная нуклеиновокислотная последовательность также включает последовательность, встречающуюся в естественных условиях в аденовирусном геноме, но расположенную в положении аденовирусного вектора, не являющемся нативным.

Обычно "гетерологичный" означает полученный из субъекта, генотипически отличного от того субъекта, с которым проводят сравнение. Гетерологичная нуклеотидная последовательность относится к любой нуклеотидной последовательности, которая не является выделенной из, происходящей из, или основанной на встречающейся в природе нуклеотидной последовательности аденовирусного вектора. "Встречающаяся в природе" означает, что последовательность встречается в природе и не является синтетически полученной или модифицированной. Последовательность "имеет происхождение из" источника, когда она выделена из источника, но модифицирована (например, посредством делеции, замены (мутации), вставки или другой модификации), предпочтительно таким образом, чтобы не нарушать нормальной функции гена-источника.

"Функциональное производное" полипептида предпочтительно относится к модифицированному варианту полипептида, например, в котором осуществили делецию, вставку, модификацию и/или замену одной или более аминокислот полипептида. Производное немодифицированного аденовирусного белка капсида считают функциональным, если, например:

(а) аденовирус, содержащий в составе своего капсида производное белка капсида, сохраняет по существу такое же или имеет более низкое доминирование серотипа по сравнению с аденовирусом, содержащим немодифицированный белок капсида, и/или

(б) аденовирус, содержащий в составе своего капсида производное белка капсида, сохраняет по существу такую же или обладает более высокой способностью инфицировать клетку-хозяина по сравнению с аденовирусом, содержащим немодифицированный белок капсида, и/или

(в) аденовирус, содержащий в составе своего капсида производное белка капсида, сохраняет по существу такую же или имеет более высокую иммуногенность по сравнению с аденовирусом, содержащим немодифицированный белок капсида, и/или

(г) аденовирус, содержащий в составе своего капсида производное белка капсида, сохраняет по существу такую же или обеспечивает более высокую продуктивность в отношении трансгена по сравнению с аденовирусом, содержащим немодифицированный белок капсида.

Свойства (а)-(г), перечисленные выше, предпочтительно можно оценивать способами, описанными в разделе Примеры ниже.

Предпочтительно полипептид, вектор или рекомбинантный аденовирус имеет низкое доминирование серотипа в человеческой популяции. "Низкое доминирование серотипа" может означать пониженный

уровень предсуществующих нейтрализующих антител по сравнению с человеческим аденовирусом 5 (Ad5). Аналогично или альтернативно, "низкое доминирование серотипа" может означать доминирование серотипа менее чем приблизительно 20%, доминирование серотипа менее чем приблизительно 15%, доминирование серотипа менее чем приблизительно 10%, доминирование серотипа менее чем приблизительно 5%, доминирование серотипа менее чем приблизительно 4%, доминирование серотипа менее чем приблизительно 3%, доминирование серотипа менее чем приблизительно 2%, доминирование серотипа менее чем приблизительно 1% или отсутствие выявляемого доминирования серотипа. Доминирование серотипа можно определять, как выраженную в процентах долю индивидуумов, имеющих клинически значимый нейтрализующий титр (определяемый как 50% нейтрализующий титр более 200), используя способы, описанные Aste-Amézaga et al., Hum. Gene Then (2004) 15(3):293-304.

Термины полипептид, пептид и белок в данном документе используют взаимозаменяемо.

Термин "обезьяний" обычно охватывает приматов, не являющихся человеком, например обезьян Старого Света, обезьян Нового Света, человекообразных обезьян и гиббонов. В частности, обезьяний может относиться к человекообразным обезьянам, таким как шимпанзе (*Pan troglodyte*), бонобо (*Pan paniscus*) и гориллы (род *Gorilla*). Нечеловекообразные обезьяны могут включать макака резус (*Macaca mulatta*).

Сравнение последовательностей

Для сравнения двух близкородственных полинуклеотидных или полипептидных последовательностей можно рассчитывать "% идентичности" между первой последовательностью и второй последовательностью с помощью программы выравнивания, такой как BLAST® (доступна по адресу blast.ncbi.nlm.nih.gov, последний доступ 09 марта 2015) с использованием стандартных настроек. % идентичности представляет собой количество идентичных остатков, поделенное на количество остатков эталонной последовательности, умноженное на 100. Значения % идентичности, указанные выше и в формуле изобретения, представляют собой процент, рассчитанный данным способом. Согласно альтернативному определению, % идентичности представляет собой количество идентичных остатков, поделенное на количество выровненных остатков, умноженное на 100. Альтернативные способы включают применение способа с пробелами, в котором пробелы в выравнивании, например делеции в одной последовательности относительно другой последовательности, при расчете веса выравнивания учитывают, присваивая им определенный вес или цену. Для более подробной информации см. обзор по BLAST® доступный по адресу ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/factsheets/HowTo_BLASTGuide.pdf, последний доступ 09 марта 2015.

Полагают, что последовательности, сохраняющие функциональность полинуклеотида или кодируемого им полипептида, имеют большую идентичность. Полипептидные или полинуклеотидные последовательности называют одинаковыми или идентичными другим полипептидным или полинуклеотидным последовательностям, если они демонстрируют 100% идентичность последовательностей на всем своем протяжении.

"Различие" между последовательностями относится к вставке, делеции или замене одного аминокислотного остатка в положении второй последовательности относительно первой последовательности. Между двумя полипептидными последовательностями может существовать одно, два или более таких аминокислотных различий. Вставки, делеции или замены во второй последовательности, которая в остальном идентична (100% идентичность последовательностей) первой последовательности, приводят к снижению процента идентичности последовательностей. Например, если идентичные последовательности имеют длину 9 аминокислотных остатков, одна замена во второй последовательности приводит к 88,9% идентичности последовательности. Если идентичные последовательности имеют длину 17 аминокислотных остатков, две замены во второй последовательности приводят к 88,2% идентичности последовательности. Если идентичные последовательности имеют длину 7 аминокислотных остатков, три замены во второй последовательности приводят к 57,1% идентичности последовательности. Если первая и вторая полипептидные последовательности имеют длину 9 аминокислотных остатков и 6 идентичных остатков, первая и вторая полипептидные последовательности имеют идентичность более 66% (первая и вторая полипептидные последовательности имеют идентичность 66,7%). Если первая и вторая полипептидные последовательности имеют длину 17 аминокислотных остатков и 16 идентичных остатков, первая и вторая полипептидные последовательности имеют идентичность более 94% (первая и вторая полипептидные последовательности имеют идентичность 94,1%). Если первая и вторая полипептидные последовательности имеют длину 7 аминокислотных остатков и 3 идентичных остатка, первая и вторая полипептидные последовательности имеют идентичность более 42% (первая и вторая полипептидные последовательности имеют идентичность 42,9%).

Альтернативно, для сравнения первой, эталонной полипептидной последовательности со второй, сравниваемой полипептидной последовательностью, может быть установлено количество добавлений, замен и/или делеций, сделанных в первой последовательности для получения второй последовательности. Добавление представляет собой добавление одного аминокислотного остатка в последовательность первого полипептида (включая добавления на любом конце первого полипептида). Замена представляет

собой замену одного аминокислотного остатка в последовательности первого полипептида одним отличным аминокислотным остатком. Делеция представляет собой удаление одного аминокислотного остатка из последовательности первого полипептида (включая делецию на любом конце первого полипептида).

Для сравнения первой, эталонной полинуклеотидной последовательности со второй, сравниваемой полинуклеотидной последовательностью, может быть установлено количество добавлений, замен и/или делеций, сделанных в первой последовательности для получения второй последовательности. Добавление представляет собой добавление одного нуклеотидного остатка в последовательность первого полинуклеотида (включая добавления на любом конце первого полинуклеотида). Замена представляет собой замену одного нуклеотидного остатка в последовательности первого полинуклеотида одним отличным нуклеотидным остатком. Делеция представляет собой удаление одного нуклеотидного остатка из последовательности первого полинуклеотида (включая делецию на любом конце первого полинуклеотида).

Предпочтительно, замены в последовательностях по настоящему изобретению могут представлять собой консервативные замены. Консервативная замена включает замену аминокислоты другой аминокислотой, имеющей химические свойства, схожие с замещаемой аминокислотой (см., например, Strayer et al., *Biochemistry*, 5th Edition 2002, стр. 44-49). Предпочтительно, консервативная замена представляет собой замену, выбранную из группы, состоящей из: (1) замены основной аминокислоты другой, отличной основной аминокислотой; (2) замены кислой аминокислоты другой, отличной кислой аминокислотой; (3) замены ароматической аминокислоты другой, отличной ароматической аминокислотой; (4) замены неполярной алифатической аминокислоты другой, отличной неполярной алифатической аминокислотой и (5) замены полярной незаряженной аминокислоты другой, отличной полярной незаряженной аминокислотой. Основная аминокислота предпочтительно выбрана из группы, состоящей из аргинина, гистидина и лизина. Кислая аминокислота предпочтительно представляет собой аспарат или глутамат. Ароматическая аминокислота предпочтительно выбрана из группы, состоящей из фенилаланина, тирозина и триптофана. Неполярная алифатическая аминокислота предпочтительно выбрана из группы, состоящей из глицина, аланина, валина, лейцина, метионина и изолейцина. Полярная незаряженная аминокислота предпочтительно выбрана из группы, состоящей из серина, треонина, цистеина, пролина, аспарагина и глутамина. В отличие от консервативной аминокислотной замены, неконсервативная аминокислотная замена представляет собой замену одной аминокислоты любой аминокислотой, которая не подпадает под перечисленные выше консервативные замены (1) - (5).

Векторы и рекомбинантный аденовирус

Последовательности ChAd155 по изобретению полезны в качестве терапевтических агентов и в конструировании различных систем векторов, рекомбинантного аденовируса и клеток-хозяев. Предпочтительно термин "вектор" относится к нуклеиновой кислоте, которая была существенно изменена (например, произведена делеция и/или инактивация гена или функциональной области) относительно последовательности дикого типа и/или включает гетерологичную последовательность, то есть нуклеиновую кислоту, полученную из другого источника (также называемую "вставкой"), и реплицирующая и/или экспрессирующая вставляемую полинуклеотидную последовательность при введении в клетку (например, клетку-хозяина). Например, вставка может представлять собой всю или часть последовательностей ChAd155, описанных в данном документе.

Дополнительно или альтернативно, вектор ChAd155 может представлять собой аденовирус ChAd155, имеющий одну или более делеций или инактиваций вирусных генов, таких как E1 или другой вирусный ген или функциональная область, описанные в данном документе. Такой ChAd155, который может содержать или не содержать гетерологичную последовательность, часто обозначается "остовом" и может быть использован в существующем виде или в виде отправной точки для дополнительных модификаций вектора.

Вектор может представлять собой любую подходящую молекулу нуклеиновой кислоты, включая голую ДНК, плазмиду, вирус, космиду, фаговый вектор, такой как вектор лямбда, искусственную хромосому, такую как ВАС (искусственная бактериальная хромосома) или эписому. Альтернативно, вектор может представлять собой транскрипционную и/или экспрессионную единицу для бесклеточной транскрипции или экспрессии *in vitro*, такую как T7-совместимая система. Векторы можно применять отдельно или в комбинации с другими аденовирусными последовательностями или фрагментами, или в комбинации с элементами из неаденовирусных последовательностей. Последовательности ChAd155 также полезны в антисмысловых векторах для доставки, векторах для генной терапии или векторных вакцинах. Таким образом, дополнительно предложены векторы для доставки генов и клетки-хозяева, которые содержат последовательности ChAd155.

Термин "репликативно-компетентный" аденовирус относится к аденовирусу, который может реплицироваться в клетке-хозяине в отсутствие каких-либо рекомбинантных хелперных белков, содержащихся в клетке. Предпочтительно "репликативно-компетентный" аденовирус содержит следующие интактные или функциональные существенные ранние гены: E1A, E1B, E2A, E2B, E3 и E4. Аденовирусы дикого типа, выделенные у конкретного животного, будут репликативно-компетентными у этого животного.

Термин "репликативно-некомпетентный" или "дефектный по репликации" аденовирус относится к

аденовирусу, который не способен к репликации, поскольку он был сконструирован так, чтобы иметь по меньшей мере функциональную делецию (или мутацию с "потерей функции"), то есть делецию или мутацию, которая нарушает функцию гена без полного его удаления, например введение искусственных стоп-кодонов, делецию или мутацию активных сайтов или доменов взаимодействия, мутацию или делецию регуляторной последовательности гена и т.д., или полное удаление гена, кодирующего генный продукт, необходимый для вирусной репликации, такого как один или более из аденовирусных генов, выбранных из E1A, E1B, E2A, E2B, E3 и E4 (таких как E3 ORF1, E3 ORF2, E3 ORF3, E3 ORF4, E3 ORF5, E3 ORF6, E3 ORF7, E3 ORF8, E3 ORF9, E4 ORF7, E4 ORF6, E4 ORF4, E4 ORF3, E4 ORF2 и/или E4 ORF1). Наиболее предпочтительно, осуществлена делеция E1 и, как вариант, E3 и/или E4. При делеции, указанная удаленная область гена предпочтительно не будет учитываться при выравнивании при определении % идентичности с другой последовательностью.

В данном изобретении предложены векторы, такие как рекомбинантный аденовирус, который доставляет белок, предпочтительно гетерологичный белок, в клетки, либо в целях терапии, либо в целях вакцинации. Вектор может включать любой генетический элемент, включая голую ДНК, фаг, транспозон, космиду, эписому, плазмиду или вирус. Такие векторы содержат ДНК ChAd155, согласно данному описанию, и миниген. Под "минигеном" (или "экспрессионной кассетой") понимают комбинацию выбранного гетерологичного гена (трансгена) и другие регуляторные элементы, необходимые для осуществления трансляции, транскрипции и/или экспрессии продукта гена в клетке-хозяине.

Обычно аденовирусный вектор на основе ChAd155 создают таким образом, чтобы миниген располагался в нативной для выбранного аденовирусного гена области молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей другие аденовирусные последовательности. Если желательно, миниген может быть вставлен в область существующего гена для нарушения функции данной области. Альтернативно, миниген может быть вставлен в сайт аденовирусного частично или полностью делетированного гена. Например, миниген может быть расположен в сайте мутации, вставки или делеции, которая делает нефункциональным по меньшей мере один ген в области генома, выбранной из группы, состоящей из E1A, E1B, E2A, E2B, E3 и E4. Термин "делает нефункциональным" означает, что удален или иным образом разрушен достаточный участок гена, так что ген больше не способен продуцировать функциональные продукты экспрессии гена. При желании можно удалять весь ген целиком (и предпочтительно заменять минигеном).

Например, для продуцирующего вектора, полезного в создании рекомбинантного вируса, вектор может содержать миниген и либо 5' конец аденовирусного генома, либо 3' конец аденовирусного генома, либо как 5', так и 3' концы аденовирусного генома. 5' конец аденовирусного генома содержит 5' цис-элементы, необходимые для упаковки и репликации; то есть, 5' ITR последовательности (которые функционируют как точки начала репликации) и нативные 5' домены упаковки и энхансера (которые содержат последовательности, необходимые для упаковки линейных геномов Ad и энхансерные элементы для промотора E1). 3' конец аденовирусного генома содержит 3' цис-элементы (включая ITR), необходимые для упаковки и заключения в капсид. Предпочтительно рекомбинантный аденовирус содержит и 5', и 3' аденовирусные цис-элементы, и миниген (предпочтительно содержащий трансген) располагается между 5' и 3' аденовирусными последовательностями. Вектор на основе аденовируса ChAd155 может также содержать дополнительные аденовирусные последовательности.

Предпочтительно векторы на основе ChAd155 содержат один или более аденовирусных элементов, имеющих происхождение из аденовирусного генома ChAd155 по изобретению. В одном воплощении векторы содержат аденовирусные ITR из ChAd155 и дополнительные аденовирусные последовательности из того же аденовирусного серотипа. В другом воплощении векторы содержат аденовирусные последовательности, которые имеют происхождение из другого аденовирусного серотипа, чем тот, который обеспечивает ITR.

Согласно данному описанию псевдотипированный аденовирус относится к аденовирусу, у которого белки капсида аденовируса имеют происхождение из другого аденовируса, чем аденовирус, который обеспечивает ITR.

Кроме того, можно сконструировать химерные или гибридные аденовирусы, используя аденовирусы, описанные в данном документе, с применением способов, известных специалистам в области техники (например, US 7291498).

ITR и любые другие аденовирусные последовательности, присутствующие в векторе по настоящему изобретению, могут быть получены из многих источников. Разнообразные штаммы аденовирусов предоставляется Американской коллекцией типовых культур, Манассас, Виргиния, или, по запросу, различными коммерческими и академическими организациями. Кроме того, доступ к последовательностям многих таких штаммов предоставляется различными базами данных, включая, например, PubMed и GenBank. В литературе описаны гомологичные аденовирусные векторы, полученные из других аденовирусов шимпанзе или человека (например, US 5240846). Доступ к последовательностям ДНК аденовирусов нескольких типов предоставляется GenBank, включая тип Ad5 (номер доступа GenBank M73370). Могут быть получены последовательности аденовирусов любых известных серотипов аденовирусов, таких как 2, 3, 4, 7, 12 и 40, также включая любые из идентифицированных к настоящему времени типов аденовирусов человека. Аналогично, в конструкциях векторов по данному изобретению можно также применять

аденовирусы, которые, как известно, инфицируют животных, не являющихся человеком (например, обезьян) (например, US 6083716). Вирусные последовательности, вирусы-хелперы (при необходимости) и рекомбинантные вирусные частицы, а также другие компоненты векторов и последовательности, использованные при конструировании векторов, описанных в данном документе, могут быть получены, как описано ниже.

Получение последовательности, вектора и аденовируса

Последовательности по изобретению могут быть получены любым подходящим способом, включая рекомбинантное получение, химический синтез или другие способы синтеза. Подходящие методики получения хорошо известны специалистам в области техники. Альтернативно, пептиды также можно синтезировать хорошо известными способами твердофазного синтеза пептидов.

Для получения аденовирусных векторов можно использовать аденовирусные плазмиды (или другие векторы). В одном воплощении аденовирусные векторы представляют собой аденовирусные частицы, которые являются репликативно-некомпетентными. В другом воплощении аденовирусные частицы делают репликативно-некомпетентными в результате делеций в генах E1A и/или E1B. Альтернативно, аденовирусы делают репликативно-некомпетентными другими способами, возможно при сохранении генов E1A и/или E1B. Аналогично, в некоторых воплощениях снижение иммунного ответа на вектор может достигаться в результате делеций в генах E2B и/или ДНК-полимеразы. Аденовирусные векторы также могут содержать другие мутации аденовирусного генома, например чувствительные к температуре мутации или делеций в других генах. В других воплощениях желательно сохранять интактные области E1A и/или E1B в аденовирусных векторах. Такая интактная область E1 может располагаться в ее нативном положении в аденовирусном геноме или помещаться в сайт, где произведена делеция нативного аденовирусного генома (например, в область E3).

При конструировании аденовирусных векторов для доставки гена в клетку млекопитающего (такого как человек) в векторах можно использовать ряд модифицированных нуклеиновокислотных последовательностей аденовируса. Например, из аденовирусной последовательности, составляющей часть рекомбинантного вируса, можно удалить весь задержанный ранний ген E3 аденовируса или его часть. Полагают, что функция E3 не важна для функции и продукции частицы рекомбинантного вируса. Аденовирусные векторы могут также быть сконструированы с делециями по меньшей мере области ORF6 гена E4, и более предпочтительно всей области E4 из-за избыточности функции указанной области. Еще один вектор по изобретению содержит делецию в задержанном раннем гене E2A. Можно также осуществлять делеций в любом из поздних генов L1 - L5 генома аденовируса. Аналогично, для некоторых задач могут быть полезны делеций в промежуточных генах IX и IVa2. Другие делеций могут быть осуществлены в других структурных или неструктурных генах аденовируса. Указанные выше делеций можно использовать по отдельности, то есть аденовирусная последовательность для применения, как описано здесь, может содержать делеций только в одной области. Альтернативно, делеций целых генов или их частей, эффективно разрушающие биологическую активность, можно использовать в любой комбинации. Например, в одном приведенном в качестве примера векторе последовательность аденовируса может иметь делеций генов E1 и гена E4, или генов E1, E2A и E3, или генов E1 и E3, или генов E1, E2A и E4, с делецией или без делеции E3 и т.д. Любой один или более E генов предпочтительно могут быть заменены E геном (или одной или более открытыми рамками считывания E гена), источником которых является аденовирус другого штамма. Наиболее предпочтительно, осуществляют делецию генов ChAd155 E1 и E3 и ген ChAd155E4 заменяют E4Ad5orf6. Как обсуждалось выше, для достижения желаемого результата такие делеции и/или замены можно использовать в комбинации с другими мутациями, такими как чувствительные к температуре мутации.

Аденовирусный вектор, лишенный одной или более важных аденовирусных последовательностей (например, E1A, E1B, E2A, E2B, E4 ORF6, L1, L2, L3, L4 и L5), можно культивировать в присутствии продуктов отсутствующих аденовирусных генов, необходимых для инфицирующей способности вируса и размножения частиц аденовируса. Указанные хелперные функции могут обеспечиваться культивированием аденовирусного вектора в присутствии одной или более хелперных конструкций (например, плазмиды или вируса) или пакующей клетки-хозяина.

Комплементация репликативно-некомпетентных векторов

Для создания рекомбинантных аденовирусов с делециями в любом из генов согласно описанию выше, функцию области гена рекомбинантного вируса, делецию которой произвели, если она существенна для репликации и инфицирующей способности вируса, необходимо восполнить с использованием хелперного вируса или клеточной линии, то есть комплементирующей или пакующей клеточной линии.

Вирусы-хелперы

В зависимости от генов аденовируса, содержащихся в вирусных векторах, использованных как носителей минигена, можно применять хелперный аденовирус или нереплицирующийся фрагмент вируса, чтобы обеспечить достаточно последовательностей гена аденовируса, необходимых для продукции инфекционной частицы рекомбинантного вируса, содержащего миниген. Пригодные вирусы-хелперы содержат выбранные последовательности генов аденовируса, отсутствующие в конструкции аденовирусного вектора и/или не экспрессирующиеся пакующей клеточной линией, трансфицированной вектором. В

одном воплощении хелперный вирус является дефектным по репликации и содержит гены аденовируса в дополнение, предпочтительно, к одной или более последовательностям по данному описанию. Такой хелперный вирус предпочтительно применяют в комбинации с клеточной линией, экспрессирующей E1 (и возможно дополнительно экспрессирующей E3).

Хелперный вирус может возможно содержать репортерный ген. Ряд таких репортерных генов известен в области техники, а также описан в данном документе. Присутствие репортерного гена в вирусе-хелпере, отличающегося от трансгена в аденовирусном векторе, позволяет независимо отслеживать как аденовирусный вектор, так и хелперный вирус. Этот репортер применяют для возможности разделения полученного рекомбинантного вируса и хелперного вируса при очистке.

Линии комплементирующих клеток

Во многих обстоятельствах для транскомплементации вектора на основе аденовируса шимпанзе можно использовать линию клеток, экспрессирующих один или более отсутствующих генов, существенных для репликации и инфекционной способности вируса, такой как человеческий E1. Это особенно выгодно, поскольку из-за различий между последовательностями аденовируса шимпанзе по изобретению и последовательностями аденовируса человека, обнаруживаемыми в существующих на данный момент пакующих клетках, применение существующих клеток человека, содержащих E1, предупреждает появление репликативно-компетентных аденовирусов в ходе процессов репликации и продукции.

Альтернативно, при желании можно использовать последовательности, приведенные в данном документе для создания пакующей клетки или линии клеток, экспрессирующих, как минимум, ген E1 из ChAd155 под транскрипционным контролем промотора для экспрессии в выбранной родительской клеточной линии. Для этой задачи можно использовать индуцибельные или конститутивные промоторы. Примеры таких промоторов подробно описаны в других параграфах данного документа. Родительскую клетку выбирают для создания новой клеточной линии, экспрессирующей любой желаемый ген ChAd155. Без ограничения, такая родительская клеточная линия может представлять собой клетки HeLa [номер доступа ATCC (Американская коллекция типовых культур) CCL 2], A549 [номер доступа ATCC CCL 185], HEK 293, KB [CCL 17], Detroit [например, Detroit 510, CCL 72] и WI-38 [CCL 75], помимо прочих. Данные клеточные линии можно получить из Американской коллекции типовых культур, 10801 University Boulevard, Manassas, Virginia 20110-2209.

Такие экспрессирующие E1 клеточные являются полезными в создании рекомбинантных аденовирусных векторов с делецией E1. Дополнительно или альтернативно, клеточные линии, которые экспрессируют продукты одного или более генов аденовируса, например E1A, E1B, E2A, E3 и/или E4, могут быть сконструированы с применением по существу тех же процедур, которые использовали при создании рекомбинантных вирусных векторов. Такие клеточные линии можно применять для транскомплементации аденовирусных векторов с делецией принципиально значимых генов, кодирующих указанные продукты, или для обеспечения хелперных функций, необходимых для упаковки хелпер-зависимого вируса (например, аденоассоциированного вируса). Получение клетки-хозяина включает такие методики, как сборка отобранных последовательностей ДНК.

В другом альтернативном варианте источниками продуктов принципиально значимых генов аденовируса *in trans* являются аденовирусный вектор и/или вирус-хелпер. В этом случае подходящая клетка-хозяин может быть выбрана из любого биологического организма, включая прокариотические (например, бактериальные) клетки и эукариотические клетки, включая клетки насекомых, клетки дрожжей и клетки млекопитающих.

Клетки-хозяева могут быть выбраны из клеток любых видов млекопитающих, включая, без ограничения, такие клетки, как клетки A549, WENI, 3T3, 1011/2, HEK 293 или Per.C6 (обе из которых экспрессируют функциональный аденовирусный E1) [Fallaux, FJ et al. (1998), Hum Gene Ther, 9:1909-1917], Saos, C2C12, L клетки, HT1080, HepG2 и первичные фибробласты, гепатоциты и миобласты, полученные у млекопитающих, включая человека, обезьяну, мышь, крысу, кролика и хомяка.

Особенно подходящей линией комплементирующих клеток является линия клеток Procell92. Линия клеток Procell92 получена на основе клеток HEK 293, экспрессирующих аденовирусные гены E1, трансфицированных Tet репрессором под контролем промотора фосфоглицераткиназы-1 (PGK) человека и гена резистентности к G418 (Vitelli et al. PLOS One (2013) 8(e55435):1-9). Procell92.S адаптирована для роста в суспензии и является полезной в получении аденовирусных векторов, экспрессирующих токсические белки (www.okairos.com/e/inner.php?m=00084, последний доступ 13 апреля 2015).

Сборка вирусной частицы и трансфекция клеточной линии

Как правило, при доставке вектора, содержащего миниген, путем трансфекции, вектор доставляют в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 100 мкг ДНК, и предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 50 мкг ДНК в от приблизительно 1×10^4 клеток до приблизительно 1×10^{13} клеток, и предпочтительно в приблизительно 10^5 клеток. Однако относительные количества ДНК вектора в клетках-хозяевах можно корректировать с учетом таких факторов, как выбранный вектор, способ доставки и выбранные клетки-хозяева.

Внедрение вектора в клетку-хозяина можно осуществлять любым способом, известным в области техники, включая трансфекцию и инфицирование. Один или более аденовирусных генов могут быть ста-

бильно интегрированы в геном клетки-хозяина, экспрессироваться стабильно в виде эписом или экспрессироваться транзиторно. Все продукты генов могут экспрессироваться транзиторно, в эписоме или стабильно интегрированном виде, или некоторые из продуктов генов могут экспрессироваться стабильно, тогда как другие экспрессируются транзиторно.

Внедрение векторов в клетку-хозяина может также достигаться с использованием методик, известных специалистам. Предпочтительно применяют стандартные способы трансфекции, например трансфекцию CaPC или электропорацию.

Сборку отобранных последовательностей ДНК аденовируса (а также трансгена и других элементов вектора) в различные промежуточные плазмиды и использование плазмид и векторов для получения рекомбинантной вирусной частицы осуществляют с использованием стандартных методик. Такие методики включают стандартные методики клонирования кДНК, применение перекрывающихся олигонуклеотидных последовательностей геномов аденовирусов, полимеразную цепную реакцию и любые подходящие способы, которые позволяют получить желаемую нуклеотидную последовательность. Используют стандартные методики трансфекции и ко-трансфекции, например метод преципитации CaPC. Другие применяемые стандартные способы включают гомологичную рекомбинацию вирусных геномов, бляшкообразование вирусов в слое агара, способы измерения формируемого сигнала и т.п.

Например, после конструирования и сборки желаемого вирусного вектора, содержащего миниген, вектором трансфицируют *in vitro* пакующую клеточную линию в присутствии хелперного вируса. Происходит гомологичная рекомбинация между хелперными и векторными последовательностями, что позволяет последовательностям аденовируса-трансгена в векторе реплицироваться и упаковываться в капсиды вириона, в результате чего образуются частицы рекомбинантного вирусного вектора. Полученные рекомбинантные аденовирусы являются полезными в переносе выбранного трансгена в выбранную клетку. В экспериментах *in vivo* с рекомбинантным вирусом, выращиваемым в пакующих клеточных линиях, рекомбинантные аденовирусные векторы с делецией E1 по изобретению демонстрируют пригодность для переноса трансгена в клетку млекопитающего, не являющегося обезьяной, предпочтительно, человека.

Трансгены

Трансген представляет собой нуклеиновокислотную последовательность, гетерологичную по отношению к последовательностям вектора, фланкирующим трансген, кодирующую белок, представляющий интерес. Кодирующая нуклеиновокислотная последовательность функционально связана с регуляторными компонентами таким образом, который позволяет трансгену транскрибироваться, транслироваться и/или экспрессироваться в клетке-хозяине.

Состав последовательности трансгена будет зависеть от применения полученного вектора. Например, трансген может быть терапевтическим трансгеном или иммуногенным трансгеном. Альтернативно, последовательность трансгена может включать репортерную последовательность, которая при экспрессии производит выявляемый сигнал. Такие репортерные последовательности включают, без ограничения, последовательности ДНК, кодирующие β -лактамазу, β -галактозидазу (LacZ), щелочную фосфатазу, тимидин-киназу, зеленый флуоресцентный белок (GFP), хлорамфениколацетилтрансферазу (CAT), люциферазу, мембраносвязанные белки, включая, например, CD2, CD4, CD8, белок гемагглютинин вируса гриппа и другие хорошо известные в области техники, к которым существуют или могут быть получены стандартными способами высокоаффинные антитела, и слитые белки, содержащие мембрано-связанный белок, надлежащим образом слитый с эпитопной меткой, происходящей из гемагглютинина или Мус, помимо прочих. Эти кодирующие последовательности, будучи ассоциированными с регуляторными элементами, которые направляют их экспрессию, обеспечивают сигналы, выявляемые стандартными способами, включая ферментативный, радиографический, колориметрический, флуоресцентный или иной спектральный анализ, проточную цитометрию и иммунологический анализ, включая иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммунный анализ (RIA) и иммуногистохимию.

В одном воплощении трансген представляет собой немаркерную последовательность, кодирующую продукт, который является полезным в биологии и медицине, такой как терапевтический трансген или иммуногенный трансген, такой как белки, РНК, ферменты или каталитические РНК. Желательные молекулы РНК включают тРНК (транспортная РНК), днРНК (двунитевая РНК), рибосомальную РНК, каталитические РНК и антисмысловые РНК. Одним примером полезной последовательности РНК является последовательность, которая подавляет экспрессию нуклеотидной последовательности-мишени в животном, получающем лечение.

Трансген можно применять для лечения, например, генетических дефектов, в качестве противоопухолевого средства или вакцины, для индуцирования иммунного ответа и/или для профилактической вакцинации. В данном документе индуцирование иммунного ответа относится к способности белка индуцировать Т-клеточный и/или гуморальный иммунный ответ на белок.

Регуляторные элементы

В дополнение к трансгену вектор также включает стандартные контрольные элементы, которые функционально связаны с трансгеном таким образом, что обеспечивают его транскрипцию, трансляцию и/или экспрессию в клетке, трансфицированной плазмидным вектором или инфицированной вирусом,

полученным по изобретению. В данном документе выражение "функционально связанный" охватывает как контролирующие экспрессию последовательности, которые являются смежными с интересующим геном, так и контролирующие экспрессию последовательности, которые контролируют интересующий ген, действуя *in trans* или на расстоянии.

Контролирующие экспрессию последовательности включают подходящие последовательности инициации и терминации транскрипции, последовательности промотора и энхансера; сигналы эффективного процессинга РНК, такие как сигналы сплайсинга и полиаденилирования (поли А), включая полиА бета-глобина кролика; последовательности, стабилизирующие цитоплазматическую мРНК; последовательности, повышающие эффективность трансляции (например, консенсусная последовательность Козак); последовательности, усиливающие стабильность белка и, при необходимости, последовательности, усиливающие секрецию кодируемого продукта. Среди прочих последовательностей можно использовать химерные интроны.

В некоторых воплощениях с трансгеном может быть функционально связан посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурков (WPRE) (Zuffrey et al. (1999) *J Virol*; 73(4): 2886-9). Пример WPRE приведен в SEQ ID NO: 26.

"Промотор" представляет собой нуклеотидную последовательность, которая позволяет связываться РНК полимеразе и направляет транскрипцию гена. Как правило, промотор расположен в 5' некодирующей области гена, вблизи сайта начала транскрипции гена. Элементы последовательности в составе промоторов, которые функционируют при инициации транскрипции, часто характеризуются консенсусными нуклеотидными последовательностями. Примеры промоторов включают промоторы бактерий, дрожжей, растений, вирусов и млекопитающих (включая человека), но не ограничиваются ими. В области техники известно и может применяться большое количество последовательностей, контролирующих экспрессию, включая промоторы, которые являются внутренними, нативными, конститутивными, индуцибельными и/или тканеспецифичными.

Примеры конститутивных промоторов включают промотор TBG (тироксинсвязывающий глобулин), промотор LTR (длинные концевые повторы) вируса саркомы Рауса (возможно, с энхансером), промотор цитомегаловируса (CMV) (возможно, с энхансером CMV, см., например, Boshart et al., *Cell*, 41:521-530 (1985)), промотор CASI, промотор SV40, промотор дигидрофолатредуктазы, промотор β -актина, промотор фосфолипидкиназы (PGK) и промотор EF1a (фактор элонгации 1a) (Invitrogen), но не ограничиваются ими.

В некоторых воплощениях промотор представляет собой промотор CASI (см., например, WO 2012/115980). Промотор CASI представляет собой синтетический промотор, содержащий часть энхансера CMV, часть промотора бета-актина цыпленка и часть энхансера UBC (убиквитин C). В некоторых воплощениях промотор CASI может включать нуклеиновокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или более SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 12 или состоит из нее.

Индукцибельные промоторы позволяют регулировать экспрессию гена и могут регулироваться посредством экзогенно вносимых соединений, факторов окружающей среды, таких как температура, или наличия определенного физиологического состояния, например острой фазы, конкретного состояния дифференцировки клетки или только в реплицирующихся клетках. Индуцибельные промоторы и индуцибельные системы доступны из различных коммерческих источников, включая Invitrogen, Clontech и Ariad, но не ограничиваясь ими. Описаны многие другие системы, которые могут быть легко выбраны специалистом в области техники. Например, индуцибельные промоторы включают цинк-индуцируемый промотор металлотионеина овцы (MT) и дексаметазон (Dex)-индуцируемый промотор вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV). Другие индуцибельные системы включают систему промотора T7-полимеразы (WO 98/10088); промотор экдизона насекомых (No et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:3346-3351 (1996)), тетрациклин-репрессируемую систему (Gossen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992)), тетрациклин-индуцируемую систему (Gossen et al., *Science*, 378:1766-1769 (1995), см. также Harvey et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2:512-518 (1998)). Другие системы включают димер FK506, VP16 или р65, с использованием кастрадиола, дифенол-муристерона, RU86-индуцируемую систему (Wang et al., *Nat. Biotech.*, 15:239-243 (1997) и Wang et al., *Gene Ther.*, 4:432-441 (1997)) и рапамицин-индуцируемую систему (Magari et al., *J. Clin. Invest.*, 100:2865-2872 (1997)). Эффективность некоторых индуцибельных промоторов увеличивается со временем. В таких случаях можно повысить эффективность таких систем путем встраивания нескольких tandemно расположенных репрессоров, например TetR связанный с TetR посредством IRES (участок внутренней посадки рибосомы).

В другом воплощении используют нативный для трансгена промотор. Нативный промотор может быть предпочтителен, когда желательно, чтобы экспрессия трансгена имитировала нативную экспрессию. Нативный промотор можно применять, когда экспрессия трансгена должна регулироваться временно или в процессе развития, или тканеспецифичным образом, или в ответ на определенные транскрипционные стимулы. В следующем воплощении для имитации нативной экспрессии можно также применять

другие нативные контролирующие экспрессию элементы, такие как энхансерные элементы, сайты полиаденилирования или консенсусные последовательности Козак.

Трансген может быть функционально связан с тканеспецифичным промотором. Например, если желательна экспрессия в скелетной мышце, следует использовать промотор, активный в мышце. Они включают промоторы генов, кодирующих скелетный β -актин, легкую цепь 2А миозина, дистрофин, креатинкиназу мышц, а также синтетические промоторы мышц с активностью, превышающей таковую естественных промоторов (см. Li et al., Nat. Biotech., 17: 241-245 (1999)). Известны примеры тканеспецифичных промоторов для печени (альбумин Miyatake et al., J. Virol, 71:5124-32 (1997); основной промотор вируса гепатита В, Sandig et al., Gene Ther, 3: 1002-9 (1996); альфа-фетопропротеин (AFP), Arbuthnot et al., Hum. Gene Ther, 7: 1503-14 (1996)), остеокальцин кости (Stein et al., Mol. Biol. Rep., 24:185-96 (1997)); сиалопротеин кости (Chen et al., J. Bone Miner. Res., 11:654-64 (1996)), лимфоциты (CD2, Hansal et al., J. Immunol, 161:1063-8 (1998); тяжелая цепь иммуноглобулина; цепь Т клеточного рецептора), нейрональные, такие как промотор нейрон-специфической енолазы (NSE) (Andersen et al., Cell. Mol. Neurobiol, 13:503-15 (1993)), ген легкой цепи нейрофиламента (Piccioli et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:5611-5 (1991)) и ген нейрон-специфического *vgf* (Piccioli et al., Neuron, 15:373-84 (1995)), среди прочих.

Возможно, векторы, несущие трансгены, кодирующие терапевтически полезные или иммуногенные продукты, могут также включать селективные маркеры или репортерные гены, которые могут включать последовательности, обеспечивающие резистентность к генетицину, гиромидину или пуромидину, помимо прочих. Такие селективные репортерные или маркерные гены (предпочтительно расположенные вне вирусного генома, упаковываемого в вирусную частицу) можно применять, чтобы сигнализировать о наличии плазмид в бактериальных клетках, например как в случае резистентности к ампициллину. Другие компоненты вектора могут включать точку начала репликации.

Указанные векторы создают с применением методик и последовательностей, приведенных в данном документе, в сочетании со способами, известными специалистам в области техники. Такие методики включают стандартные методики клонирования кДНК, описанные в публикациях, применение перекрывающихся олигонуклеотидных последовательностей геномов аденовирусов, полимеразную цепную реакцию и любые подходящие способы, которые обеспечивают нужную нуклеотидную последовательность.

Терапия и профилактика

Рекомбинантные векторы на основе ChAd155 являются полезными для переноса генов человеку или млекопитающему, не являющемуся обезьяной, *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

Рекомбинантные аденовирусные векторы, описанные в данном документе, можно применять в качестве экспрессирующих векторов для получения продуктов, кодируемых гетерологичными трансгенами *in vitro*. Например, рекомбинантным репликативно-некомпетентным аденовирусом, содержащим трансген, может быть трансфицирована линия комплементирующих клеток, как описано выше.

Рекомбинантный аденовирусный вектор на основе ChAd155 обеспечивает эффективное средство переноса генов, которое может доставлять выбранный трансген в выбранную клетку-хозяина *in vivo* или *ex vivo*, даже когда организм имеет нейтрализующие антитела к одному или более серотипам аденовируса. В одном воплощении вектор и клетки смешивают *ex vivo*, инфицированные клетки культивируют с использованием стандартных методик и осуществляют реинфузию трансдуцированных клеток пациенту. Данные методики являются наиболее подходящими для доставки генов в терапевтических целях и для иммунизации, включая индуцирование защитного иммунитета.

Иммуногенные трансгены

Рекомбинантные векторы на основе ChAd155 также можно вводить иммуногенных композициях. Иммуногенная композиция, описанная в данном документе, представляет собой композицию, содержащую один и более рекомбинантных векторов ChAd155, способных, после доставки млекопитающему, предпочтительно человеку, индуцировать иммунный ответ, например гуморальный (например, антительный) и/или клеточно-опосредованный (например, цитотоксическими Т-клетками) ответ против трансгенного продукта, доставляемого вектором. Рекомбинантный аденовирус может содержать (предпочтительно, в любой делеции гена) ген, кодирующий желательный иммуноген и может, таким образом, применяться в вакцине. Рекомбинантные аденовирусы можно использовать в качестве профилактических или терапевтических вакцин против любого патогена, у которого идентифицирован(ы) антиген(ы), играющий(ие) важнейшую роль для индуцирования иммунного ответа и способные ограничивать распространение патогена, и для которых доступна кДНК.

Такие вакцины или иные иммуногенные композиции могут быть изготовлены в подходящем для доставки носителе. Как правило, дозы иммуногенных композиций находятся в диапазоне, который указан далее в разделе "Способы доставки и дозы". Для определения необходимости в бустерных введениях можно оценивать уровень иммунитета к выбранному гену. После определения титров антител в сыворотке могут быть желательными возможные бустерные иммунизации.

Возможно, вакцина или иммуногенная композиция по изобретению может быть изготовлена так, чтобы содержать другие компоненты, включая, например, адьюванты, стабилизаторы, регуляторы pH, консерванты и т.п. Примеры подходящих адьювантов приведены ниже в разделе "Адьюванты". Такой

адъювант можно вводить с примирующей ДНК-вакциной, кодирующей антиген, для усиления антиген-специфичного иммунного ответа по сравнению с иммунным ответом, развивающимся после первичной вакцинации только ДНК-вакциной, кодирующей антиген. Альтернативно, такой адъювант можно вводить с полипептидным антигеном, который вводят в схеме введения, включающей векторы ChAd155 по изобретению (как описано ниже в разделе "Схемы введения").

Рекомбинантные аденовирусы вводят в иммуногенном количестве, то есть в количестве рекомбинантного аденовируса, которое является эффективным при способе введения для трансфекции необходимых целевых клеток и обеспечения достаточных уровней экспрессии выбранного гена для индуцирования иммунного ответа. При обеспечении защитного иммунитета рекомбинантные аденовирусы считают вакцинными композициями, полезными для предупреждения инфекции и/или рецидивирующего заболевания.

Ожидается, что рекомбинантные векторы, описанные в данном документе, высоко эффективны для индуцирования цитолитических Т-клеток и антител, направленных на встроенный гетерологичный антигенный белок, экспрессируемый вектором.

Иммуногены, экспрессируемые векторами по изобретению, которые полезны для иммунизации человека или животного, не являющегося человеком, против других патогенов, включают, например, бактерии, грибы, паразитические микроорганизмы или многоклеточных паразитов, инфицирующих человека и позвоночных, не являющихся человеком, или иммуногены из опухолевой клетки или раковой клетки. Например, иммуногены могут быть выбраны из ряда вирусных семейств. Примеры вирусных семейств, против которых желателен иммунный ответ, включают респираторные вирусы, такие как респираторный синцитиальный вирус (RSV) и другие парамиксовирусы, такие как метапневмовирус человека, hMPV, и вирусы парагриппа (PIV).

Подходящие антигены RSV, которые полезны в качестве иммуногенов для иммунизации человека или животного, не являющегося человеком, могут быть выбраны из: белка слияния (F), белка присоединения (G), белка матрикса (M2) и нуклеопротеина (N). Термин "белок F" или "белок слияния", или "полипептид белка F", или "полипептид белка слияния" относится к полипептиду или белку, имеющему всю или часть аминокислотной последовательности полипептида белка слияния RSV. Аналогично, термин "белок G" или "полипептид белка G" относится к полипептиду или белку, имеющему всю или часть аминокислотной последовательности полипептида белка присоединения RSV. Термин "белок M" или "белок матрикса", или "полипептид белка M" относится к полипептиду или белку, имеющему всю или часть аминокислотной последовательности полипептида белка матрикса RSV и может включать либо один, либо оба из генных продуктов M2-1 (который в данном документе может указываться как M2.1) и M2-2. Аналогично, термин "белок N" или "белок нуклеокапсида", или "полипептид белка N" относится к полипептиду или белку, имеющему всю или часть аминокислотной последовательности нуклеопротеина RSV.

Описаны две группы штаммов RSV человека, группы A и B, основанные, главным образом, на различиях антигенности гликопротеина G. В настоящее время выделены различные штаммы RSV, любые из которых являются подходящими, когда речь идет об антигенах иммуногенных комбинаций, описанных в данном документе. Примеры штаммов, обозначенных номерами доступа GenBank и/или EMBL, можно найти в опубликованной заявке на патент US 2010/0203071 (WO2008114149), включенной в данное описание путем ссылки для изложения нуклеотидных и полипептидных последовательностей белков F и G RSV, подходящих для применения в данном изобретении. В воплощении белок F RSV может представлять собой эктодомен белка F RSV (FATM).

Примеры нуклеиновокислотных и белковых последовательностей белков M и N можно найти, например, в опубликованной заявке на патент US 2014/0141042 (WO2012/089833), включенной в данное описание для изложения нуклеотидных и полипептидных последовательностей белков M и N RSV, подходящих для применения в данном изобретении.

Для применения в данном изобретении подходящая нуклеиновая кислота кодирует антиген F RSV и антигены M и N RSV. Более конкретно, нуклеиновая кислота кодирует FATM антиген RSV и M2-1 и N антигены RSV, где сайт саморасщепления находится между FATM антигеном RSV и M2-1 RSV, а гибкий линкер включен между антигенами M2-1 и N RSV. В одном воплощении подходящая нуклеиновая кислота кодирует полипептид, представленный EQ ID NO: 37.

В одном воплощении иммуноген может иметь происхождение из ретровируса, например лентивируса, такого как вирус иммунодефицита человека (HIV). В таком воплощении иммуногены могут иметь происхождение из HIV-1 или HIV-2.

Геном HIV кодирует ряд различных белков, каждый из которых может быть иммуногенным в целом виде или в виде фрагмента, при экспрессии векторами по данному изобретению. Белки оболочки включают, например, gp120, gp41 и предшественник Env gp160. Белки HIV, не являющиеся белками оболочки, включают, например, внутренние структурные белки, такие как продукты генов gag и pol и другие неструктурные белки, такие как Rev, Nef, Vif и Tat. В воплощении вектор по изобретению кодирует один или более полипептидов, содержащих HIV Gag.

Ген Gag транслируется в виде полипротеина-предшественника, который расщепляется протеазой с образованием продуктов, включающих белок матрикса (p17), капсид (p24), нуклеокапсид (p9), p6 и два

соединительных пептида, p2 и p1, все из которых являются примерами фрагментов Gag.

Ген Gag дает начало белку-предшественнику Gag размером 55 килодальтон (кДа), также обозначаемому как p55, который экспрессируется с не прошедшей сплайсинг вирусной мРНК. В ходе трансляции N-конец p55 подвергается миристоилрованию, что запускает его ассоциацию с цитоплазматической стороной клеточных мембран. Ассоциированный с мембраной полипротеин Gag захватывает две копии вирусной геномной РНК наряду с другими вирусными и клеточными белками, тем самым запуская процесс отпочковывания вирусной частицы от поверхности инфицированной клетки. После отпочковывания p55 расщепляется протеазой, кодируемой вирусом (продукт гена pol) в ходе процесса созревания вируса, на четыре более мелких белка, обозначаемых как MA (матрикс [p17]), CA (капсид [p24]), NC (нуклеокапсид [p9]) и p6, все из которых являются примерами фрагментов Gag. В одном воплощении векторы по данному изобретению содержат полипептид Gag SEQ ID NO: 38.

Адьюванты

Термин "адьювант" в данном документе относится к композиции, которая усиливает иммунный ответ на иммуноген. Примеры таких адьювантов включают неорганические адьюванты (например, неорганические соли металлов, такие как фосфат алюминия или гидрат окиси алюминия), органические адьюванты (например, сапонины, такие как QS21 или сквален), адьюванты на основе масел (например, полный адьювант Фрейнда и неполный адьювант Фрейнда), цитокины (например, IL-1 β (интерлейкин 1 β), IL-2, IL-7, IL-12, IL-18, GM-CSF и INF- γ (интерферон γ)), адьюванты в виде частиц (например, иммуностимулирующие комплексы (ISCOMS), липосомы или биodeградируемые микросферы), вирусомы, бактериальные адьюванты (например, монофосфориллипид A, такой как 3-де-О-ацилированный монофосфориллипид A (3D-MPL) или мурамилпептиды), синтетические адьюванты (например, неионные блоксополимеры, аналоги мурамилпептидов или синтетический липид A), синтетические полинуклеотидные адьюванты (например, полиаргинин или полилизин) и иммуностимулирующие олигонуклеотиды, содержащие неметилованные динуклеотиды CpG ("CpG"), но не ограничиваются ими.

Одним из подходящих адьювантов является монофосфориллипид A (MPL), в частности, 3-де-О-ацилированный монофосфориллипид A (3D-MPL). Химически он часто поставляется в виде смеси 3-де-О-ацилированного монофосфориллипида A с 4, 5 или 6 ацилированными цепями. Его можно очистить и получить способами, изложенными в GB 2122204B, где также изложено получение дифосфориллипида A и его 3-О-деацилированных вариантов. Описаны другие очищенные и синтетические липополисахариды (патенты US 6005099 и EP 0729473 B1; Hilgers et al., 1986, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 79(4):392-6; Hilgers et al., 1987, *Immunology*, 60(1):141-6 и EP 0549074B1).

Сапонины также представляют собой подходящие адьюванты (см. Lacaille-Dubois, M and Wagner H, *A review of the biological and pharmacological activities of saponins. Phytomedicine vol 2 pp 363-386 (1996)*). Например, сапонин Quil A (полученный из коры южноамериканского дерева *Quillaja Saponaria Molina*) и его фракции, описанные в патенте US 5057540 и Kensil, *Grit. Rev. Then Drug Carrier Syst.*, 1996, 12:1-55; и EP 0 362 279 B1. Очищенные фракции Quil A также известны как иммуностимуляторы, такие как QS21 и QS17; способы их получения описаны в патентах US 5057540 и EP 0362279 B1. В указанных источниках также описан QS7 (негемолитическая фракция Quil-A). Применение QS21 также описано Kensil et al. (1991, *J. Immunology*, 146: 431-437). Также известны комбинации QS21 с полисорбатом или циклодекстрином (WO 99/10008). Системы адьювантов в виде частиц, содержащие фракции QuilA, такие как QS21 и QS7, описаны в WO 96/33739 и WO 96/11711.

Другие адьюванты представляют собой иммуностимулирующие олигонуклеотиды, содержащие неметилованные динуклеотиды CpG ("CpG") (Krieg, *Nature* 374:546 (1995)). CpG это аббревиатура, обозначающая динуклеотидный мотив цитозин-гуанозин, присутствующий в ДНК. CpG известен как адьювант, вводимый как системно, так и через слизистую (WO 96/02555, EP 468520, Davis et al., *J. Immunol.*, 1998, 160:870-876; McCluskie and Davis, *J. Immunol.*, 1998, 161:4463-6). CpG, включенный в состав вакцин, можно вводить в виде свободного раствора вместе со свободным антигеном (WO 96/02555) или ковалентно конъюгированный с антигеном (WO 98/16247), или приготовленный с носителем, таким как гидрат окиси алюминия (Brazolot-Millan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1998, 95:15553-8).

Адьюванты, такие как описанные выше, могут быть приготовлены вместе с носителями, такими как липосомы, эмульсии типа "масло в воде" и/или солями металлов (включая соли алюминия, такие как гидрат окиси алюминия). Например, 3D-MPL может быть объединен с гидроксидом алюминия (EP 0689 454) или эмульсиями масло в воде (WO 95/17210); QS21 может быть приготовлен вместе с липосомами, содержащими холестерин (WO 96/33739), эмульсиями типа "масло в воде" (WO 95/17210) или квасцами (WO 98/15287); CpG может быть приготовлен вместе с квасцами (Brazolot-Millan, см. выше) или другими катионными носителями.

В данном изобретении можно использовать комбинации адьювантов, в частности комбинацию монофосфориллипида A и производного сапонины (см., например, WO 94/00153; WO 95/17210; WO 96/33739; WO 98/56414; WO 99/12565; WO 99/11241), более конкретно комбинацию QS21 и 3D-MPL, как описано в WO 94/00153, или композицию, где QS21 объединен с липосомами, содержащими холестерин (DQ), как описано в WO 96/33739. Альтернативно, комбинация CpG и сапонины, такого как QS21, пред-

ставляет собой адъювант, подходящий для применения в данном изобретении. Эффективная адъювантная композиция, включающая QS21, 3D-MPL и токоферол в эмульсии "масло в воде" описана в WO 95/17210 и представляет собой другую композицию для применения в данном изобретении. Сапониновые адъюванты можно готовить в липосомах и комбинировать с иммуностимулирующим олигонуклеотидом. Так, подходящие адъювантные системы включают, например, комбинацию монофосфориллипида А, предпочтительно 3D-MPL, вместе с солью алюминия (например, как описано в WO00/23105). Дополнительные примеры адъювантов включают QS21 и/или MPL и/или CpG. QS21 может быть объединен с липосомами, содержащими холестерин, как описано в WO 96/33739.

Другие подходящие адъюванты включают алкил-глюкозаминид-фосфаты (AGP), такие, как описанные в WO 9850399 или в US 6303347 (также описывает способы получения AGP), или фармацевтически приемлемые соли AGP, как описано в патенте US 6764840. Некоторые AGP представляют собой агонисты TLR4, а некоторые являются антагонистами TLR4. И те, и другие можно применять в качестве адъювантов.

Обнаружили, что слияние инвариантной цепи с антигеном, входящим в состав системы экспрессии, используемой для вакцинации, повышает иммунный ответ на указанный антиген, если его вводят с аденовирусом (WO 2007/062656, опубликованная как US 2011/0293704 и включенная путем ссылки для изложения инвариантных последовательностей цепей). Соответственно в одном воплощении изобретения иммуногенный трансген может экспрессироваться совместно с инвариантной цепью в составе рекомбинантного вирусного вектора ChAd155.

В другом воплощении изобретения предложено применение капсида ChAd155 (возможно применяют интактную или рекомбинантную вирусную частицу или пустой капсид) для индуцирования ответа - иммуномодулирующего эффекта или для усиления ответа цитотоксических Т-клеток на другой активный агент или выполнения функции адъюванта посредством доставки субъекту капсида ChAd155. Капсид ChAd155 можно доставлять в отдельности или в комбинации с активным агентом для усиления иммунного ответа на него. Предпочтительно, желаемый эффект может достигаться без инфицирования хозяина аденовирусом.

Схемы введения

Главным образом, рекомбинантные векторы на основе аденовируса ChAd155 будут использовать для доставки терапевтических или иммуногенных молекул (таких как белки). Нетрудно понять, что при обоих применениях рекомбинантные аденовирусные векторы по изобретению особенно хорошо подходят для применения в схемах, в которые вовлечено повторное введение рекомбинантных аденовирусных векторов. Такие схемы, как правило, включают доставку серии вирусных векторов, в которых вирусные капсиды сменяют друг друга. Вирусные капсиды можно менять при каждом последующем введении или после определенного числа введений капсида конкретного серотипа (например, одного, двух, трех, четырех или более). Таким образом, схема может включать доставку рекомбинантного аденовируса с первым капсидом, доставку рекомбинантного аденовируса со вторым капсидом и доставку рекомбинантного аденовируса с третьим капсидом. Специалистам в области техники будет очевидно множество других схем, в которых используют аденовирусные капсиды по изобретению в отдельности, в комбинации друг с другом или в комбинации с другими аденовирусами (которые предпочтительно не демонстрируют иммунологической перекрестной реактивности). Возможно такая схема может включать введение рекомбинантного аденовируса с капсидами других аденовирусов приматов, не являющихся человеком, аденовирусов человека или искусственными последовательностями, как описано в данном документе.

Аденовирусные векторы по изобретению особенно хорошо подходят для схем лечения, в которых необходима многократная доставка трансгенов, опосредованная аденовирусами, например в схемах, включающих повторяющуюся доставку того же самого трансгена или в комбинированных схемах, включающих доставку других трансгенов. Такие схемы могут включать введение аденовирусного вектора ChAd155 с последующим повторным введением вектора на основе аденовируса того же самого серотипа. Наиболее предпочтительные схемы включают введение аденовирусного вектора ChAd155, в котором источник аденовирусных капсидных последовательностей у вектора, доставляемого при первом введении, отличается от источника аденовирусных капсидных последовательностей у вирусного вектора, используемого в одном или более последующих введениях. Например, схема лечения включает введение вектора ChAd155 и повторное введение одного или более аденовирусных векторов того же самого или других серотипов.

В другом примере схема лечения включает введение аденовирусного вектора с последующим повторным введением вектора ChAd155, который имеет капсид, который отличается от источника капсида в аденовирусном векторе, введенном первым, и возможно дополнительное введение другого вектора, который является таким же или, предпочтительно, отличается от источника аденовирусного капсида вектора на предшествующих стадиях введения. Указанные схемы не ограничиваются доставкой аденовирусных векторов, сконструированных с применением последовательностей ChAd155. Скорее, в этих схемах можно легко применять другие аденовирусные последовательности, включая, без ограничения, другие аденовирусные последовательности, включая другие аденовирусные последовательности приматов, не являющихся человеком, или аденовирусные последовательности человека, в комбинации с векто-

рами ChAd155.

В дополнительном примере схема лечения может включать либо одновременную (такую как совместное введение), либо последовательную (такую как прайм-буст) доставку (1) одного или более аденовирусных векторов ChAd155 и (2) дополнительного компонента, такого как векторы, не являющиеся аденовирусными, невирусные векторы и/или ряд других терапевтически полезных соединений или молекул, таких как антигенные белки, возможно вводимые одновременно с адьювантом. Примеры совместного введения включают гомолатеральное совместное введение и контралатеральное совместное введение (более подробно описанные ниже в разделе "Способы доставки и дозы").

Подходящие векторы, не являющиеся аденовирусными, для применения в одновременной или особенно в последовательной доставке (такой как прайм-буст) с одним или более аденовирусными векторами на основе ChAd155 включают один или более поксвирусных векторов. Предпочтительно поксвирусные векторы принадлежат к подсемейству *chordoroxvirinae*, более предпочтительно к роду в указанном подсемействе, выбранному из группы, состоящей из *orthorox*, *pararox*, *yatarox*, *avirox* (предпочтительно, *caparox*) (ALVAC) или *fowlrox* (FPV) и *molluscirox*. Еще более предпочтительно, поксвирусный вектор относится к роду *orthorox* и выбран из группы, состоящей из вируса *vaccinia*, NYVAC (производного штамма *vaccinia Copenhagen*), модифицированного штамма *Vaccinia Ankara (MVA)*, вируса коровьей оспы и вируса обезьяньей оспы. Более предпочтительно, поксвирусный вектор представляет собой MVA.

"Одновременное" введение предпочтительно относится к тому же существующему иммунному ответу. Предпочтительно оба компонента вводят в одно и то же время (например, совместное введение как ДНК, так и белка), однако один компонент можно вводить в течение нескольких минут (например, в ходе того же посещения медицинского учреждения или визите врача), в течение нескольких часов. Такое введение также обозначают как совместное введение. В некоторых воплощениях совместное введение может относиться к введению аденовирусного вектора, адьюванта и белкового компонента. В других воплощениях совместное введение относится к введению аденовирусного вектора и другого вирусного вектора, например второго аденовирусного вектора или поксвируса, такого как MVA. В других воплощениях совместное введение относится к введению аденовирусного вектора и белкового компонента, к которому возможно добавлен адьювант.

Можно применять схему прайм-буст. Прайм-буст относится к двум отдельным иммунным ответам: (1) первичная стимуляция иммунной системы с последующей (2) вторичной, или бустерной, стимуляцией иммунной системы через несколько недель или месяцев после развития первичного иммунного ответа.

Такая схема может включать введение рекомбинантного вектора ChAd155 для первичной стимуляции иммунной системы и второе бустерное введение обычного антигена, такого как белок (возможно вводимого совместно с адьювантом) или рекомбинантного вируса, несущего последовательности, кодирующие такой антиген (например, WO 00/11140). Альтернативно, схема иммунизации может включать введение рекомбинантного вектора ChAd155 для усиления иммунного ответа на вектор (или вирусный, или на основе ДНК), кодирующий антиген. В другом альтернативном варианте схема иммунизации включает введение белка с последующим бустерным введением рекомбинантного вектора ChAd155, кодирующего антиген. В одном примере схема прайм-буст может обеспечивать защитный иммунный ответ на вирус, бактерию или другой организм, из которого имеет происхождение антиген. В другом воплощении схема прайм-буст обеспечивает терапевтический эффект, который можно измерить с использованием стандартных анализов для выявления наличия состояния, для которого вводят терапию.

Предпочтительно, бустерную композицию вводят через от приблизительно 2 до приблизительно 27 недель после введения субъекту примиряющей композиции. Введение бустерной композиции осуществляют с использованием эффективного количества бустерной композиции, содержащей или способной доставлять тот же антиген или другой антиген по сравнению с введенным в составе примиряющей вакцины. Бустерная композиция может состоять из рекомбинантного вирусного вектора, имеющего происхождение из того же самого вирусного источника или из другого источника. Альтернативно, бустерная композиция может представлять собой композицию, индуцирующую иммунный ответ у хозяина, содержащую тот же антиген, что и кодируемый примиряющей вакциной, но в форме белка. Основные требования к бустерной композиции состоят в том, чтобы антиген композиции представлял собой тот же антиген или антиген, перекрестно-реагирующий с антигеном, кодируемым примиряющей композицией.

Способы доставки и дозы

Вектор может быть подготовлен для введения посредством суспендирования или растворения в фармацевтически или физиологически приемлемом носителе, таком как изотонический физиологический раствор; изотонический солевой раствор или другие композиции будут очевидны специалистам в области техники. Подходящие носители будут очевидны специалистам в области техники и будут зависеть по большей части от способа введения. Композиции, описанные в данном документе, можно вводить млекопитающему в композиции с замедленным высвобождением, с применением биodeградируемого биосовместимого полимера, или посредством местной доставки с применением мицелл, гелей и липосом.

В некоторых воплощениях рекомбинантный аденовирус по изобретению вводят субъекту путем внутримышечной инъекции, интравaginaльной инъекции, внутривенной инъекции, внутривентральной инъекции, подкожной инъекции, нанесения на кожу, внутрикoжного введения, назального введения или

перорального введения.

Если схема лечения включает совместное введение одного или более аденовирусных векторов ChAd155 и дополнительного компонента, каждый из которых входит в разные композиции, их предпочтительно вводить близко в один и тот же участок или вблизи одного и того же участка. Например, компоненты можно вводить (например, способом введения, выбранным из внутримышечного, чрескожного, внутрикожного, подкожного) на той же стороне или в ту же конечность ("ко-латеральное" введение) или на противоположной стороне или в противоположную конечность ("контра-латеральное" введение).

Дозы вирусных векторов будут зависеть преимущественно от таких факторов, как состояние, подлежащее лечению, возраст, масса тела и здоровье пациента, и, следовательно, могут варьировать у пациентов. Например, терапевтически эффективная доза вирусного вектора для взрослого человека или терапевтически эффективная ветеринарная доза обычно содержит от 1×10^5 до 1×10^{15} вирусных частиц, например от 1×10^8 до 1×10^{12} (например 1×10^8 , $2,5 \times 10^8$, 5×10^8 , 1×10^9 , $1,5 \times 10^9$, $2,5 \times 10^9$, 5×10^9 , 1×10^{10} , $1,5 \times 10^{10}$, $2,5 \times 10^{10}$, 5×10^{10} , 1×10^{11} , $1,5 \times 10^{11}$, $2,5 \times 10^{11}$, 5×10^{11} , 1×10^{12} частиц). Альтернативно, вирусный вектор можно вводить в дозе, которая обычно соответствует от 1×10^5 до 1×10^{10} бляшкообразующих единиц (PFU), например 1×10^5 PFU, $2,5 \times 10^5$ PFU, 5×10^5 PFU, 1×10^6 PFU, $2,5 \times 10^6$ PFU, 5×10^6 PFU, 1×10^7 PFU, $2,5 \times 10^7$ PFU, 5×10^7 PFU, 1×10^8 PFU, $2,5 \times 10^8$ PFU, 5×10^8 PFU, 1×10^9 PFU, $2,5 \times 10^9$ PFU, 5×10^9 PFU или 1×10^{10} PFU. Дозы будут варьировать в зависимости от размера животного и способа введения. Например, подходящая доза для человека или ветеринарная доза (для животного массой приблизительно 80 кг) при внутримышечной инъекции находится в диапазоне от приблизительно 1×10^9 до приблизительно 5×10^{12} на мл для одного участка. Возможно, можно использовать несколько участков введения. В другом примере подходящая доза для человека или ветеринарная доза может находиться в диапазоне от приблизительно 1×10^{11} до приблизительно 1×10^{15} частиц для пероральной композиции.

Количественное определение вирусного вектора можно осуществлять анализом посредством количественной PCR (полимеразной цепной реакции) (Q-PCR), например, с праймерами и зондом, сконструированными для области промотора CMV, используя в качестве стандартной кривой серию разведенных плазмидной ДНК, содержащей геном вектора с экспрессионной кассетой, содержащей промотор HCMV. Число копий в исследуемом образце определяют методом анализа параллельных линий. Альтернативными способами количественного определения частиц вектора могут быть аналитическая HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) или спектрофотометрический метод, основанный на поглощении при 260 нм (A_{260}).

Иммунологически эффективное количество нуклеиновой кислоты может предпочтительно составлять от 1 нг до 100 мг. Например, подходящее количество может составлять от 1 до 100 мг. Специалисты в области техники могут легко установить подходящее количество конкретной нуклеиновой кислоты (например, вектора). Примеры эффективных количеств нуклеиновокислотного компонента могут составлять от 1 нг до 100 мкг, например от 1 нг до 1 мкг (например, 100 нг - 1 мкг) или от 1 до 100 мкг, например 10, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750 нг или 1 мкг. Эффективные количества нуклеиновой кислоты могут также включать от 1 до 500 мкг, например от 1 до 200 мкг, например от 10 до 100 мкг, например 1, 2, 5, 10, 20, 50, 75, 100, 150 или 200 мкг. Альтернативно, приведенное в качестве примера эффективное количество нуклеиновой кислоты может составлять от 100 мкг до 1 мг, например от 100 до 500 мкг, например 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 мкг или 1 мг.

Как правило, доза для человека будет находиться в объеме от 0,1 до 2 мл. Таким образом, описанная в данном документе композиция может быть приготовлена в объеме, например, 0,1, 0,15, 0,2, 0,5, 1,0, 1,5 или 2,0 мл человеческой дозы для каждого из иммуногенных компонентов в отдельности или для их комбинации.

Специалист в области техники может скорректировать указанные дозы в зависимости от способа введения и терапевтического или вакцинного применения, при котором используют рекомбинантный вектор. Для определения частоты введения доз можно отслеживать уровни экспрессии трансгена или, для адьюванта, уровень циркулирующего антитела.

Если применяют одну или более стадий первичной и/или бустерной иммунизации, данная стадия может включать однократную дозу, которую вводят ежедневно, еженедельно, ежемесячно или ежегодно. Например, млекопитающие могут получать одну или две дозы, содержащие от приблизительно 10 мкг до приблизительно 50 мкг плазмиды в носителе. Количество или участок доставки желателно выбирать, основываясь на особенностях и состоянии млекопитающего.

Для определения необходимости в бустерных введениях, если таковая возникнет, можно оценивать терапевтические уровни или уровень иммунного ответа против белка, кодируемого заданным трансгеном. После оценки ответа CD8+ Т клеток или возможно титра антител в сыворотке, могут быть желательны возможные бустерные иммунизации. Возможно, рекомбинантные векторы ChAd155 могут быть доставлены в виде однократного введения или в различных комбинированных схемах, например в комбинации со схемой или курсом лечения, включающей(им) другие активные ингредиенты или в составе схемы прайм-буст.

Далее изобретение будет описано более подробно посредством примеров, которые не являются ис-

черпывающими.

Примеры

Пример 1. Выделение ChAd155

Аденовирус шимпанзе 155 (ChAd155) дикого типа выделяли у здоровых молодых шимпанзе, которых содержали в виварии исследовательского центра New Iberia (New Iberia Research Center; The University of Louisiana at Lafayette) используя стандартные процедуры, как описано Colloca et al. (2012) и WO 2010086189, содержание которых включено путем ссылки для описания выделения аденовируса и методик характеристики.

Пример 2. Конструирование вектора ChAd155

Геном вируса ChAd155 затем клонировали в плазмиду или в вектор ВАС и затем модифицировали (фиг. 2), для осуществления следующих модификаций в различных областях генома вируса ChAd155:

- а) делеция области E1 (от 449 п.н. до 3529 п.н.) вирусного генома;
- б) делеция области E4 (от 34731 п.н. до 37449 п.н.) вирусного генома;
- в) вставка E4orf6, имеющей происхождение из человеческого Ad5.

2.1. Делеция области E1: конструирование ВАС/ChAd155 Δ E1_TetO hCMV RpsL-Kana#1375

Вирусный геном ChAd155 клонировали в вектор ВАС посредством гомологичной рекомбинации в электрокомпетентных клетках *E. coli* штамма BJ5183 (Stratagene кат. номер 2000154), ко-трансформированных вирусной ДНК ChAd155 и челночным вектором ВАС Subgroup C (#1365). Как показано на схеме на фиг. 3, челночный вектор ВАС Subgroup C представляет собой вектор ВАС, имеющий происхождение от pBeloBACH (GenBank U51113, NEB), который предназначен для клонирования ChAd, относящихся к виду C, и, следовательно, содержит ген pIX и фрагменты ДНК, имеющие происхождение из правых и левых концов (включая правые и левые ITR) вирусов ChAd вида C.

Челночный ВАС вида C также содержит кассету RpsL-Kana, встроенную между левым концом и геном pIX. Кроме того, между геном pIX и правым концом вирусного генома находится селекционная кассета Amp-LacZ-SacB, фланкированная сайтами рестрикции IScel. В частности, челночный вектор ВАС имеет следующие характеристики: Левый ITR: от 27 до 139 п.н., кассета hCMV(tetO) RpsL-Kana: от 493 до 3396 п.н., ген pIX: от 3508 до 3972 п.н., сайты рестрикции IScel: 3990 и 7481 п.н., селекционная кассета Amp-LacZ-SacB: от 4000 до 7471 п.н., правый ITR: от 7805 до 7917 п.н.

Клетки BJ5183 ко-трансформировали путем электропорации очищенной вирусной ДНК ChAd155 и челночным вектором Subgroup C ВАС, разрезанным рестрикционным ферментом IScel и затем выделенным из геля. Гомологичная рекомбинация, происходящая между геном pIX и последовательностями правого ITR (находящимися на концах линейаризованной ДНК челночного вектора Species C ВАС) и гомологичными последовательностями, присутствующими в вирусной ДНК ChAd155, приводила к встраиванию вирусной геномной ДНК ChAd155 в челночный вектор ВАС. При этом область E1 вируса была делетирована и замещена кассетой RpsL-Kana с образованием ВАС/ChAd155 Δ E1/ TetO hCMV RpsL-Kana#1375.

2.2. Конструирование плазмиды посредством гомологичной рекомбинации в *E. coli* BJ5183

2.2.1 Делеция области E4 - конструирование *pChAd155 Δ E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434)*

Для улучшения размножения вектора в остоле вектора осуществили делецию области E4, расположенной между нуклеотидами 34731-37449 (последовательность ChAd155 дикого типа) путем замещения нативной области E4 кодирующей последовательностью Ad5 E4orf6 с применением стратегии, включающей несколько стадий клонирования и гомологичной рекомбинации в *E. coli*. Осуществляли полную делецию кодирующей области E4, при этом нативный промотор E4 и сигнал полиаденилирования сохраняли. Для этого сконструировали челночный вектор, позволяющий осуществить вставку Ad5orf6 путем замены нативной области E4 ChAd155 посредством гомологичной рекомбинации в *E. coli* BJ5183, как подробно описано ниже.

Конструирование pARS SpeciesC Ad5E4orf6-1

Фрагмент ДНК, содержащий Ad5orf6, получили посредством PCR, используя ДНК Ad5 в качестве матрицы и олигонуклеотиды 5'-ATACGGACTAGTGGAGAAGTACTCGCCTACATG-3' (SEQ ID NO: 13) и 5'-ATACGGAAGATCTAAGACTTCAGGAAATATGACTAC-3' (SEQ ID NO: 14). PCR-фрагмент разрезали посредством BgIII и SpeI и клонировали в челночный вектор Species C RLD-EGFP, разрезанный посредством BgIII и SpeI, с получением плазмиды pARS Species C Ad5orf6-1. Более подробную информацию о челночном векторе можно найти в публикации Colloca et al., *Sci. Transl. Med.* (2012) 4:115ra.

Конструирование pARS SpeciesC Ad5E4orf6-2

Для делеции области E4 фрагмент ДНК 177 п.н., охватывающий от 34586 п.н. до 34730 п.н. последовательности ChAd155 wt (SEQ ID NO: 10) амплифицировали посредством PCR с использованием плазмиды ВАС/ChAd155 Δ E1_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375) в качестве матрицы со следующими олигонуклеотидами:

5'-

ATTCAGTGTACAGGCGCGCCAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTC-3' (SEQ ID NO: 15) и 5'-ACTAGGACTAGTTATAAGCTAGAATGGGGCTTTGC-3' (SEQ ID NO: 16).

PCR-фрагмент разрезали посредством BsrGI и SpeI и клонировали в pARS SubGroupC Ad5orf6-1, разрезанный посредством BsrGI и SpeI, с получением плазмиды pARS SpeciesC Ad5orf6-2 (#1490). На фиг. 4 приведено схематическое изображение указанной челночной плазмиды. В частности, челночная плазида имела следующие характеристики: Левый ITR: от 1 до 113 п.н., первые 460 п.н. вида C: от 1 по до 460 п.н., ChAd155 wt (от 34587 п.н. до 34724 п.н. SEQ ID NO: 10): от 516 до 650 п.н., Ad5 orf6: от 680 до 1561 п.н., последние 393 п.н. вида C: от 1567 до 1969 п.н., правый ITR: от 1857 до 1969 п.н.

Конструирование pChAd155 ΔE1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434)

Полученную плазмиду pARS SubGroupC Ad5orf6-2 затем использовали для замещения области E4 в составе остова ChAd155 на Ad5orf6. Для этого плазмиду BAC/ChAd155 ΔE1_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375) разрезали посредством PacI/PmeI и ко-трансформировали в клетки BJ5183 разрезанной плазмидой pARS SubGroupC Ad5orf6-2 BsrGI/Ascl, для получения пре-адено плазмиды pChAd155 ΔE1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434).

2.2.2: Встраивание экспрессионной кассеты RSV - конструирование pChAd155 ΔE1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RSV

Кассету RSV клонировали в линейаризованный пре-адено акцепторный вектор посредством гомологичной рекомбинации в E.coli, основанной на гомологии, существующей между промотором HCMV и последовательностями BGH polyA. Плазмиду pVjTetOhCMV-bghpolyA_RSV разрезали посредством SfiI и SpeI, чтобы вырезать фрагмент 4,65 т.п.н., содержащий промотор HCMV с последовательностью tetO, RSV и BGHpolyA. Полученный фрагмент RSV 4,65 т.п.н. клонировали путем гомологичной рекомбинации в акцепторный вектор pChAd155 ΔE1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434), несущий селекционную кассету RpsL-Kana, под контролем HCMV и BGHPA. Акцепторную пре-адено плазмиду линейаризовали с помощью рестрикционной эндонуклеазы SnaBI. Полученная конструкция представляла собой вектор pChAd155 ΔE1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RSV (фиг. 5).

2.3. Конструирование вектора BAC посредством рекомбинационной инженерии

2.3.1' Делеция области E4 - конструирование BAC/ChAd155 ΔE1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana#1390

В остове вектора осуществили делецию области E4, расположенной между нуклеотидами 34731-37449 последовательности ChAd155 wt путем замещения указанной нативной области E4 кодирующей последовательностью Ad5 E4orf6, с применением стратегии, включающей две отдельные стадии рекомбинационной инженерии в компетентных клетках E.Coli SW102.

Результатом первой стадии была вставка селекционной кассеты, включающей в себя суицидальный ген SacB, ген ampicillin-R (резистентности к ампициллину) и lacZ (селекционная кассета Amp-LacZ-SacB) в области E4 ChAd155, для положительной/отрицательной селекции рекомбинантов.

Первая стадия - замещение нативной области ChAd155 E4 селекционной кассетой Amp-LacZ-SacB

Селекционную кассету Amp-LacZ-SacB амплифицировали посредством PCR, используя приведенные ниже олигонуклеотиды, содержащие последовательности, фланкирующие E4, для обеспечения гомологичной рекомбинации:

1021-FW E4 Del Step1 (5'-
 ТТААТАGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTТА
 ТААССССТАТТТGTTTATTTTCT-3') (SEQ ID NO: 17) и 1022-RW E4 Del Step1
 (5'-
 АТАТАCTCTCTCGGCACCTGGCCTTTTACACTGCGAAGTGTTGGTGCTGGTG
 СТGCGTTGAGAGATCTTTATTTGTTAACTGTTAATTGTC-3') (SEQ ID NO: 18).

Продукт PCR использовали для трансформации компетентных клеток E.Coli SW102, содержащих плазмиду pAdeno BAC/ChAd155 (DE1) tetO hCMV -RpsLKana#1375.

Трансформация клеток SW102 позволила встроить селекционную кассету в область E4 ChAd155 посредством гомологичной лямбда (λ) Red-зависимой рекомбинации, с получением BAC/ChAd155 (DE1) TetOhCMV - RpsL Kana #1379 (включающего кассету Amp-LacZ-SacB в результате замены нативной области ChAd155 E4).

Вторая стадия - замещение селекционной кассеты Amp-LacZ-SacB, областью Ad5E4orf6

Затем проводили манипуляции с полученной плазмидой BAC/ChAd155 (DE1) TetOhCMV - RpsL Kana #1379 (с кассетой Amp-LacZ-SacB вместо области ChAd155 E4) для замещения селекционной кассеты Amp-lacZ-SacB на Ad5orf6 в остове ChAd155. Для этого фрагмент ДНК, содержащий область Ad5orf6, получали посредством PCR, используя олигонуклеотиды

1025-FW E4 Del Step2

(5'-TTAATAGACACAGTAGCTTAATA-3') (SEQ ID NO: 19) и 1026-RW E4 Del Step2

(5'-GGAAGGGAGTGTCTAGTGTT-3') (SEQ ID NO: 20).

Полученный фрагмент ДНК встраивали в компетентные клетки *E. coli* SW102, содержащие плазмиду рAdeno BAC/ChAd155 (DE1) TetOhCMV - RpsL Kana#1379, с получением в результате конечной плазмиды BAC/ChAd155 (DE1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - RpsL Kana#1390, содержащей Ad5orf6 вместо нативной области ChAd155 E4.

2.3.2: Встраивание экспрессионной кассеты RSV: конструирование BAC/ChAd155 DE1, E4_Ad5E4orf6 /TetOhCMV RSV#1393

Трансген RSV клонировали в вектор BAC/ChAd155 DE1, E4_Ad5E4orf6/TetOhCMV RSV#1393 путем замещения селекционной кассеты RpsL-Kana.

Стратегия конструирования основывалась на двух отдельных стадиях рекомбинационной инженерии в компетентных клетках *E. coli* SW102.

Первая стадия - замещение кассеты RpsL-Kana селекционной кассетой Amp-LacZ-SacB

Селекционную кассету Amp-LacZ-SacB получали из плазмиды BAC/ChAd155 (DE1) TetO hCMV Amp-LacZ-SacB#1342 посредством PCR с использованием олигонуклеотидов

91-SubMonte FW (5'-

CAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAC-3') (SEQ ID NO: 21) и 890-BghPolyA RW

(5'-CAGCATGCCTGCTATTGTC-3') (SEQ ID NO: 22).

Продуктом трансформировали компетентные клетки *E. coli* SW102, содержащие плазмиду рAdeno BAC/ChAd155 (DE1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - RpsL Kana#1390, с получением BAC/ChAd155 (DE1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - Amp-LacZ-SacB#1386.

Вторая стадия - замещение селекционной кассеты Amp-LacZ-SacB трансгеном RSV

Трансген RSV встраивали в плазмиду BAC/ChAd155 (DE1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - Amp-LacZ-SacB#1386 путем замещения селекционной кассеты Amp-lacZ-SacB посредством гомологичной рекомбинации. Для этого плазмиду рvjTetOhCMV-bghpolyA_RSV#1080 (содержащую экспрессионную кассету RSV) разрезали посредством SpeI и SfiI для вырезания фрагмента 4,4 т.п.н., включающего промотор HCMV, RSV и BGHpolyA. Полученным фрагментом RSV 4,4 т.п.н. трансформировали компетентные клетки *E. coli* SW102, содержащие плазмиду BAC/ChAd155 (DE1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - Amp-LacZ-SacB#1386, с получением в результате конечной плазмиды BAC/ChAd155 DE1, E4_Ad5E4orf6 / TetO hCMV Kana#1390.

Структура BAC, несущего ChAd155/RSV (SEQ ID NO: 11), показана на фиг. 6. В частности, ChAd155/RSV имел следующие характеристики: Левый ITR ChAd вида C: от 1 до 113 п.н., hCMV(tetO): от 467 до 1311 п.н., ген RSV: от 1348 до 4785 п.н., bghpolyA: от 4815 до 5032 п.н., Ad5E4orf6: от 36270 до 37151 п.н., правый ITR ChAd вида C: от 37447 до 37559 п.н.

Пример 3. Получение вектора

Продуктивность в отношении ChAd155 оценивали в сравнении с ChAd3 и PanAd3 в линии клеток Procell 92.

3.1. Получение векторов, содержащих трансген HIV Gag Векторы, экспрессирующие белок HIV Gag, получали, как описано выше (ChAd155/GAG) или ранее (ChAd3/GAG Colloca et al., Sci. Transl. Med. (2012) 4:115ra). ChAd3/GAG и ChAd155/GAG выделяли и амплифицировали в Procell 92 до 3 пассажа (P3); лизаты P3 использовали для инфицирования каждым вектором клеток Procell 92, культивируемых в виде монослоя в 2 T75. В обоих экспериментах с инфицированием применяли множественность заражения (MOI) 100 вч/клетку (вирусных частиц на клетку). Инфицированные клетки собирали, когда становился очевидным полный CPE (цитопатогенный эффект) (через 72 ч после инфицирования) и объединяли; вирусы высвобождали из инфицированных клеток посредством 3 циклов замораживания/оттаивания (-70°/37°C), после чего лизат просветляли путем центрифугирования. Проводили количественный анализ просветленных лизатов при помощи количественной PCR с праймерами и зондом, комплементарным области промотора CMV. Олигонуклеотидные последовательности были следующими:

CMVfor 5'-

CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA-3' (SEQ ID NO: 23), CMVrev 5'-

GACTTGGAAATCCCCGTGAGT-3' (SEQ ID NO: 24), зонд CMVFAM-TAMRA 5'-

ACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT-3' (SEQ ID NO: 25)

(QPCR выполняли с использованием прибора ABI Prism 7900 Sequence detector - Applied Biosystem). Итоговые титры, выраженные в количестве вирусных частиц на единицу объема (вч/мл), измеренные в просветленных лизатах, и специфическая продуктивность, выраженная в вирусных частицах на клетку (вч/клетку), представлены в табл. 1 ниже и проиллюстрированы на фиг. 7.

Таблица 1. Продуктивность вектора из лизатов P3

Вектор	вч/мл	Всего вч (20 мл конц.)	вч/клетку
ChAd3/GAG	9,82E+09	1,96E+11	6,61E+03
ChAd155/GAG	1,11E+10	2,22E+11	7,46E+03

Для подтверждения более высокой продуктивности вектора ChAd155, экспрессирующего трансген HIV Gag, провели второй эксперимент с использованием в качестве посевного материала очищенного вируса. Для этого клетки Procell 92 высаживали во флаконы T25 и инфицировали ChAd3/GAG и ChAd155/GAG при достижении клетками конfluenceности приблизительно 80%, применяя MOI, равную 100 вч/клетку. Инфицированные клетки собирали, когда становился очевидным полный CPE; вирусы высвобождали из инфицированных клеток посредством замораживания/оттаивания и осуществляли просветление посредством центрифугирования. Проводили количественный анализ просветленных лизатов при помощи количественной PCR, используя следующие праймеры и зонд:

CMVfor 5'-
CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA-3' (SEQ ID NO: 23), CMVrev
GACTTGGAAATCCCGTGAGT (SEQ ID NO: 24), зонд CMV FAM-TAMRA 5'-
ACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT-3' (SEQ ID NO: 25),

комплементарный области промотора CMV (образцы анализировали на приборе ABI Prism 7900 Sequence detector - Applied Biosystem). Итоговые титры, выраженные в количестве вирусных частиц на единицу объема (вч/мл), измеренные в просветленных лизатах, и специфическая продуктивность, выраженная в вирусных частицах на клетку (вч/клетку), представлены в табл. 2 ниже и проиллюстрированы на фиг. 8.

Таблица 2. Продуктивность вектора из очищенных вирусов.

Вектор	вч/мл	Всего вч/флакон T25 (5 мл лизата)	вч/клетку
ChAd3/GAG	1,00E+10	5,00E+10	1,67E+04
ChAd155/GAG	1,21E+10	6,05E+10	2,02E+04

3.2. Получение векторов, содержащих трансген RSV

Для оценки продуктивности в отношении вакцинных векторов RSV в клетках Procell 92.S, культивируемых в суспензии, провели другую серию экспериментов. В эксперименте проводили параллельное сравнение PanAd3/RSV (описан в WO 2012/089833) и Chad155/RSV, путем инфицирования Procell 92.S при плотности клеток 5×10^5 клеток/мл. Инфицированные клетки собирали через 3 дня после инфицирования; вирус высвобождали из инфицированных клеток посредством 3 циклов замораживания/оттаивания и осуществляли просветление лизата посредством центрифугирования. Проводили количественный анализ просветленных лизатов при помощи количественной PCR, как описано выше. В табл. 3 ниже и на фиг. 9 представлена продуктивность на единицу объема и специфическая продуктивность на клетку.

Таблица 3

Вирус	Продуктивность на единицу объема (вч/мл)	Всего вч	Специфическая продуктивность на клетку (вч/клетку)
PanAd3/RSV	5,82E+09	2,91E+11	1,16E+4
ChAd155/RSV	3,16E+10	1,58E+12	6,31E+04

Пример 4. Уровни экспрессии трансгенов

4.1. Уровень экспрессии трансгена HIV Gag

Уровни экспрессии сравнивали в параллельных экспериментах путем инфицирования клеток HeLa векторами ChAd3 и ChAd155, содержащими трансген HIV Gag. Клетки HeLa высевали в 24-луночные планшеты и инфицировали в двух повторностях очищенными вирусами ChAd3/GAG и ChAd155/GAG, применяя MOI, равную 250 вч/клетку. Супернатанты инфицированных клеток HeLa собирали через 48 ч после инфицирования и количественно определяли продукцию секретированного белка HIV GAG с использованием коммерческого набора ELISA (HIV-1 p24 ELISA Kit, PerkinElmer Life Science). Количественное определение проводили в соответствии с инструкциями производителя, используя стандартную кривую антигена HIV-1 p24. Результаты, выраженные в пг/мл белка GAG, проиллюстрированы на фиг. 10.

4.1. Уровень экспрессии трансгена RSV F

Уровни экспрессии сравнивали в параллельных экспериментах путем инфицирования клеток HeLa описанными выше векторами PanAd3 и ChAd155, содержащими трансген RSV F. Для этого клетки HeLa

высевали в 6-луночные планшеты и инфицировали в двух повторностях очищенными вирусами PanAd3/RSV и ChAd155/RSV, применяя MOI, равную 250 вч/клетку. Супернатанты собирали через 48 часов после инфицирования и количественно определяли продукцию секретированного белка F RSV с помощью ELISA. Пять различных разведений супернатантов переносили в лунки микропланшета, покрытые коммерческим мышинным моноклональным антителом против белка F RSV. Захваченный антиген определяли с использованием вторичного кроличьей антисыворотки против F RSV с последующим добавлением конъюгированных с биотином противокроличьих IgG и конъюгата стрептавидин-AP (щелочная фосфатаза) (BD Pharmingen кат. номер 554065). Количественное определение проводили с использованием стандартной кривой, построенной по белку F RSV (Sino Biological кат. номер 11049-V08B). Полученные результаты, выраженные в мкг/мл белка F RSV, представлены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Образец	мкг/мл белка F RSV
ChAd155/RSV	5,9
PanAd3/RSV	4

Для подтверждения более высокого уровня экспрессии трансгена, обеспечиваемого вектором ChAd155 RSV, по сравнению с вектором PanAd3 RSV, также проводили вестерн-блот-анализ. Клетки HeLa, высаженные в 6-луночные планшеты, инфицировали очищенными вирусами PanAd3/RSV и ChAd155/RSV, применяя MOI, равную 250 и 500 вч/клетку. Собирали супернатанты инфицированных клеток HeLa и исследовали продукцию секретированного белка F RSV при помощи электрофореза в геле в присутствии SDS (додецилсульфат натрия) в невозстанавливающих условиях с последующим вестерн-блот-анализом. В невозстанавливающий гель с SDS вносили эквивалентные количества супернатантов; после электрофоретического разделения белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану для инкубации с мышинным моноклональным антителом к белку F RSV (клон RSV-F-3 кат. номер: ABIN308230, предоставляемым коммерческим источником antibodies-online.com (последний доступ 13 апреля 2015)). После инкубации с первичным антителом мембрану отмывали и затем инкубировали со вторичным антителом к иммуноглобулинам мыши, конъюгированным с HRP (пероксидаза хрена). В конце анализ проявляли посредством электрохемилуминесценции с использованием стандартных методик (реагент для выявления ECL Pierce кат. номер W3252282). Результаты вестерн-блоттинга показаны на фиг. 11. Полоса приблизительно 170 кДа, указанная стрелкой, была выявлена с помощью моноклонального антитела mAb 13 к белку F и соответствовала ожидаемой массе тримерного белка F. Можно видеть, что в случае вектора ChAd155 RSV выявлялась более темная полоса при MOI, равной как 250, так и 500 вч/клетку.

Пример 5. Оценка иммунологической активности в экспериментах с иммунизацией мышей

5.1. Иммуногенность векторов, содержащих трансген HIV Gag Иммуногенность вектора ChAd155/GAG оценивали параллельно с вектором ChAd3/GAG на мышах BALB/c (по 5 в группе). Для проведения эксперимента осуществляли внутримышечные инъекции 10^6 вирусных частиц. Т-клеточный ответ оценивали через 3 недели после иммунизации *ex vivo*, используя иммуноферментный спот-анализ IFN-гамма (ELISpot) с использованием CD8⁺ Т клеточного эпитопа GAG, картированного у мышей BALB/c. Результаты показаны на фиг. 12, выраженные как количество IFN-гамма-секретирующих клеток, образующих пятна (SFC), на миллион спленоцитов. Каждый кружок соответствует ответу одной мыши, а линии соответствуют среднему для каждой дозовой группы. Введенная доза, выраженная как количество вирусных частиц, и частота положительных ответов у мышей на CD8-иммунодоминантный пептид показаны на оси x.

5.2 Иммуногенность векторов, содержащих трансген RSV

Иммунологическую активность векторов PanAd3/RSV и ChAd155/RSV оценивали на мышах BALB/c. Осуществляли внутримышечные инъекции обоих векторов в дозах 10^8 , 10^7 и 3×10^6 вч. Через три недели после вакцинации выделяли спленоциты иммунизированных мышей и анализировали посредством IFN-gamma-ELISpot с использованием в качестве антигенов иммунодоминантных эпитопов пептидов F и M, картированных у мышей BALB/c. С уменьшением дозы уровни иммунных ответов снижались (в соответствии с ожиданиями), однако иммунные ответы были отчетливо выше в группах мышей, иммунизированных вектором ChAd155/RSV, по сравнению с эквивалентными группами мышей, иммунизированных вакциной PanAd3/RSV (фиг. 13). На фиг. 13 символами обозначены результаты для отдельных мышей, выраженные как IFN-гамма-секретирующие клетки, образующие пятна (SFC/миллион спленоцитов, рассчитанные как сумма ответов на три иммунодоминантных эпитопа (F_{51-66} , F_{85-93} и $M2-1_{282-290}$), с поправкой на фон. Горизонтальные линии обозначают среднее количество IFN-гамма SFC/миллион спленоцитов в каждой дозовой группе.

Заключение

Вместе взятые, результаты, приведенные выше, продемонстрировали, что ChAd155 представляет собой улучшенный аденовирусный вектор по сравнению с векторами ChAd3 и PanAd3. Показано, что ChAd155 более высокий, что облегчает его получение; ChAd155 обеспечивает более высокий уровень

экспрессии трансгена *in vitro*, а также *in vivo*, обеспечивая более сильный Т-клеточный ответ против экспрессируемых антигенов в моделях на животных.

Описание последовательностей

SEQ ID NO: 1 - Полипептидная последовательность фибриллы ChAd155

МКРТКТСДЕСФНПВYPYDТЕSGPPSVFЛТPРFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV
TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNЛTSQDITТАSPPLKKTКTNLSLETSSPLTVSTSGAL
TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPЛTVQDAKLЛTATKGPLTVSEGKLALQTSAPЛТАAD
SSTЛTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLGЛNFGAPЛHVVDLNLALTVVTGQ
GLTINGTALQTRVSGALNYDTSGNLELRAAGGMРVDANGQLILDVAYPFDAQNNLS
LRLGGPLFVNSAHNLДVNYNRGLYЛFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIANAGD
GLQFDSGSDTNPLKЛKGLGLDYDSSRAIIAKЛGTGLSFDNTGAITVGNKNDDKЛTL
WTTPDSPNCRIYSEKDAKFTЛVLTKCGSQVLASVSVLSVKGSLAPISGTVTSAQIVL
RFDENGVLSSNSLDPQYWNRYKGDЛTEGTAYTNAVGFMPNLТАYPKTQSQTAKS
NIVSQVYLNGDKSKPMTЛTITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQT
NSFTFSYIAQE

SEQ ID NO: 2 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая фибриллу ChAd155

ATGAAGCGCACCAAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGACCCCTATGAC
ACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGТCCCTTТCCTCACCCCTCCCTTCGTGTCTCCC
GATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCC
CCTGGTCACTTCCCACGGCAGTCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCC
TGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACACCAGCTAGCCCTCCC
CTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAAACCTCATCCCCCTAACTGTG
AGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCCGCTCCCCTGGCGGTGGCCG
GCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATGCAAAA
CTCACCCCTGGCCACCAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACTGGCCTT
GCAACATCGGCCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGTCAGTG
CCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCAAGCCC
CCATTTACACCACCAATGGAAAACТАGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCTGCATG
TGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAA
ACGGAACAGCCТACAAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAG
GAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAAATGGTCAA
CTTATCCTTGATGAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGC
TTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCCACAACTGGATGTTAACTACAA
CAGAGGCCTCTACCTGTTСACATCTGGAAATACCAAAAAGCTAGAAGTTAATATC
AAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGT
GATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTA AAAACTAACTTG
GATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGGGAAGT
GCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAAATGATGACA
AGCTTACCTTGTTGGACCACACCAGACCCATCCCCТАACTGTAGAACTATTCAG
AGAAAGATGCTAAATCACACTTGTТTТGACTAAATGCGGCAGTCAGGTGTTGG
CCAGCGTTTCTGTТTТTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCATCAGTGGCAG
TAACTAGTCTCAGATTGCTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAA
TTCTTCCCTTGACCCТCAACTGGAACТАCAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGG
CACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATACCCAAA
AACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGG
GGACAAATCCAAACCCATGACCCТCACCATTACCCTCAATGGAACТАATGAAAC
AGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTСATTCTCATGGAACТGGAATGG
AAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAACCAACTCCTTACCTTCTCCTACATC
GCCCAAGAA

SEQ ID NO: 3 - Полипептидная последовательность пентона ChAd155

MRRAAMYQEGPPPSYESVVGAAAAAPSSPFASQLLEPPYVPPRYLRPTGGRNSIR
YSELAPLFDТTRVYLVDNKSADVASLNYQNDHSNFLTТVIQNNDYSPSEASTQTINL
DDRSHWGGDLKЛTILHTNMPNVNEFMFTNKFKARVMVRSHTKEDRVELKYEVVEF
ELPEGNYSETMTIDLМNNAIVEHYLKVGRQNGVLESDIGVKFDTRNFRLGLDPVTGL
VMPGVYТNEAFHPDIILLPGCGVDFTYSRLSNLLGIRKRPQFQEGFRITYEDLEGGNI
PALLDVEAYQDSLКENEAGQEDTAPAASAAAEQGEDAADTAAADGAEADPAMVVE
APEQEEDMNDSAVRGDТFVTRGEEKQAEAEAAAEEKLAAAAAAAAALAAAEAESE
GTKPAKEPVIKPLTEDSKKRSYNLLKDSTNTAYRSWYLAYNYGDPSTGVRSWТLLC
TPDVTCGSEQVYWSLPDMMQDPVТFRSTRQVSNFPVVGAEЛLPVHKSFSYNDQAV
YSQLIRQFTSLTHVFNRFPENQILARPPAPTITTVSENVPALDHTLPLRNSIGGVQ
RVTVTDARRRRTCPYVYKALGIVSPRVLSSRTF

SEQ ID NO: 4 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая пентон ChAd155

ATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTTTACGAGAGCGT
 GGTGGGCGCGGGCGGGCGGGCGCCCTTTCTCCCTTTGCGTTCGAGCTGCTG
 GAGCCGCGGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCACGGGGGGGAGAAACA
 GCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTTCGACACCACCGGGTGTACCTG
 GTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAG
 CAATTTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCGAGCGAGGCCAG
 CACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTGGGGCGGGGACCTGAAAA
 CCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGT
 TCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGGTGA
 GCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGA
 CCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGG
 GCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAG
 GAACTTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTACCAGGGCTGGTTATGCCCGGGGTG
 TACACCAACGAGGCCCTCCATCCCGACATCATCTGCTGCCCGGCTGCCGGGT
 GGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGC
 CCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGGCAACATC
 CCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGC
 GGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCCGCTCCGCCGCCGCGGAGCAGGGCGA
 GGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCCGCTATG
 GTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCGGTGCAGC
 GAGACAGCTTTCGTCACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGCCCG
 GGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGGCGGGCGGGCGGCTTGGCCGC
 GGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCAAGGAGCCCGTATTAAG
 CCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCAC
 CAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCTACAACCTACGGCGACCCGTCGA
 CGGGGGTGCCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGGACGTGACCTGCGGCTC
 GGAGCAGGTGACTGGTGCCTGCCGACATGATGAAGACCCCGTACCTTCC
 GCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCC
 CGTGCACCTCAAGAGCTTCTACAACGACAGGCCGCTACTCCCAGCTCATCCG
 CCAGTTCACCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAGAACCAGATTCT
 GCGCGCCCGCCGCCCCACCATCACCACCGTCAGTAAAACGTTCCAGCTC
 TCACAGATCACGGGACGCTACCCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGA
 GTGACCGTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTT
 GGGCATAGTCTCGCCGCGCTCCTTTCCAGCCGCACTTT

SEQ ID NO: 5 - Полипептидная последовательность гексона ChAd155

MATPSMMPQWSYMHISGQDASEYLSPLVQFARATDSYFSLSNKFRNPTVAPTHD
 VTTDRSQRLTLRFIPVDREDTAYSYKARFTLAVGDNRVLDMASTYFDIRGVLDRGPT
 FKPYSGTAYNSLAPKGA PNSCEWEQEETQTAEAAQDEEEDAEAEEMPQEEQA
 PVKKTHTVYAQAPLSGEKITKDGLQIGTDATATEQKPIYADPTFQPEPQIGESQWNEA
 DASVAGGRVLKKTTPMKPCYGSYARPTNANGGQVLEKDGKMEQVDMQFFS
 TSENARNEANNIQKLVLYSEDVHMETPDTHISYKPAKSDDNSKVMLGQQSMPNRP
 NYIGFRDNFIGLMYNSTGNMGLVLAGQASQLNAVVDLQDRNTELSYQLLLDSMGD
 RTRYFSMWNQAVDSYDPDVRIENHGTEDELPNYCFPLGGIGVTDITYQAIKTNNG
 NGGNTTWTKDETFADRNEIGVGNFAMEINLSANLWRNFLYSNVALYLPDKLKYN
 PSNVEISDNPTYDYMNKRVPGLVDCYINL GARWSLDYMDNVNPFNHHRNAGL
 RYRSMLLNGRYVPFHIQVPQKFFAIKNLLLLPGSYTYEWNFRKDVNMVQLSSLGN
 DLRVDGASIKFESICLYATFFPMAHNTASTLEAMLRNDTNDQSFNDYLSAANMLYPI
 PANATNVPISIPSRNWA AFRGWAFTRLKTETPSLGS GFDPYYTYSGISIPYLDGTFY
 LNHTFKKVS VTFDSSVSWPGNDRLLTPNEFEIKRSVDGEGYNVAQCNMTKDWFLIQ
 MLANYNIGYQGFYIPESYKDRMYSFFRNFPMSRQVVDETKYKDYQQVGIHQHNN
 SGFVGYLAPTMREGQAYPANFPYPLIGKTA VDSVTQKKFLCDRTLWRIPFSSNFMS
 MGALTDLGQNLLYANSAHALDMTFEVDPMDEPTLLYVLFVDFVVRVHQPHRGVIE
 TVYLRTPFSAGNATT

SEQ ID NO: 6 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая гексон ChAd155

ATGGCGACCCCATCGATGATGCCGACAGTGGTCTGACATGCACATCTCGGGCCA
 GGACGCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCCGCCCGCGCCACC
 GAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCAC
 GCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCTGACGCTGCGGTTTATTCCCG
 TGGACCGGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCCTGGCCGT

GGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGG
TGCTGGACCGGGGTCCCACTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCC
CTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAAACTCA
GGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTG
AGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCCTTT
CTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACGCTACAGCTA
CAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCTACATTCCAGCCCGAACCCCAAATCG
GGGAGTCCAGTGGAAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTA
AAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCCACAAATG
CTAATGGAGGTGAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCT
CAGGTTGAAATGCAATTCTTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACA
ACATTCAGCCCAAATGGTGCTGTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGG
ATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAATCATGCT
GGGTCAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACTT
TATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAAGTCA
GGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGAAGACAGAAACACAGAACTGTC
CTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTG
GAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGG
AACTGAAGACGAGCTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAC
TGACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGAC
TTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAA
TTTCGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCTGTACTC
CAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGA
CATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCC
GGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCTGGTCTGGACTAC
ATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCTGCGCTACCG
CTCCATGCTCCTGGGCAACGGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCC
AGAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCTACACCTACG
AGTGGAACCTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACG
ATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCC
ACCTTCTTCCCATGGCCCAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAG
GAACGACACCAACGACCAGTCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCCAACATGCT
CTACCCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCATCTCCATCCCCTCGCGCA
ACTGGGCGGCCTTCCGCGGCTGGGCCTTACCCGCCCTCAAGACCAAGGAGAC
CCCCTCCCTGGGCTCGGGATTCGACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTC
CCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGTCTCGGTCA
CCTTCGACTCCTCGGTGAGTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAAC
GAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGT
GCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCG
GCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCT
TCAGGAACCTCAGCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAG
GACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGGCTTCGTGGG
CTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCCAACTTCCCCT
ATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCTCT
GCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGT
GCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCT
CGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCACCTTCTCTATGTTCT
GTTGGAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGACCGCGGGCTCATCG
AGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACC

SEQ ID NO: 7 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая остов конструкции
ChAd155#1434

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG
CGGCGCGGGGCGGGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGC
GGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTTGAAGTGTGGCGGATGTGACTT
GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGAAGTGGTTCCTGCGCGACAACGCCCCCG
GGAAGTGACATTTTCCCGCGGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGT
AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGAAAAGTAAAACGGGGAAGTAAAAT
CTGATTAATTTTGCCTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACT
TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGAGTGAATTTCCGCG
TTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCCATTCATACGTTGT
ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGTCAATGTCCAACATTACCGCCATGT
TGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCA
TAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGG
CTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT
AGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTACGGTA
AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT
TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG
GTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTTGACTCAG
GGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTTTTTTGGCACCA
AAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATGACGCAAAT
GGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA
GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTTAGTGA
ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC
ACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT
TCCCGTGC AAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCTC
GAGGTCGACGGTATCGATAAGCTTACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCGCAAG
GGCTGCTAAAGGAAGCGGAACACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAAACGGTGCTG
ACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCG
CAAAGAGAAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGG
GCGGTTTTATGGACAGCAAGCAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGG
TAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTTGCCGCCAAGGAT
CTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTAACCAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTA
ACCAGCTGGTACGCAAACCACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCT

GCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTGGCGTATGTA CTCTGTATATACTACC
ACTCCTAAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGCCGTGTTCTGTCTGACT
AACGGTTTTCGAAGTGACTTCCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCAGGAG
CACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTCTGTAAAGACCTCCCGGGTGTTCG
TTACCACACCGTACGTGGTGGCGCTTGACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCA
GGCTCGTTCCAAGTATGGCGTGAAGCGTCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATC
AAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCATGCTTGAACAAGATGGATTGCACGCA
GGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCCGCTATGACTGGGCACAACA
GACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGC
CCGGTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGGCCTGAATGAACTGCAGGAC
GAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTG
TGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTG
CCGGGGCAGGATCTCCTGTCTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTAACT
ATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCATT
CGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTA CTCTCGGATGGAAGCCG
GTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCC
GAACTGTTCCGAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGT
GACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTC
TGGATTTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAG
CGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGC
TTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTTCGACGCGCATCGCCTTCTAT
CGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGAC
CAAGCGACGCCCAACCTGCCATCACGAGATTTGATTCCACCGCCGCTTCTAT
GAAAGGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCA
GCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCACCCCGGGCTCGATCCCTCG
GGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGCCGCGATCTGCTGTGCCTTCTAGTT
GCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCGCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTG
CCACTCCCACTGTCTTTCTAATAAAAATGAGGAAATTCATCGCATTGTCTGAG
TAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAG
GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGA
TCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTGCATGAAAAT
ATATAAGTTGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAG
CCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAG
CATCGTGAGCCCTTATTTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTC
AGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTCTGCCCGCAAATTC
GCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCG
CCGCCGCCGCCACCGCAGCCGCCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTT
TGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCG
CCGTTCCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACT
CGGGAAC TGGGTGACCTTTCTCAGCAGGT CATGGCCCTGCCCCAGCAGGTTCTC
CTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAAATGCCGTTTAAGATAAATA
AAACCAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCAATTGCTCTTTATT
TCATAATTTCCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGCTTGAGG

GTGCGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA
CATGGGCATGAGCCCCTCCGGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCAT
GCTCCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGG
TGCCATAAAATGCTTTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGT
GTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTGGGGAGAGATGAT
GTGCATCTTGGACTGTATTTTAGATTGGCGATGTTCCGCCCAGATCCCTTCTG
GGATTATGTTGTGCAGGACCACAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGAAAT
TTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGAAGAAGTGGAGACGCCTTTGTG
GCCTCCCAGATTTCCATGCATTTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGG
AGGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTGCCTGACGTCTAGTTGTGTTCCA
GGGTGAGGTGCTCATAGGCCATTTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCCGAC
TGGGGGATGATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTG
CATTTCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGA
TGAAGAAAACGGTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTT
CTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCCATAAATAACACTATAACC
GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCTCCGGAGGAGGG
GGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCGACCAGATCC
GCCAGAAGGCCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTTTGCAAGGAAGCAAAGTT
TTTTACGCGGCTTGGAGCCGTCGCCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCA
GCAGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCC
AGCATATCTCCTCGTTTTCCGCGGTTGGGGCGACTTTTCGCTGTAGGGCACCAAG
CGGTGGTCTCCAGCGGGGCCAGATCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCC
TCGTCAGGTTGGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCT
TGCCAAGGTGCGCTTGAAGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTT
CGCCCTGCGCTCGGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCC
TCCGCGGCGTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGACG
AGGGGCAGAGCAGGCTCTTGAAGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGA
TTCGGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGACACCCGACACGGTCTCGCACTCC
ACCAGCCAGGTGAGCTCGGGCGCGCCGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCCAT
GCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCGCTCGG
TGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAAGGGTCTTTTCTCCA
GGGGGGTCCCTCGGTCTTCCCTCGTAGAGGAAGTCCGACCACTCTGAGACGAAG
GCCCCGCTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTG
TGTCCTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCTTCT
CGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGT
CCTGACGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCTCACTCTCTT
CCGCATCGTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAATTCCTCTCGAAG
GCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTT
GATGTTACCTGTCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCTCCATCTGGTC
AGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGC
GTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCG
CGCGCTCCTTGGCCCGATGTTGAGCTGCACGTAAGCTCGCGCGGACGCGAGCG
CCTCCGGGAAGACGGTGGTGCCTCGTCCGGCACCAAGGCGACGCGCCAG

CCGCGGTTGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCA
GGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGC CGCGAGCAGAAGGGGGG
CAGGGGTGAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTAAAAAC
CCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAG
CGCCTGCTGCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGG
CGGGCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTGGGAGGCGTACATGCCGCAGATG
TCATAGACGTAGAGGGGTCCCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGC
GGCCGCCCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGGAGGGGGC
GAGGAGGTGGGGCCAGGTTGGTGGGGCGGGCGCTCCGCGCGGAAGAC
GATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGA
CGTTGAAGCTGGCGTCTGACAGGCCGACGGCGTGGCGCACGAAGGAGGCGTA
GGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCG
CAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTC
CACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATC
GGGAAACCGTCCGTTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGAC
GGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCCTGCCG
GCCTTGCAGGAGCGAGGTGTGGTCCAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTT
GAGGTAAGTGGTCTGAAAGTCGGAGTCGTGCGAGCCGCCCGCTCCAGAGC
GAGAAAGTCGGTGGCTTCTTGGAGCGGGGTTGGGCAGAGCGAAGGTGACAT
CGTTGAAGAGGATTTTGC CGCGCGGGGCATGAAGTTGC GGGTGTGCGGAAG
GGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTC
GTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCC
GGCCCTTACGGTGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGC
GAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTC
TGAGGAAGGACTTCAGAGGTGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCT
GAAGGTCTGAACTGGCGGCCACGGCCATTTTTCGGGGGTGTGACGTAGA
AGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTG
GCGCGCGGGCGGTGACCAGGCGCTCGTCCGCCCCGAATTTTCATGACCAGCATG
AAGGGCACGAGCTGCTTTCCGAAGGCCCCCATCAAGTGTAGGTCTCTACATC
GTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAC
TGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAA
GTCCCGTGC CGGGCCGAACACTCGTGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGT
ACTGGCAGCGCTGCACGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTGCGCCG
CGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATG
GCTGGTCTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGG
GTGTTACGGTGGAGCGACCACCACGCCGCGGAGCCGAGGTCCAGATATC
GGCGCGGGCGGTGCGAGTTTGTGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCC
ATGGTCTGGAGCTCCCGGGCGGCGGCGAGGTGACCGGGAGTTCTTGCAGGT
TCACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGAT
CTCTAGGGGGCTGTTGGTGGCGGCGTGTGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCC
CGGGGGGCGACGAGGTGCCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAG
CTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTC
CCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCCGCGTGGAGCGGGCAGGAGTT

GGTGCTGTGCCCGGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGCGGTTGATCTC
CTGGATCTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGA
AAGAGAGTTTCGACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCCTGGCGCAGG
ATCTCCTGCACGTCTCCCGAGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACG
TCGATCTCTTCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGCCGC
CAGGTGCTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCT
CGTTCCAGACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATG
ACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGGAAGACGGCGTAGTTGC
GCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTCTCGGCCACGAA
GAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTGTTGATGTCCCCAAGGCCT
CCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG
TTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGGCAG
GGTGTGCGGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTTCTCCTCCGCTAGCA
TCACCACCTCCTCCTTCTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCCCTC
TTCGGGGGGTGGCGGCGCGCGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGC
GGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGCGATCATCTCCCCGCGGC
GGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTCTCCCGGGGGCGCAGTTG
GAAGACGCCCGGACATCTGGTGCTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGA
GACGGCGTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGG
ACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCT
AACCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGCGGGGGGT
GGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGAC
TTGACACGGCGGATGGTCGACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCCGGCCTGCTG
GATGCGGAGGCGGTGCGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGG
TCCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCTTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTCCTCTT
CTGCTTCTTCCATGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCGCCGCGCCCCCTGCC
CCCATGCGCGTGACCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCCG
CGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTG
GAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGG
TGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATC
TCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGGGAGTCGAAGACGTAGTCGTTGCA
AGTCCGCACCAGGTAAGTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCGGGCGGCTGGCGG
TAGAGGGGCCAGCGCAGGTTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGC
ATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGC
GGTGGTGGAGGCGCGCGGGAAGTCGCGCACCCGGTTCCAGATGTTGCGCAGG
GGCAGAAAAGTGTCCATGGTAGGCGTGTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTC
GTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGT
GGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGATATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTCCGAGCC
CCGGTCCGGGCCGGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTG
TCGAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCTTTTGGCGTTTT
TCTGGCCGGGCGCCGGCGCCGCTAAGAGACTAAGCCGCGAAAAGCGAAAAGCA
GTAAGTGGCTCGCTCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGC
GGCGAACCCCGGTTCAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGACCCGCGGCTAAG

GTGTTGGATTGGCCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGCGGATTGACTCCG
GACACGGGGACGAGCCCTTTTATTTTTGCTTCCCCAGATGCATCCGGTGCTG
CGGCAGATGCGCCCCCGCCCCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGC
AGCAACAGCAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTCACCCACCTCGGCGGGCC
GGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGG
GCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACTACCTG
GACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCGAG
CGCCACCCGCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTC
GGCAGAACCTGTTCAGGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGG
ACAGGAGGTTACAGCGAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGC
GGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCC
CGCGCGCGCGCACGTGGCGGCCGCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGAC
GGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCT
GGTGGCGCGCGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAA
GCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTG
ATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACAT
CACCGAGCCCAGGGTTCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCA
TAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAA
CTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGC
CGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATG
GCGCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACC GCAACGAGC
GCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCGCGA
GCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAG
GGAGGCGGAGTCCTACTTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCCAGC
CGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGC
GAGGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCG
CGGGTGGTGTTCGGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTG
CGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGC
GACAGGTCATGGACCGCATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTC
CGGCAGCAGCCGCAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGC
CTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCT
GGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGC
GCTGCTGCAGCGCTGGCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTG
GACCGGCTGGTGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCG
GATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCAC
GCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGC
GCGCTGCGGCTGATGGTGAACGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGG
GCCCGGACTACTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTG
AGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCG
GCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCCAACTCGCGCCTGCTGCT
GCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTAC
CTGGGGCACCTGCTGACCCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGG
ACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGA

GGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGCGG
CAGAAGATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCG
CTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACTGATGCGCGACGGGGTACGCC
AGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCC
CGCACCGGCCTTACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCGGCC
GTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCC
GCCCCGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTC
CTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCCGCGGCCGAGGCGCTGG
CGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCG
CCGCCGCGGCAGCAGCGGCCTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCC
GCCGCGCGCCCCGGTCCCTGGGCGGCAGCCCCCTTCCGAGCCTGGTGGGGT
CTCTGCACAGCGAGCGCACCAACCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTA
CCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCC
TCCCCAACACGGGATAGAGGCCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACC
TATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGCGCC
AGCGCCACGACCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGG
ACGATAGCAGCGTGTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGACCT
GCGCCCCCGCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCAT
GATGCAAAAATTAATAAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTC
TTGTGTTCCCTTACAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTC
CCTCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTTCTCCCTT
TGCCTCGCAGCTGCTGGAGCCGCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCT
ACGGGGGGGAGAAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTGACAC
CACCCGGGTGTAACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACT
ACCAGAACGACCACAGCAATTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACA
GCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTG
GGCGGCGACCTGAAAACCATCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGT
TCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGCTCGCACACC
AAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAG
AGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTG
GAGCACTATCTGAAAGTGGGACGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCG
GGGTCAAGTTCGACACCAGGAACCTCCGCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGG
GCTGGTTATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCATCCCGACATCATCC
TGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTG
GGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGA
CCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCTACCAGGAT
AGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCCGCTCCG
CCGCCCGGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGG
CAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACAT
GAATGACAGTGCGGTGC GCGGAGACACCTTCGTACCCGGGGGAGGAAAAG
CAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCG
GCGGCGGCGGCTGGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCC
GCCAAGGAGCCGTGATTAAGCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTA

CAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCT
ACAACTACGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCAC
GCCGGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGTACTGGTCGCTGCCCGACATG
ATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTGAGCAACTTCCCGGT
GGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCCTCAAGAGCTTCTACAACGACCAGG
CCGTCTACTCCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATC
GCTTTCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCGCCCCACCATCACCACC
GTCAGTAAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAA
CAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCT
GCCCCACGTTTACAAGGCCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCCAGC
CGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCAGCAATAA
CTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGCGAGG
AAGCGTTCGAGCAGCACCCCGTGCCTGCGCGTGCCTGGGCACTTCCGCGCCCT
GGGAGCGCACAAACGCGCGCGCGGGGCGCACCACCGTGGACGACGCCA
TCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGT
GGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGCGGGGCGCGCGCGGTACGCCAAGCT
GAAGAGCCGCCGAAGCGCGTGGCCCGCGCCACCGCCGCCGACCCGGGGC
CGCCGCCAAACGCGCGCGCGCGCCCTGCTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGG
CCGCGCGCGCCCATGAGGGCCGCGCGCCGCTTGGCCGCCGGCATCACCGC
CGCCACCATGGCCCCGTACCCGAAGACGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGC
CGCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCGGGGCAACGTGTACTGGGTGCGC
GACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCTGCGCTTCCGCCCGCGCGGACTT
GAGATGATGTAAAAACAACACTGAGTCTCTGCTGTTGTGTATCCCAGCG
GCGCGCGCGCGCGCAGCGTCTATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTC
CAGGTGCTGCGCGCCGAGATCTATGGGCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATT
CGAAGCCCCGAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAGAAAGATGATGACGAT
GCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGCGCGCGGTG
CAGTGAAGGGCGCGCGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTG
GTCTTACGCCCCGGCGAGCGCTCCACCCGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA
GGTGTACGGCGACGAAGACTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAG
TTTGTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGC
TGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCACTGCTGAAGCCCGTGACCTGCA
GCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGC
GAGGGCGGGCACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGA
GGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGAC
ATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGCGCGGGCCCTCGCGTGCAGACCG
TGGACGTGGTCATCCCACCGGCAACTCCCCGCCCGCCGCCACCACTACCGCT
GCTTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGACCCGACGCCGAG
CCGCCCGCGCACCTCTCGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCG
GGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGTGCGGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGC
CAACGCGCTCCTGCCGAGTACGCCCTGCATCTTCATCGCGCCACCCCG
GCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCGGAAGAGCCAAGGGTTCACCCGCGCT
CCCCGCCGACGCGCGCGCCACCACCCGCCCGCGCGCGCGCAGACGCCAG

CCCCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGGACGGACACACCC
TGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAGCCTGTTGTG
GTTCTTGAGATATGGCCCTCACTTGCCGCCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATAC
CGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGAGGGTCTGGCCGGCCGGCGCCTGAGC
GGAGGCAGCCGCCCGCGCACCCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATG
CGCGGCCGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGGCGGATCGGGC
CCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAG
ACTTGCAAATGCAAATATGGAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCT
CACGCTCGCTTGGTCTGTACTATTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGT
CGCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATC
GGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCG
GCATTAAGTATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCAGGGCCTGGAACA
GCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAG
AAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCA
ACCAGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCGGGCCCGCGT
GGAGGAGGTGCCGCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGA
GAAGCGCCCGCGCCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTACGACGACCGAT
GAGCCGCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGC
CCATCGCGCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCACGCT
GGACTTGCCTCCGCCCGCGATGTGCCGAGCAGCAGAAGCGGCACAGCCG
GGCCCGCCCGGACCGCCTCCCGTTCTCCGCCGGTCTCTGCGCCGCGCGG
CCAGCGGCCCGCGGGGGGGTCCGCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGC
TGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTCCGTGAAAGCGCCCGCGATGCTA
CTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCA
GAGGAGTCTGAGTCGCCGCCGTTCCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCG
CCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCGAGTGGTGTACATGCACAT
CTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGTGGTGCAGTTCGCC
CGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGT
GGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGG
TTCATTCGGTGGACCGGAGGACACCGGCTACTCGTACAAGGCGCGTTTAC
CCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTCTGGACATGGCCTCCACTTTGACA
TCCGCGGGGTGCTGGACCGGGTCCCACTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCC
TACAACTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGA
GGAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACG
GTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGG
CTCCCCCTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACG
CTACAGCTACAGAACAACAACTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCCGAAC
CCCAAATCGGGGAGTCCAGTGGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGT
AGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCTATGCAAGAC
CCACAAATGCTAATGGAGGTGAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCAGGGACAG
CTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATCTTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACG
AGGCTAACAACTTCCAGCCAAATTTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGG
AGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGAAAAAGCGATGACAATTCAA

AAATCATGCTGGGTGAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCA
GAGACAACCTTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGC
TTGCAGGTGAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACA
CAGAACTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACT
TTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGA
AAATCATGGAAGTGAAGACGAGCTCCCAACTATTGTTCCCTCTGGGTGGCAT
AGGGGTAAGTACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGG
CCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGT
GGGAAACAATTTGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTT
CCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTC
CAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGT
GGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTCG
CTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCT
GCGTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCC
AGGCCCCAGAAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTGCGGGCTCCT
ACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCTCCAGAGCTCTC
TGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTGAGAGCATCTGC
CTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCCCAACACGGCCTCCACGCTCGAGGC
CATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCTTCAATGACTACCTCTCCGCGGC
CAACATGCTTACCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCATCTCCATCCC
CTCGCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGCTGGGCCTTACCCGCCTCAAGACC
AAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGG
CTCCATTCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGT
CTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTGAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGTCA
CCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACCT
GGCCAGTGAACATGACCAAGGACTGGTTCTGGTCCAGATGCTGGCCAAC
ACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGT
ACTCCTTCTCAGGAACCTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACC
AAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGG
CTTCGTGGGTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCC
AACTTCCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAA
AAGTTCCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCCTTCTCCAGCAACTTCATG
TCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGC
CCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCACCCTTC
TCTATGTTCTGTTGAAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGCACCGCG
GCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACC
ACCTAAAGAAGCAAGCCGAGTCATCGCCGCTGATGCCGTGCGGTTCCACC
GAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTT
GGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGCCT
GCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGTGCCTGGCTGGC
CTTCGCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCGGCTT
TTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGTGC
GTCGACGCGCATCGCCTCCTCGCCGACCGCTGCGTCAACCTCGAAAAGTCC

ACCAGACCGTGCAGGGGCCGACTCGGCCGCCTGCGGTCTTCTGCTGCAT
GTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCCA
CCATGAACCTTGCTGACGGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTC
GAGCCACCCCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCA
CTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCT
GCCACTTGAAGAGATGCAAGAAGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCA
ATAAATGGCATCTTTTTATTATACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACACC
ACCCGCCGTTGTGCCATCTGGCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGG
AGTCGCCGTGCCACGGGACGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCC
CCACTTGAACCTCGGGCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCTGCTCC
ACAGGCTGCGGGTCAGCACAGCGCTTCATCAGGTGCGGGCGCCGAGATCTT
GAAGTCGAGTTGGGGCCCGCCCTGCGCGCGGAGTTGCGGTACACCGGG
TTGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCACGCT
GCGGTGCGAGATCAGCTCGGCTCCAGGCTCCTCCGCTTGTCTCAGCGCGAAC
GGGTCATCTTGGGCACTTCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTGCCCGGTTTCG
AGTTGCAGTCGCAGCGCAGCGGGATCAGCAGGTGCCCGTGCCCGACTCGGC
GTTGGGTACAGCGCGCGCATGAAGGCCTGCATCTGGCGGAAGGCATCTGG
GCCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAATGCCGCAGGACTTGCCCGAGAAGTGGTT
TGCGGGGACGCTGGCGTCTGTCAGGCAGCAGCGCGCTCGGTGTTGGCGATC
TGACCCACGTTGCCCGCCACCGGTTCTTACGATCTTGGCCTTGACGATTGC
TCCTTACGCGCGCGCTGCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGT
TCCTTGTTCACCATGCTGCTGCCGTGCAGACACTTACGCTGCCCTCCGTCTCG
GTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGG
TCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCCTGCAAAAAGCGGCCCATCATGGTC
ACGAAGGTCTTGTGCTGCTGAAGGTGAGTGCAGCCCGCGGTGCTCCTCGTT
CAGCCAGGTCTTGACACGGCCGCCAGCGCTCCACCTGGTGGGCAGCATCT
TGAAGTTCACCTTACGCTCATTCTCCACGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGC
CCGCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACACCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTC
TTCACCATCACCGTGGCCCGCCCTCCGCGCGCTTTCGCTTTCGCCCCGCT
GTTCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCGCGCGCCGCGCCACTCGCAGCCCCGAC
CACGGGGTCTTCTTCTGCGAGCGCTGCACCTTGGCTTGGCGTTGCGCCCT
GCTTGATGCGCACGGGCGGTTGCTGAAGCCACCATACCAGCGCGGCCCTCT
TCTTGCTCGTCTCGCTGTCCAGAATGACCTCCGGGGAGGGGGGTTGGTCAT
CCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTTCTTCTGGGGGCGTTCCGCGACTCCG
CGGCTGCGGCCGCTGCCGAGGTGGAAGGCCGAGGGCTGGCGTGCGCGCA
CCAGCGCGTCTGCGAGCCGCTCCTCGTCTCCTCGGACTCGAGACGGAGGCG
GGCCCGCTTCTTGGGGGCGCGGGGCGGCGGAGGCGGCGGCGGCGGACG
GAGACGGGACGAGACATCGTCCAGGGTGGGTGACGGCGGGCCGCGCCG
GTCCGCGCTCGGGGTGGTCTCGCGCTGGTCTTCCCGACTGGCCATCTCC
CACTGCTCCTTCTCTATAGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTC
GAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCG
CCACCACCGCAATGCCCGCGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAG
TACCACCCTCCCAGCGACGCACCCCGCTCGAGAATGAAGTGTGATCGAGC

AGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGAGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAA
GGAGGAGGTCGCCGCCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACG
ACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCGGGCGGGGAACGGAAGCCATGATGC
TGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACC
GCCAGTGCGTCATCGTCTGCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCCAAGTGCCCT
GGACGTGGCGGAGGTCAGCCGCGCCTACGAGCGGCACCTCTTCGCGCCGCAC
GTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCA
ACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTT
TCCAAAAGTGAAGATCCCTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGAC
AAAACCCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCACATACTGATATCGCCTCTCTGGA
GGAAGTGCCTAAGATCTTCGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGGC
AACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTCTGGTGG
AGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCCTGGCCGTAAGCGCAGCATAGAGGT
CACCCACTTTGCCTACCCGGCGCTAACCTGCCCCAAGGTCATGAGTGTGG
TCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAA
CTTGCAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCCGCGGTGACGCGAGCAGAGCTG
GCGCGTGGCTGGAGACCCGCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAG
CTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTCAACGTGGAGTCTGAGTGTCTGCAGCGCTT
CTTCGCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGACCCTGCACTACACCT
TCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGC
AACCTGGTCTCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCGCTCGGGCAGAACGT
CCTGCACTCCACCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGC
GCCTACCTCTTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCA
GTCCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCC
TCAGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCGCGCTGGC
GGACATCATCTTTCCGAGCGCCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCG
ACTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAAGACTTTCATCCTGGAGCGCT
CGGGCATCCTGCCGGCCACTTGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCCATC
AAGTACAGGGAGTGCCCGCCGCGCTCTGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCT
GGCCAACCTACCTCGCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGG
GCCTGCTCAGTGGCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCAACCGCTCTTA
GTCTGAACCCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCT
GCAGGGTCCCTCGCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTC
CGGGGCTGTGGACTTCCGCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCAC
GCCACAGAGATCAGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCGCCCAAGGCGGAGCT
CACCGCTGCGTCATACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCA
ACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGTGAAAAGGGTGGGGGGTGTACCTGGAC
CCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCGCCGCGCCCGCCAGCAGC
GGACCTTGTCCAGGATGGCACCCAGAAAAGAGCAGCAGCCGCGCCGCGC
CGCCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCA
GGCAGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAG
GAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACG
CAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCTCGCCGGGGCCCCCTGAAATCCTCC

TCTACCCCTTCTTCGGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTG
CTTACTCTGTTGATTTTTTCCCTTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCG
CCGCTGCTGCGCACACATCTATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGTC
GCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCC
TGGCGGCTGCAGCGCCGCCAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGTTGC
AATGTAACCTTCAAGCCGAGGGTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTT
ACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACAAAAACAAAACCTGGCCAGTTTGGC
GTCTATAGTGTGTTTACGCCCGGAGACCCCTCTAACTACTCTGTACCCGTCTTC
CAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCG
ATGCGGTCTGTACATGTCAAACAGTACAACCTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGG
CGTGTGTGGAATACTGGGTCTTACTGCTGTATGGCTTTCGCAATCACTACGC
TCGCTCTAATCTGCACGGTCTATACATAAAAATTCAGGCAGAGGCGAATCTTTAT
CGATGAAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACACCGGCTTTCTATCTGCAGAATGA
ATGCAATCACCTCCCTACTAATCACCACCACCCTCCTTGCATTGCCATGGGT
TGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGGTCCAATGTCACCATGGTGGGCCCCGCC
GGCAATCCACCCTCATGTGGAAAAATTTGTCCGCAATCAATGGGTTCAATTTCT
GCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCCAGAGCCATCTGCGATGGGCAAAATCTAA
CTGTGATCAATGTGCAATGATGGATGCTGGGTACTATTACGGGCAGCGGGGA
GAAATCATTAACTACTGGCGACCCCAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAG
GCACCTCCCACTACCACCCCACTACCACCTCTCCACCACCACCACCCTACT
ACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT
AAAGCACCATGATTAGCACAAAGCCCCCTCGTCTACTCCACGCCGGCGGG
CCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAGCTTTGCTTCTGCCAATGCACTAAC
GCCAGCGCTCATGAACTGTTGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTC
CGTTGCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTG
ATTCATAAATTGACTCTTCTTTTCCACTCCCGAATACCCTCCCGATTCTACT
TTCCACATCACGGGTACCAAAGACCCTAACCTCTCTTTCTACCTGATGCTGCTG
CTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGTGTATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGC
CTGATCTGCCGAGAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCCTGATGCC
CTTCCCCTACCCCCGGATTTTGCAGATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACA
CTAACCGCTTACTAGCCTGCGCTCTAACCTTGTGCTTGGGACTCGAGATTC
CACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGAT
ACCCAGTGGTCTGGAGTGGCTCAGGTAGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCC
ACTTCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACC
CTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTT
GGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTGCCAGCCCAGAAC
CACTACCCAAGCTTCTCCACCACCACCACCACCACCACCATCACCAGCAGCAG
CAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCA
GCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCCGAAACCCTCAGA
TCCACCGCCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTACACACCTCCAGCGATCAG
ATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAGCCCCACT
CCAAAACCAGTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGG
GGCTGGGAATGTGGTGGTTCGCCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTCTG

CTCTGGCTCATCTGCTGCCTCCACCGCAGGCGAGCCAGACCCCCATCTATAG
ACCCATCATTGTCCTGAACCCCGATAATGATGGGATCCATAGATTGGATGGCCT
GAAAAACCTACTTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCTCGCATTTT
CTTGACATGTTCCCTTCTCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCCGCTGT
GTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTTACGG
ATTGGTCACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATC
CAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCGCATACTTCAGACACCACCCGCGAG
TACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGA
CTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCCTCACCTCCTGCCAGT
ACACCACAAAATCTCCGCGCAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTCACCCAACTGT
GGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGT
ATGGGGTTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTA
CCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTT
TCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTCGTTAATCA
ACGCCCCCCATCCCTACGCCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGG
AGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGT
CTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGC
TCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAA
AGCAGGCCAAAAGTCACTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTAC
AAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGTCTCATGGTGGGTGAGAATCCCAT
CACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCTGTC
GGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGAT
TTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAAAGAACTCACTTAA
AATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTGAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCT
CCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACCTCCTCCACACCCTGA
AGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGT
GCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCT
ATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCCTCCCTTCGTGT
CTCCCGATGGATTCCAAGAAAAGTCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCC
GAGCCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCT
CTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACCACCGCTAGCC
CTCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAA
CTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCGCTCCCTGGCGGT
GGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATG
CAAAACTCACCTGGCCACCAAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACCTG
GCCTTGCAAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGT
CAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCA
AGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAGTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCT
GCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTAC
GATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCACTATGACAC
ATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATG
GTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCT
TAGGCTTGACAGGGACCCCTGTTTGTTAACTCTGCCACAACCTGGATGTTAA

CTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTCACATCTGGAAATACCAAAAAGCTAGAAGTT
AATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATG
CGGGTGATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTA AAAACTA
AACTTGGATTAGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGG
GAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAAATG
ATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCTAACTGTAGAATCT
ATTCAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTGTTTACTAAATGCGGCAGTCAGGT
GTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCATCAGTGG
CACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTA
AGCAATTCTTCCCTTGACCCTCAACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAG
AGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATACC
CAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAA
TGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACATAATGA
AACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACGGAA
TGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTCACTTCTCCTAC
ATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTT
TTATTTTCAAGCACAACAAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGA
CAGAGTACTTAAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCATTCTAGCTTATAACTAGT
GGAGAAGTACTCGCCTACATGGGGTAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGG
GCGGTGGTGCTGCAGCAGCGCGGAATAAACTGCTGCCGCCGCCGCTCCGTC
CTGCAGGAATAACAATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTCGCACCGCCCG
CAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTA
AATCAGCACAGTAACTGCAGCACAGCACCAATATTGTTCAAAATCCCACAGT
GCAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCGGGGACCACAGAACCCACGTGGCCA
TCATAACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGCA
ATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCATATA
ACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAAACCAGCTGGCCAAAA
CCTGCCCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAATGACAGTGG
AGAGCCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATCAATGTTG
GCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCTCAGGATTACAGCTCCTCCCGC
GTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCCACA
TCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGTCTCAA
AGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTG
TTGGTCTAGTGTATGCCAAATGGAACGCCGGACGTAGTCATATTTCTGAAG
TCTTAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCCA
AGTGCCGAGAGATATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAACCGGGCAAAGTCCA
AAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCGAAACGAAAGCCAAA
AAACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTTCCACGCTACGTCAC
TTGCCCGAGTCAAACAACTACATATCCGAACTTCCAAGTCGCCACGCCAAA
ACACCGCTACACTCCCGCCCGCCGGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGC
CCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGC
ATAAGGTATATTATTGATGATGGTTAAACGGATCCAATTCTTGAAGACGAAAGG

GCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAG
 ACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTT
 TTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCT
 TCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTT
 ATTCCCTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCTGTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGG
 TGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAAC
 TGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTC
 CAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCCTGTTGA
 CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGG
 TTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAG
 AATTATGCAGTGTCTGCCATAACCATGAGTGATAAACACTGCGGCCAACTTACTTCT
 GACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGG
 ATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAA
 ACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAAA
 CTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCAGCAACAATTAATAGACTGGA
 TGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGC
 TGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAAGCCCTCCCCTATCGTATTATACAGC
 GCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCCTATCGTATTATACAGCAGC
 GGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTG
 CCTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTA
 GATTGATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAAT
 CCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA
 AGGACTCTTCTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGGCAACAAAA
 AAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAAGAGCTACCAACTCTT
 TTTCCGAAGGTAACCTGGTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTA
 GTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATAC
 CTCGCTCTGTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGT
 CTTACCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGG
 CTGAACGGGGGGTTCTGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCC
 AACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAAGCGCCACGCTTCCCAGGGG
 AGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCA
 CGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTCCGGGTTT
 CGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAG
 CCTATGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGCT
 GCCTTGAAGCTGTCCCTGATGGTCGTCTACCTGCCTGGACAGCATGGCCT
 GCAACGCGGGCATCCCGATGCCGCCGGAAGCGAGAAGAATCATAATGGGGAA
 GGCCATCCAGCCTCGCGTCGAGATCCGAATTCGTTTAAAC

SEQ ID NO: 8 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая остов конструкции
 ChAd155#1390

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG
 CGGCGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGC

GGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTT
GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAGTACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCCCCG
GGAAGTGACATTTTTCCCGCGTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGT
AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGAAAACGAAACGGGAAGTGAAT
CTGATTAATTTTGCCTTAGTCATACCGCGTAATATTTGCTAGGGCCGAGGGACT
TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTTGAGGTGAATTTCCGCG
TTCCGGGTCAAAGCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCATTGCATACGTTGT
ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGT
TGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCA
TAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGG
CTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT
AGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTACGGTA
AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT
TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG
GTGATGCGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTTGACTCACG
GGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTTTTTTGGACCA
AAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATGACGCAAT
GGGCGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA
GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGA
ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC
ACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT
TCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCTC
GAGGTGACGGTATCGATAAGCTTACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCCCAAG
GGCTGCTAAAGGAAGCGGAACACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGTG
ACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGAAAAACGCAAGCG
CAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGG
GCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCAGGATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGG
TAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTTGCCGCAAGGAT
CTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTAACAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTA
ACCAGCTGGTACGCAAACCACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCT
GCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTGGCGTATGTACTCGTGTATATACTACC
ACTCCTAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGCCGTGTTCCGTCTGACT
AACGGTTTTCGAAGTGACTTCCCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCAGGAG
CACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTCGTGTTAAAGACCTCCCGGGTGTTCG
TTACCACACCGTACGTGGTGCCTTACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCA
GGCTCGTTCGAAGTATGGCGTGAAGCGTCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATC
AAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCATGCTTGAACAAGATGGATTGCACGCA
GGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCCGGCTATGACTGGGCACAACA
GACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGGCGC
CCGGTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCTGAATGAACTGCAGGAC
GAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTTCTTGCGCAGCTG
TGCTCGACGTTGTACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGT

CCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATC
ATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCAT
CGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTA CTGGATGGAAGCCG
GTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCC
GAATGTTCCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCGACGCGGAGGATCTCGTCGT
GACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTC
TGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCCTATCAGGACATAG
CGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGC
TTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTGCGAGCGCATCGCCTTCTAT
CGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGAC
CAAGCGACGCCAACCTGCCATCACGAGATTTGATTCCACCGCCGCTTCTAT
GAAAGGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCA
GCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCACCCCGGGCTCGATCCCCTCG
GGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGGCCGCGATCTGCTGTGCCCTTCTAGTT
GCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTG
CCACTCCCAGTGTCTTTCTAATAAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAG
TAGTGTCTATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAG
GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGA
TCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAAT
ATATAAGTTGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAG
CCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAG
CATCGTGAGCCCTATTTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTC
AGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGCTCTGCCCGCAAATTC
GCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCG
CCGCCGCCGCCACCGCAGCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTT
TGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCG
CCGTTCCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACT
CGGGAAGTGGGTGACCTTTCTCAGCAGGTGATGGCCCTGCGCCAGCAGTCTC
CTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAGATAAATA
AAACCAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATT
TCATAATTTCCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGCTTGAGG
GTGCGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA
CATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCAT
GCTCCGGGGTGGTGTGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGG
TGCCTAAAATGTCTTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGT
GTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTCGGGGAGAGATGAT
GTGCATCTTGGACTGTATTTTAGATTGGCGATGTTCCGCCAGATCCCTTCTG
GGATTCATGTTGTGACAGGACCACTAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTTGGGGAAT
TTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGAAGAAGTGGAGACGCCCTTTGTG
GCCTCCAGATTTTCCATGCATTCGTCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGG
AGGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTCTGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCA
GGGTGAGGTGCTCATAGGCCATTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCCGAC
TGGGGGATGATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTG

CATTTCCAGGCCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGA
TGAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAACGGGATGAGAGCAGGTTT
CTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACC
GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGAGGAGGG
GGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCC
GCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAGTT
TTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCA
GCAGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCC
AGCATATCTCCTCGTTTCGCGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAG
CGGTGGTCTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCC
TCGTCAGGGTGGTCTGGGTCACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCT
TGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTT
CGCCCTGCGCTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTACATAGTCCAGCCCC
TCCGCGGCGTGTCCCTTGCGCGCAGCTTGCCCTTGAGGTTGGCGCCGACG
AGGGGCAGAGCAGGCTCTTGAGCGGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGA
TTCGGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGACAGACCCGACACGGTCTCGCACTCC
ACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCAT
GCTTTTTGATGCGTTTCTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGG
TGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCAGCTTGAGGGGTCTTTTCTCA
GGGGGGTCCCTCGGTCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTGAGACGAAG
GCCCGCTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTGCT
TGTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGAAGACACATGTCGCCTTCT
CGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGTT
CCTGACGGGGGGGTATAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCTCACTCTT
CCGCATCGTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAATTCCTCTCGAAG
GCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCAAAAACGAGGAGGATTT
GATGTTACCTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTC
AGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGC
GTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCG
CGCGCTCCTTGCCCGCATGTTGAGCTGCACGTA CTGCGCGCGACGCGAGCG
CCACTCGGGGAAGACGGTGGTGCCTCGTCCGGCACAGGCGCACGCGCCAG
CCGCGGTTGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCA
GGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGCAGCAGCAGAAGGGGG
CAGGGGGTCCAGCTGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTGA AAAAC
CCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTCAACCTTGATGTCCAG
CGCCTGCTGCCAGTCCGGGGCGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGG
CGGGCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTGGGAGGCGTACATGCCGAGATG
TCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGC
GGCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGGAGGGGGC
GAGGAGGTCGGGGCCAGGTTGGTGC GGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGAC
GATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGA
CGTTGAAGCTGGCGTCTGCAGGCCAGCGCTCGCGCACGAAGGAGGCGTA
GGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCG

CAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTTC
CACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATC
GGGAAACCGTCCGGTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGAC
GGCCTGGTAGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCGAGCGG
GCCTTGCAGGAGCGAGGTGTGGGTCAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTT
GAGGTAAGTGGTCTTGAAGTCGGAGTCGTTCGAGCCGCCCGCTCCCAGAGC
GAGAAGTCGGTGCCTTCTTGGAGCGGGGGTGGGCAGAGCGAAGGTGACAT
CGTTGAAGAGGATTTGCCCGCGGGGCATGAAGTTCGGGTGATGCGGAAG
GGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGGCAGCAGCATCTC
GTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCAGGAAGCGGGGCC
GGCCCTTACGGTGGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGC
GAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTC
TGAGGAAGGACTTCAGAGGTCGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCCGTCTCT
GAAGGTCTGAACTGGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGTGTGACAGTAGA
AGGTGAGGGGGTCTTCTGCTGCCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGTC
GCGCGCGGCGGTGACCAGGCGCTCGTTCGCCCGAATTTTCATGACCAGCATG
AAGGGCACGAGCTGCTTCCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATC
GTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAC
TGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAA
GTCCCGTGCAGGGGCCGAACACTCGTGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGT
ACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCCG
CGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATG
GCTGGTTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGG
GTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCCGCGAGGTCCAGATATC
GGCGCGGGCGGTGCGGAGTTTGTGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCC
ATGGTCTGGAGCTCCCGCGGGCGGGCAGGTCAGCCGGGAGTTCTTGCAGGT
TCACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGAT
CTCTAGGGGCGTGTGGTGGCGGCGTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCC
CGGGGGCGACGACGGTGCCCCGCGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAG
CTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTC
CCGCGGGCAGGGGCGGACGCGGCACGTCGGCGTGGAGCGCGGGCAGGAGTT
GGTGTGTGCCCGGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGGCGGTTGATCTC
CTGGATCTGGCGCTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGA
AAGAGATTCGACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGGCCCTGGCGCAGG
ATCTCTGCACGTCTCCGAGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACGTC
TCGATCTTCTCTCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGGTTCCACGGTGGCCGC
CAGGTGCTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCT
CGTTCCAGACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATG
ACCACCTGCGGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGGAAGACGGCGTAGTTGC
GCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAA
GAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTGTTGATGTCCCCAAGGCCCT
CCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG
TTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGAC

GGTGTGCGGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTTCTCCTCCGCTAGCA
TCACCACCTCCTCCTTCTCCTCCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCCTC
TTCGGGGGGTGGCGGCGGCGGGTGGGGGAGGGGGCGCTTGCGCCGGC
GGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGGATCATCTCCCCGCGGC
GGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGGCGGCTTCTCCCGGGGGCGCAGTTG
GAAGACGCCCGCGACATCTGGTGCTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGA
GACGGCGCTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCCGCGAGGG
ACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTTCGAGGAAGGCGTCT
AACCAAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGCGGGCGGCGGGGGGT
GGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGAC
TTGACACGGCGGATGGTGCACAGGAGCACCATGCTCTGGGTCCGGCCTGCTG
GATGCGGAGGCGGTGCGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGCGCAGG
TCCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCTTTCCACCGGCACCTTCTCCTTCTCCTT
CTGCTTCTCCATGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCGCCCGCCCGCCCTC
CCCATGCGCGTGACCCCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCCGG
CGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTG
GAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGG
TGCAGTTGGCCATGACGGACAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATC
TCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGGGAGTCAAGACGTAGTCGTTGCA
AGTCCGCACAGGTACTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGG
TAGAGGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGC
ATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGC
GGTGGTGGAGGCGCGGGGAAGTCCGCGACCCGGTTCCAGATGTTGCGCAGG
GGCAGAAAGTCTCCATGGTAGGCGTCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTC
GTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTTCTCCGT
GGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGTTTCGAGCC
CCGGGTCCGGGCCGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTG
TCGAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTT
TCTGGCCGGGCGCCGGCGCCCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCA
GTAAGTGGCTCGCTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGC
GGCGAACCCCGGTTCAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGACCCGCGGCTAAG
GTGTTGGATTGGCCTCCCGCTCGTATAAAGACCCCGCTTGGCGATTGACTCCG
GACACGGGGACGAGCCCCTTTATTTTTGCTTTCCCAGATGCATCCGGTGTG
CGGCAGATGCGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGC
AGCAACAGCAGCGGGAGTATGAGGGCCCCCTCACCCACCTCGGCGGGCC
GGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGGCGGCGGGGGG
GCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACTACCTG
GACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCCGAG
CGCCACCCCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTC
GGCAGAACCTGTTACGGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCGAGGAGATGCGGG
ACAGGAGGTTACGCGAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGGAGC
GGTGTCTGCGCAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCC
CGCGCGCGCACGTGGCGGCCGCCGACCTGGTACGGCGTACGACGAGAC

GGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCT
GGTGGCGCGGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAA
GCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTG
ATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTACGGACGCGCTGCTGAACAT
CACCGAGCCGAGGGTCCGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCA
TAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAA
CTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGC
CGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATG
GCGCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGC
GCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCGCGA
GCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGGCAGAG
GGAGGCGGAGTCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGC
CGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGC
GAGGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCG
CGGGTGGTGTTCGGGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTG
CGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACCTCCTCAGACGACTGGC
GACAGGTGATGGACCGCATCATGTCGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTC
CGGCAGCAGCCGAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGC
CTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCT
GGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGC
GCTGCTGCAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTG
GACCGGCTGGTGGGGACGTGCCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCG
GATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCCTGAGCAG
GCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGC
GCGCTGCGGCTGATGGTACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGATACAGTCCG
GCCCGACTACTTCTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTG
AGCCAGGTTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCG
GCGACCGGGGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCAACTCGCGCCTGCTGCT
GCTGCTGATCGCGCCGTTACCGACAGCGGCAGCGTGTCCGGGACACCTAC
CTGGGGACCTGCTGACCCTGTACCGCAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGG
ACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGA
GGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGGCG
CAGAAGATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCG
CTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCC
AGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCG
CGCACCGGCTTACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCGCC
GTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCC
GCCCGGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTC
CTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCGCGGCGCGCAGGCGCTGG
CGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCG
CCGCCGCGGACGAGCGGCGTGGCTTCTGTCGAGCTGGGGGCGGCAGCC
GCCGCGCGCCCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCTTTCCGAGCCTGGTGGGGT
CTCTGCACAGCGAGCGCACACCACCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTA

CCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCT
TCCCCAACACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACC
TATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGGCC
AGCGCCACGACCGGCAGCGGGGGTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGG
ACGATAGCAGCGTCTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGCACCT
GCGCCCCCGCCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCAT
GATGCAAAAATTAATAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTC
TTGTGTTCCCTCAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTC
CCTCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGGCGCCCTTCTCCCTT
TGCGTGCAGCTGCTGGAGCCGCGTACGTGCTCCGCGCTACCTGCGGCCCT
ACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTGACAC
CACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAAT
ACCAGAACGACCACAGCAATTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACA
GCCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTG
GGGCGGCGACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAT
TCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTATGGTGTGCGGCTGCGACACC
AAGGAAGACCGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGTGGAGTTGAGCTGCCAG
AGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTG
GAGCACTATCTGAAAGTGGGCGAGGAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCG
GGGTCAAGTTCGACACCAGGAATTCGCGCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGG
GCTGGTTATGCCCGGGGTGACACCAACGAGGCCCTTCCATCCCGACATCATCC
TGCTGCCCGGCTGCGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTG
GGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGA
CCTGGAGGGGGCAACATCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGAT
AGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCGCCTCCG
CCGCCCGGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGG
CAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACAT
GAATGACAGTGCAGTGCAGGAGACACCTTCGTACCCGGGGGAGGAAAAG
CAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCG
GCGGCGGCGGCGTTGGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCC
GCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTA
CAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCT
ACAACTACGGCGACCCGTCGACGGGGTGCCTCCTGGACCTGCTGTGCAC
GCCGGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGACTGGTCGCTGCCCGACATG
ATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCGGT
GGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCCTCAAGAGCTTCTACAACGACCAGG
CGGTCTACTCCCAGCTCATCCGCCAGTTACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATC
GCTTTCCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCGCCCCACCATCACCACC
GTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAA
CAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTACTGACGCCAGACGCCGCACCT
GCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCCAGC
CGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAA
CTCCGGCTGGGACTGCTGCGCGGCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGCGAGG

AAGCGTTCCGAGCAGCACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCT
GGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCGGGGCGCACACCCTGGACGACGCCA
TCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGT
GGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGCGGGGCGCGCGGGGTACGCCAAGCT
GAAGAGCCCGCGGAAGCGCGTGGCCCGCCGCCACCGCCCGACCCGGGGC
CGCCGCCAAACGCGCCGCCGCGGCCCTGCTTCGCCGGGCAAGCGCACGGG
CCGCCGCGCCGCATGAGGGCCGCGCCGCTTGCCGCGCGGCATACCCGC
CGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCCGCCGCCGCCCGC
CGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGCAACGTGTACTGGGTGCGC
GACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCCGTGCGCTTCCGCCCCCCGCGGACTT
GAGATGATGTAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCCAGCG
GCGGCGCGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTC
CAGGTGCTGCGCCGGAGATCTATGGGCCCGCAAGAAGGAAGAGCAGGAT
CGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATGATGACGAT
GCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTG
CAGTGAAGGGCCGGCGCGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTG
GTCTTCACGCCCGGCGAGCGCTCCACCCGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA
GGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAG
TTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAAGGAGACCTGCTGGCGC
TGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCACTGTAAGCCCGTGACCCTGCA
GCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCCAAGCGGGGTCTGAAGCGC
GAGGGCGGGACCTGGCGCCACCGTGCAGTCTATGGTGCCTCAAGCGCGCAGA
GGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGAC
ATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCCTCGGCGTGACAGCCG
TGGACGTGGTTCATCCCCACCGGCAACTCCCCGCGCGCCGACCACTACCGCT
GCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGAGCCGCGAGCCGCGAG
CCGCCCGCGGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCG
GGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGCTGCGGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGC
CAACGCGCTCCTGCCCGAGTACGCCTTGCATCCTTCCATCGCGCCCCACCCCG
GCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCGCGAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCCGT
CCCCGCGGACGCGCCCGCCACCACCCGCGCCCGCCGCGCGCAGACGCCAG
CCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGCGACGGACACACCC
TGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTG
GTTCTTGACAGATATGGCCCTCACTTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATAC
CGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGAGGGGTCTGGCCGGCCGCGGCCTGAGC
GGAGGCAGCCGCGCGCGCACCGGCGGGCAGCGGCCACCAGCCGACGCATG
CGCGGGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCTGATCGCCGCGGGGATCGGGC
CCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAG
ACTTGCAAATGCAAAATGGAACCAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCT
CACGCTCGCTTGGTCTGTGACTATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGT
CGTGGCCCCGCGTACGGCTCGCGCCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATC
GGCACAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAAGTTGGGCTCTCTGTGGAGCG
GCATTAAGTATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACA

GCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAG
AAGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCA
ACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCGGCCCGGT
GGAGGAGGTGCCGCCGGCGTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGA
GAAGCGCCCGCGGCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGCAGACCGAT
GAGCCGCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGC
CCATCGCGCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCAGCT
GGACTTGCCTCCGCCCGCGATGTGCCGCAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCG
GGCCCGCCCGCGACCGCCTCCCGTTCTCCGCCGGTCTCTGCGCCGCGCG
CCAGCGGCCCGCGGGGGGGTGCAGGACGGCAACTGGCAGAGCACGC
TGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTGGTGGTCCGTGAAGCGCCCGCGATGCTA
CTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCA
GAGGAGCTGCTGAGTCGCCCGCGTTCCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCG
CCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCGCAGTGGTCTGATGCACAT
CTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCGGGTGGTGCAGTTCCGC
CGCGCCACCAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGT
GGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGG
TTCATTCCTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTAC
CCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACA
TCCGCGGGGTGCTGGACCGGGTCCCCTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCC
TACAACTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGA
GGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACG
GTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGG
CTCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACG
CTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCGAAC
CCCAATCGGGGAGTCCAGTGGAAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGT
AGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGAC
CCACAAATGCTAATGGAGGTGAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCAGGGACAG
CTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATCTTTTCACTTCTGAAAACGCCCGTAACG
AGGCTAACCAACATTCAGCCCAAATTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGG
AGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAA
AAATCATGCTGGGTGAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCA
GAGACAACCTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGC
TTGCAGGTGAGGCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGAAGACAGAAACA
CAGAACTGTCTACCAGCTCTTGCTTATTCCATGGGTGACAGAACAGATACT
TTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGA
AAATCATGAACTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCAT
AGGGTAACTGACACTTACCAGGCTGTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGG
CCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGT
GGGAAACAATTTGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTT
CCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTC
CAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGT
GGTGGCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGGCTGGTGC

CTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCT
GCGTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCC
AGGTGCCCCAGAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCT
ACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCTCCAGAGCTCTC
TGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTTCGAGAGCATCTGC
CTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGC
CATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAATGACTACCTCTCCGCCG
CAACATGCTCTACCCATAACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCC
CTCGCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGCTGGGCCTTACCCGCCTCAAGACC
AAGGAGACCCCTCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGG
CTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGT
CTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTACGTCGACGGGGCAACGACCGTCTGCTCA
CCCCAACGAGTTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAAGT
GGCCCAGTGC AACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACT
ACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGT
ACTCCTTCTCAGGAACTTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACC
AAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGG
CTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCC
AATTCCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAA
AAGTTCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCCTTCTCCAGCAACTTCATG
TCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGTCTACGCCAACTCCGC
CCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGGCCACCTTC
TCTATGTTCTGTTCAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGACCGCG
GCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACC
ACCTAAAGAAGCAAGCCGAGTCATCGCCGCTGCATGCCGTCGGGTTCCACC
GAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTT
GGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGCCT
GCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGTGCCTGGCTGGC
CTTCGCCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCCCTTTTGACCCCTTCGGCTT
TTCGGACCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGTGC
ACCCAGACCGTGCAGGGGCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTTCTGCTGCAT
GTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCCA
CCATGAACTTGTGACGGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTC
GAGCCACCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCA
CTCGCCTTACTTCGCGCCGACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCT
GCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCA
ATAAATGGCATCTTTTTATTTATAAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACCACC
ACCCGCCGTTGTGCGCATCTGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCGGG
AGTCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCC
CCACTTGAACTCGGGCACCACCAGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTTCGCTCC
ACAGGCTGCGGGTCAGCACCAGCGGTTTCATCAGGTGCGGGCCGAGATCTT
GAAGTCGAGTTGGGGCCGCCCTGCGCGCGGAGTTGCGGTACACCGGG

TTGCAGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGGTGCTTCACGCTGGCCAGCACGCT
GCGGTGCGGAGATCAGCTCGGCGTCCAGGTCTCCGCGTTGCTCAGCGCGAAC
GGGGTCATCTTGGGCACTTGCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTGCCCCGTTTCG
AGTTGCAGTCGCAGCGCAGCGGGATCAGCAGGTGCCCGTGCCCGACTCGGC
GTTGGGGTACAGCGCGCATGAAGGCCTGCATCTGGCGAAGGCCATCTGG
GCCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAACATGCCGCAGGACTTGCCCGAGAAGTGGTT
TGCGGGCAGCTGGCGTCTGCAGGCAGCAGCGCGCTCGGTGTTGGCGATC
TGCACCACGTTGCGCCCCACCGTTCTTACGATCTTGGCCTTGACGATTGC
TCCTTACAGCGCGCTGCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGT
TCCTTGTTACCATGCTGCTGCCGTGCAGACACTTACGCTCGCCCTCCGTCTCG
GTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGG
TCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCCTGCAAAAAGCGGCCATCATGGTC
ACGAAGGTCTTGTGCTGCTGAAGGTCAGCTGCAGCCCGCGGTGCTCCTCGTT
CAGCCAGGTCTTGCACACGGCCGCCAGCGCCTCCACCTGGTCGGGCAGCATCT
TGAAGTTACCTTACGCTCATTCTCCAGTGGTACTTGTCCATCAGCGTCCGCG
CCGCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACACCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTC
TTCACCATCACCGTGGCCGCCGCTCCGCGCGCTTTCGCTTTCGCCCCGCT
GTTCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCGCCGCCGCCCCACTCGCAGCCCCCGCAC
CACGGGGTCTGTTCTTCTGCAGGCGTGCACCTTGCCTTGCCTTGCGCCCT
GCTTGATGCGCACGGGGGGTGTGAAGCCCACCATCACAGCGCGGCCCTCT
TCTTGCTCGTCTCGCTGTCCAGAATGACCTCCGGGGAGGGGGGTTGGTCAT
CCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTCTTCTTGGGGCGTTCCGCCAGCTCCG
CGGTGCGGCCGCTGCCGAGGTGCAAGGCCGAGGGCTGGGCGTGCGCGCA
CCAGCGCGTCTGCGAGCCGTCTCCTCCTCCTCGGACTCGAGACGGAGGCG
GGCCCCGTTCTTCCGGGGCGCGCGGGCGCGGAGGCGGGCGGGCGGCGACG
GAGACGGGGACGAGACATCGTCCAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCGC
GTCCGCGCTCGGGGTGTTCTCGCGCTGGTCTTCCCGACTGGCCATCTCC
CACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTC
GAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCG
CCACCACCGCCAATGCCGCCGCGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAG
TACCACCCTCCCCAGCGACGCACCCCCGCTCGAGAATGAAGTGCTGATCGAGC
AGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGAGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAA
GGAGGAGGTGCGCGCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACG
ACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCGGGCGGGGGAACGGAAGCCATGATGC
TGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACC
GCCAGTGGCTCATCGTCTGCGACGCGTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCT
GGACGTGGCGGAGGTACGCCGCGCCTACGAGCGGCACCTTTCGCGCCGAC
GTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCA
ACTTCTACCCGGTCTTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTTT
TCCAAAAGTGAAGATCCCCCTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGAC
AAAACCCTGACCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATATCGCCTCTCTGGA
GGAAGTGCCCAAGATCTTCGAGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGGC
AACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGTGGTGG

AGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCTGGCCGTAACAAGCGCAGCATAGAGGT
CACCCACTTTGCCTACCCGGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTCATGAGTGTGG
TCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAA
CTTGCAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCCGCGGTGAGCGACGAGCAGCTG
GCGCGCTGGCTGGAGACCCGCGACCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAG
CTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTCACCGTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTT
CTTCGCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGACCCTGCACTACACCT
TCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGC
AACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCCTCGGGCAGAACGT
CCTGCACTCCACCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGC
GCCTACCTCTTCTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCA
GTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCC
TCAGGGACTCTGGACGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCGCGCTGGC
GGACATCATCTTCCCGAGCGCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCTGCCCG
ACTTGACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTTCATCCTGGAGCGT
CGGGCATCTGCGGGCCACTTGTGCGCGCTGCCAGCGACTTCTGCCCATC
AAGTACAGGGAGTGGCCGCGCGCTCTGGGGCCACTGTACCTCTTCCAGCT
GGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGG
GCCTGCTCGAGTGCCACTGCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCCTCTCTA
GTCTGCAACCCGCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCT
GCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTC
CGGGGCTGTGGACTTCCGCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCAC
GCCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCCGCCCAAGGCGGAGCT
CACCGCTCGCTCATACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCA
ACAAAGCCCGCGGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGTCGGGGGGTGTACCTGGAC
CCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCGCCGCGCCCGCCAGCAGC
GGGACCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCGCCGCG
CGCCGCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGACTGGGACAGTCA
GGCAGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAG
GAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACG
CAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTCC
GAACCCAGCACCAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCCACCCG
CCCGCAGACCCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTCGGTAAGTC
CAAGTGCCCGCCGCGCCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTAC
CGCTCGTGGCGCGGGCACAAGAAGCCATAGTGCCTGCTTGCAAGACTGCG
GGGGCAACATCTCTTTCGCCCGCGCTTCTGCTATTCCACCACGGGGTCCGC
TTTCCCGCAATGTCTCTGATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCTACTGCAGC
GGCGACCCAGAGGGCGGCGAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAG
ATATCCTCCGCGGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCGAG
CAGCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTC
GACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCCTTTGTATGCCATCTTCCAACA
GAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCC
TCACCCGAGCTGTCTGTATCAGAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTG

GAGGACGCGGAGGCACTCTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTA
GCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAAATACTCGTCATCGCCGGCCG
CCGCCAGCCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTTCCACGCCATACATGT
GGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGGGAGCGGCCCAGGACTACTC
CACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACG
GGATCCGCGCCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCC
ACGCCCCGCCATAATCTCAACCCCCGAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTGTACCA
GGAAACCCCCCTCCGCCACCACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCCAGGCCGAAG
TCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGGCGGCTTTCGTACGGGGC
CGCGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCC
AGTCAACGACGAGTCGGTGAGCTTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACCGGAACT
TTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTTTCGTTACAGCCCCGCCAGGCGTACCT
GACTCTGCAGACCTCGTCCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCTCC
AGTTCTGTGGAGGAGTTCGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTC
CCGGACGCTACCCGACCAAGTTCATTCCGAACTTTGACGCGGTGAAGGACTCG
GCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCCTGAG
ACACTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGTGCTTCGCCCGCGGTTCTGGTGAGT
TCTGCTACTTTACAGTACCCGAGGAGCATACCGAGGGGCGGCGCACGCGCTC
CGCCTGACCACCCAGGGCGAGGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCT
CCGTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGGGTCCCTGTGTCCTAACTATCGCCT
GCAACTGCCCTAACCTGGATTACATCAAGATCTTTGCTGTCATCTCTGTGCTGA
GTTTAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACTGGGGCTCCTGTGCCATCCTGTGA
ACGCCACCGTCTTACCCACCCCGACCAGGCCCAGGCCAACCTCACCTGCGGT
CTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTT
GTGGTTTTACAACAGCTTCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTC
CGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAACACCACCCTCCAACCTTCCCTCCCTA
CCTGCCGGGAACCTACGAGTGCGTCACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGC
CTGATCGTAAACCAGAGCTTTCGGGAACAGATAACTCCCTTCCCCAGAACAA
GGAGGTGAGCTCAGGAACTCCCCGGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGA
CCCTTGTTGGGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTAATCAAAGT
TTCTTGAGATTTGTTCTTTCTTCTACGTGATGAACACCTCAACCTCCAATAAC
TCTACCCTTTCTTCGGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTG
CTTACTCTGTTGATTTTTTCTTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCG
CCGCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGT
GCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCC
TGGCGGCCTGCAGCGCCGCCAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGC
AATGTAACCTTCAAGCCCGAGGGTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTT
ACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACAAAAACAAAACCTGGCCAGTTTGGC
GTCTATAGTGTGTTTACGCCCGGAGACCCCTCTAACTACTCTGTACCCGTCTTC
CAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCG
ATGCGGTCATGTACATGTCAAACAGTACAACCTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGG
CGTGTGTGGAAAATACTGGGTCTTACTGCTGTATGGCTTTTGCATCACTACGC
TCGCTCTAATCTGCACGGTGTATACATAAAATTCAGGCAGAGGCCAATCTTTAT

CCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTT
TCCCGCACCCGAGATAATCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTCGTTAATCA
ACGCCCCCATCCCCTACGCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGG
AGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGT
CTCCTAGAGAGGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGC
TCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAA
AGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTAC
AAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGTCTCATGGTGGGTGAGAATCCCAT
CACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTC
GGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGAT
TTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAAGAAATCACTTACTTAA
AATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTCAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCT
CCCAACTCTGGTACTCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACCTTCCACACCCTGA
AGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTT
GCAGATGAAGCGCACAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCT
ATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCCCTCACCCCTCCCTTCGTGT
CTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCC
GAGCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCT
CTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACCACCGCTAGCC
CTCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAA
CTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCGCTCCCCTGGCGGT
GGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATG
CAAACTCACCCCTGGCCACCAAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACCT
GCCTTGCAAAACATCGGCCCGCTGACGCGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGT
CAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCA
AGCCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAGTGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCT
GCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTAC
GATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACAC
ATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATG
GTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCT
TAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTTAACTCTGCCCAACTTGGATGTTAA
CTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGAAAATACCAAAAAGCTAGAAGTT
AATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATG
CGGGTGTGGGTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTA AAAACTA
AACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGG
GAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATG
ATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGCCCATCCCCTAACTGTAGAATCT
ATTCAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTGTTTACTAAATGCGGCAGTCAGGT
GTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCCATCAGTGG
CACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTA
AGCAATTCTTCCCCTGACCCCTCAATACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAG
AGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCCAACCTCACAGCATACC
CAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGTTTACTTGAA

TGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACCTAATGA
AACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACCTGGAA
TGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTCACCTTCTCTAC
ATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTCTGTT
TTATTTTCAAGCACAAACAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGA
CACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAACTAGT
GGAGAAGTACTCGCCTACATGGGGGTAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGG
GCGGTGGTGCTGCAGCAGCGCGGAATAAACTGCTGCCGCCGCCGCTCCGTC
CTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTCGCACCGCCCG
CAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTA
AATCAGCACAGTAAGTGCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAATCCCACAGT
GCAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCGGGACCACAGAACCCACGTGGCCA
TCATACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGAC
ATAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCGGTACCATATAA
ACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAAACCAGCTGGCCAAAA
CCTGCCGCCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAAATGACAGTGG
AGAGCCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTG
GCATAACACAGGCACACGTGCATACACTTCCCTCAGGATTACAAGCTCCTCCCGC
GTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCCACA
CTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTTACAT
TCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGTTTCTGTCTCAA
AGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTG
TTGGTCTGATGTCATGCCAAATGGAACGCCGGACGTAGTCATATTTCTGAAAG
TCTTAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCCA
AGTGCCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAACCGGGCAAAGTCCA
AAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCGAAACGAAAGCCAAA
AAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTTCCACGCTACGTCAC
TTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCGAACTTCCAAGTCGCCACGCCAAAA
ACACCGCCTACACCTCCCCGCCCGCCGCCGCCGCCAAACCCGCCTCCCGC
CCCGCGCCCCGCCCGCCGCCGCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAA
ATAAGGTATATTATTGATGATGGTTAAACGGATCCTCTAGAGTCGACCTGCAGG
CATGCAAGCTTGAGTATTCTATAGTGTACCTAAATAGCTTGGCGTAATCATGGT
CATAGCTGTTTCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAAATCCACACAACATACG
AGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCA
CATTAAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGTC
AGCTGCATTAATGAATCGCCAACCGGAACCCCTTGCGGCCGCCCGGGCCGTC
GACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCATCGAATTTCTGCCATTCATCCGCTTAT
TATCACTTATTCAGGCGTAGCAACCAGGCGTTAAGGGCACCAATAACTGCCTT
AAAAAATTACGCCCGCCCTGCCACTCATCGCAGTACTGTTGTAATTCATTAAG
CATTCTGCCGACATGGAAGCCATCACAAACGGCATGATGAACCTGAATCGCCAG
CGGCATCAGCACCTTGTCCGCTTGCCTATAATATTTGCCCATGGTGAACCGG
GGCGAAGAAGTTGTCCATATTGGCCACGTTTAAATCAAACCTGGTGAACCTCAC
CCAGGGATTGGCTGAGACGAAAAACATATTCTCAATAAACCTTTAGGGAATA

GGCCAGGTTTTACCGTAACACGCCACATCTTGCGAATATATGTGTAGAACTG
CCGAAATCGTCGTGGTATCACTCCAGAGCGATGAAAACGTTTCAGTTTGCTC
ATGGAAAACGGTGTAACAAGGGTGAACACTATCCCATATACCAGCTCACCGTC
TTTCATTGCCATACGGAATTCGGATGAGCATTATCAGGCGGGCAAGAATGTG
AATAAAGGCCGGATAAACTTGTGCTTATTTTTCTTTACGGTCTTTAAAAAGGCC
GTAATATCCAGCTGAACGGTCTGGTTATAGGTACATTGAGCAACTGACTGAAAT
GCCTCAAAATGTTCTTTACGATGCCATTGGGATATATCAACGGTGGTATATCCAG
TGATTTTTTCTCCATTTTAGCTTCCTTAGCTCCTGAAAATCTCGATAACTCAAAA
AATACGCCCGGTAGTGATCTTATTTTCATTATGGTGAAAGTTGGAACCTCTTACGT
GCCGATCAACGTCTCATTTTCGCCAAAAGTTGGCCCAGGGCTTCCCGGTATCAA
CAGGGACACCAGGATTTATTTATTCTGCGAAGTGATCTTCCGTCACAGGTATTTA
TTCCGATAAGCTCATGGAGCGGCCTAACCGTCGCACAGGAAGGACAGAGAAA
GCGCGGATCTGGGAAGTGACGGACAGAACGGTCAGGACCTGGATTGGGGAGG
CGGTTGCCGCCGCTGCTGCTGACGGTGTGACGTTCTCTGTTCCGGTCACACCA
CATACGTTCCGCCATTCTATGCGATGCACATGCTGTATGCCGGTATACCGCTG
AAAGTTCTGCAAAGCCTGATGGGACATAAGTCCATCAGTTCAACGGAAGTCTAC
ACGAAGGTTTTTGCCTGGATGTGGCTGCCCGGCACCGGGTGCAGTTTGGCAT
GCCGGAGTCTGATGCGGTTGCGATGCTGAAACAATTATCCTGAGAATAAATGCC
TTGGCCTTTATATGGAATGTGGAACCTGAGTGGATATGCTGTTTTTGTCTGTTAA
ACAGAGAAGCTGGCTGTTATCCACTGAGAAGCGAACGAAACAGTCGGGAAAAT
CTCCCATTATCGTAGAGATCCGCATTATTAATCTCAGGAGCCTGTGTAGCGTTTA
TAGGAAGTAGTGTCTGTGCATGATGCCTGCAAGCGGTAACGAAAACGATTTGAA
TATGCCTTCAGGAACAATAGAAATCTTCGTGCGGTGTTACGTTGAAGTGGAGCG
GATTATGTCAGCAATGGACAGAACCACTAATGAACACAGAACCATGATGTGGT
CTGTCTTTTACAGCCAGTAGTGTCTGCCCGCAGTCGAGCGACAGGGCGGAAGCC
CTCGAGTGAGCGAGGAAGCACCAGGGAACAGCACTTATATATTCTGCTTACACA
CGATGCCTGAAAAAATCCCTTGGGGTTATCCACTTATCCACGGGGATATTTTT
ATAATTATTTTTTTATAGTTTTTAGATCTTCTTTTTTAGAGCGCCTTGTAGGCCTT
TATCCATGCTGGTTCTAGAGAAGGTGTTGTGACAAATTGCCCTTTCAGTGTGACA
AATCACCCCTCAAATGACAGTCTGTCTGTGACAAATTGCCCTTAACCCTGTGACA
AATTGCCCTCAGAAGAAGCTGTTTTTTCACAAAGTTATCCCTGCTTATTGACTCTT
TTTTATTTAGTGTGACAATCTAAAAACTTGTACACTTCACATGGATCTGTCTATGG
CGGAAACAGCGGTTATCAATCACAAGAAACGTAAAAATAGCCCGCGAATCGTCC
AGTCAAACGACCTCACTGAGGCGGCATATAGTCTCTCCCGGGATCAAAAACGTA
TGCTGTATCTGTTTCGTTGACCAGATCAGAAAATCTGATGGCACCCCTACAGGAAC
ATGACGGTATCTGCGAGATCCATGTTGCTAAATATGCTGAAATATTCGGATTGAC
CTCTGCGGAAGCCAGTAAGGATATACGGCAGGCATTGAAGAGTTTCGCGGGGA
AGGAAGTGGTTTTTTATCGCCCTGAAGAGGATGCCGGCGATGAAAAAGGCTATG
AATCTTTTCTTGGTTTATCAAACGTGCGCACAGTCCATCCAGAGGGCTTTACAG
TGTACATATCAACCCATATCTCATTCCCTTCTTTATCGGGTTACAGAACCAGTTT
ACGCAGTTTCGGCTTAGTGAAACAAAAGAAATCACCAATCCGTATGCCATGCGT
TTATACGAATCCCTGTGTCAGTATCGTAAGCCGGATGGCTCAGGCATCGTCTCT
CTGAAAATCGACTGGATCATAGAGCGTTACCAGCTGCCTCAAAGTTACCAGCGT

ATGCCTGACTTCCGCCGCCGCTTCCTGCAGGTCTGTGTTAATGAGATCAACAGC
AGAACTCCAATGCGCCTCTCATACATTGAGAAAAAGAAAGGCCGCCAGACGACT
CATATCGTATTTTCCCTTCCGCGATATCACTTCCATGACGACAGGATAGTCTGAGG
GTTATCTGTACAGATTTGAGGGTGGTTCGTACATTTGTTCTGACCTACTGAGG
GTAATTTGTCACAGTTTTGCTGTTTCTTCAGCCTGCATGGATTTTCTCATACTTT
TTGAACTGTAATTTTTAAGGAAGCCAAATTTGAGGGCAGTTTGTACAGTTGATT
TCCTTCTTTCCCTTCGTATGTGACCTGATATCGGGGGTTAGTTCGTCATCAT
TGATGAGGGTTGATTATCACAGTTTATTACTCTGAATTGGCTATCCGCGTGTGA
CCTCTACCTGGAGTTTTTCCCACGGTGGATATTTCTTCTTGCCTGAGCGTAAG
AGCTATCTGACAGAACAGTTCTTCTTTGCTTCTCGCCAGTTCGCTCGCTATGCT
CGGTTACACGGCTGCGGCGAGCGCTAGTGATAATAAGTGACTGAGGTATGTGC
TCTTCTTATCTCTTTTGTAGTGTGCTCTTATTTTAAACAACTTTGCAGTTTTTTG
ATGACTTTGCGATTTTGTGTTGCTTTGCAGTAAATTGCAAGATTTAATAAAAAA
CGCAAAGCAATGATTAAGGATGTTTCAAGTAAACTCATGGAAACACTTAACCA
GTGCATAAACGCTGGTCAATGAAATGACGAAGGCTATCGCCATTGCACAGTTTAA
TGATGACAGCCCGGAAGCGAGGAAAATAACCCGGCGCTGGAGAATAGGTGAAG
CAGCGGATTTAGTTGGGGTTTTCTTCTCAGGCTATCAGAGATGCCGAGAAAGCAG
GGCGACTACCGCACCCGGATATGAAAATTCGAGGACGGGTTGAGCAACGTGTT
GGTTATACAATTGAACAAATTAATCATATGCGTGATGTGTTTGGTACGCGATTGC
GACGTGCTGAAGACGATTTCCACCGGTGATCGGGGTTGCTGCCCATAAAGGT
GGCGTTTACAAAACCTCAGTTTCTGTTTCACTTGTCTCAGGATCTGGCTCTGAAG
GGGCTACGTGTTTTGCTCGTGAAGGTAACGACCCCGAGGGAACAGCCTCAAT
GTATCACGGATGGGTACCAGATCTTCATATTCATGCAGAAGACACTCTCCTGCC
TTTCTATCTGGGGAAAAGGACGATGTCACCTTATGCAATAAAGCCCACTTGCTG
CCCGGGGCTTGACATTATTCCTTCTGTCTGGCTCTGCACCGTATTGAAACTGA
GTTAATGGGCAAATTTGATGAAGGTAAGTGCACCCGATCCACACCTGATGCT
CCGACTGGCCATTGAAACTGTTGCTCATGACTATGATGTCATAGTTATTGACAGC
GCGCCTAACCTGGGTATCGGCACGATTAATGTCGTATGTGCTGCTGATGTGCTG
ATTGTTCCCACGCCTGCTGAGTTGTTTACTACACCTCCGCACTGCAGTTTTTTCG
ATATGCTTCGTGATCTGCTCAAGAACGTTGATCTTAAAGGGTTGAGCCTGATGT
ACGTATTTTGTACCAAATACAGCAATAGTAATGGCTCTCAGTCCCGTGGATG
GAGGAGCAAATTCGGGATGCCTGGGGAAGCATGGTTCTAAAAAATGTTGTACGT
GAAACGGATGAAGTTGGTAAAGGTCAGATCCGGATGAGAACTGTTTTTGAACAG
GCCATTGATCAACGCTCTTCAACTGGTGCCTGGAGAAATGCTCTTTCTATTTGG
GAACTGTCTGCAATGAAATTTTCGATCGTCTGATTAACCACGCTGGGAGATTA
GATAATGAAGCGTGCGCCTGTTATTTCCAAAACATACGCTCAATACTCAACCGGT
GAAGATACTTCGTTATCGACACCAGCTGCCCGATGGTGGATTTCGTTAATTGCG
CGCGTAGGAGTAATGGCTCGCGGTAATGCCATTACTTTGCCTGTATGTGGTCCG
GATGTGAAGTTTACTCTTGAAGTGTCCGGGGTGATAGTGTGAGAAGACCTCT
CGGGTATGGTCAGGTAATGAACGTGACCAGGAGCTGCTTACTGAGGACGCACT
GGATGATCTCATCCCTTTCTTTCTACTGACTGGTCAACAGACACCCGGCTTCGG
TCGAAGAGTATCTGGTGTATAGAAAATTGCCGATGGGAGTCGCCGTCGTAAAGC
TGCTGCACTTACCGAAAGTGATTATCGTGTCTGTTTGGCGAGCTGGATGATGA

GCAGATGGCTGCATTATCCAGATTGGGTAACGATTATCGCCCAACAAGTGCTTA
TGAACGTGGTCAGCGTTATGCAAGCCGATTGCAGAATGAATTTGCTGGAATAT
TTCTGCGCTGGCTGATGCGGAAAAATTTTACAGTAAGATTATTACCCGCTGTATC
AACACCGCCAAATTGCCTAAATCAGTTGTTGCTCTTTTTTCTACCCCGGTGAAC
TATCTGCCCGGTGAGGTGATGCACTTCAAAAAGCCTTTACAGATAAAGAGGAAT
TACTTAAGCAGCAGGCATCTAACCTTCATGAGCAGAAAAAGCTGGGGTGATAT
TTGAAGCTGAAGAAGTTATCACTCTTTTAACTTCTGTGCTTAAAACGTCATCTGC
ATCAAGAAGTAGTTTAAAGCTCACGACATCAGTTTGTCTCTGGAGCGACAGTATT
GTATAAGGGCGATAAAATGGTGCTTAACTGGACAGGTCTCGTGTTCCTAACTGA
GTGTATAGAGAAAAATTGAGGCCATTCTTAAGGAACTTGAAAAGCCAGCACCCCTG
ATGCGACCACGTTTTAGTCTACGTTTATCTGTCTTTACTTAATGTCCTTTGTTACA
GGCCAGAAAGCATAACTGGCCTGAATTTCTCTCTGGGCCACTGTTCCACTTG
TATCGTCGGTCTGATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCT
TGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTC
TGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATAATCAGACTGGGACCACG
GTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCATGGTCCCCTCGT
ATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCT
GATTATTAGTCTGGAACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCT
GGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGAT
CCCCTCGTGTGTGCGGTCTGATTATCGGTCTGGGACCACGGTCCCCTGTTGAT
TGTGATCAGACTATCAGCGTGAGACTACGATTCCATCAATGCCTGTCAAGGGC
AAGTATTGACATGTCGTCGTAACCTGTAGAACGGAGTAACCTCGGTGTGCGGTT
GTATGCCTGCTGTGGATTGCTGCTGTGCTGCTTATCCACAACATTTTGCSCA
CGGTTATGTGGACAAAATACCTGGTTACCCAGGCCGTGCCGGCACGTTAACCG
GGCTGCATCCGATGCAAGTGTGTCGCTGTCGACGAGCTCGCGAGCTCGGACAT
GAGGTTGCCCGTATTAGTGTGCTGATTGTATTGTCTGAAGTTGTTTTTACG
TTAAGTTGATGAGATCAATTAATACGATACCTGCGTCATAATTGATTATTTGACG
TGGTTTGTGGCCTCCACGCACGTTGTGATATGTAGATGATAATCATTATCACTT
TACGGGTCCTTTCCGGTGATCCGACAGGTTACGGGGCGGCGACCTCGCGGGTT
TTCGCTATTTATGAAAATTTTCCGGTTTAAAGCGTTTTCCGTTCTTCTTCGTCATAA
CTTAATGTTTTTATTTAAAATACCCTCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGA
AAGCGAGCTTTTTGGCCTCTGTGCTTTCTTTCTCTGTTTTTGTCCGTGGAATGA
ACAATGGAAGTCCGAGCTCATCGCTAATAAATCTTCTATAGCATAACATTATACGAA
GTTATATTGATGCGGCCGCAAGGGGTTTCGCTCAGCGGGTGTGGCGGGTGT
CGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTAAGTGTGAGAGTGCACCA
TATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAAATACCGCATCAGGC
GCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGC
CTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAA
GTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGTAACGACGGCCAGT
GAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTCGAGCTCGGTACCCGGGGATCC
TCGTTTAAAC

SEQ ID NO: 9 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая остов конструкции ChAd155#1375

CATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG
CGGCGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGC
GGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTT
GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCCCCG
GGAAGTGACATTTTTCCCGCGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGT
AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACGAAACGGGGAAGTGAAT
CTGATTAATTTTGCCTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACT
TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGAGTGAATTTCCCGC
TTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCCATTGCATACGTTGT
ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGT
TGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCA
TAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGG
CTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT
AGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTA
AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT
TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG
GTGATGCGGTTTTGCGAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACG
GGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCA
AAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAAT
GGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA
GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGA
ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC
ACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT
TCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCTC
GAGGTGACGGTATCGATAAGCTTCACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCGCAAG
GGCTGCTAAAGGAAGCGGAACACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTG
ACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCG
CAAAGAGAAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGG
GCGGTTTTATGGACAGCAAGCAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGG
TAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGCGTTTTCTTGCCGCCAAGGAT
CTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTAACAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTA
ACGAGTGGTACGCAAACACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCT
GCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTGGCGTATGTAAGTCTGCTATATACTACC
ACTCCTAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGCCGTGTTCTGCTGACT
AACGGTTTCAAGTGACTTCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCAGGAG
CACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTGCTGTTAAAGACCTCCCGGGTGTTCG
TTACCACACCGTACGTGGTGCCTTACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCA
GGCTCGTTCCAAGTATGGCGTGAAGCGTCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATC
AAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCATGCTTGAACAAGATGGATTGCACGCA

GGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCAACA
GACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGC
CCGGTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCGGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGAC
GAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGCGTTCCTTGCGCAGCTG
TGCTCGACGTTGCTACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTG
CCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATC
ATGGCTGATGCAATGCGGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCATT
CGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCG
GTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCC
GAACTGTTCCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCTG
GACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTC
TGGATTATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAG
CGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCCG
TTCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTGCGAGCGCATCGCCTTCTAT
CGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCCGAC
CAAGCGACGCCAACCTGCCATCACGAGATTTGATTCCACCGCCGCTTCTAT
GAAAGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACCGCGGCTGGATGATCCTCCA
GCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCACCCCGGGCTCGATCCCTCG
GGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGCCGCGATCTGCTGTGCCTTCTAGTT
GCCAGCCATCTGTTGTTTGCCTCCCGCTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGTG
CCACTCCCACTGCTCTTCTAATAAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAG
TAGGTGTCTATTCTATTTGGGGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAG
GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGA
TCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAAT
ATATAAGTTGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAG
CCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGATGGCAG
CATCGTGAGCCCTTATTTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTC
AGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGCTCCTGCCCGCAAATTC
GCCACGCTGACCTATGCGACCGTCCGCGGGACCGCGTTGGACGCCACCGCCG
CCGCCGCCGCCACCGCAGCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTT
TGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCG
CCGTTCCGATGACAAGCTGACCGCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACT
CGGGAATGGGTGACCTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTC
CTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAAATGCCGTTTAAGATAAATA
AAACCAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATT
TCATAATTTTCCGCGCGCATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTCTGTTGAGG
GTGCGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA
CATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCACCACTGCAGAGCTTCAT
GCTCCGGGGTGGTGTGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGG
TGCCTAAAAATGTCCTTACGACGAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGT
GTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTGGGGGAGAGATGAT
GTGCATCTTGACTGTATTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCAGATCCCTTCTG
GGATTCATGTTGTGCAGGACCACAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGAAT

TTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGAAGAAGCTTGGAGACGCCTTTGTG
GCCTCCAGATTTTCCATGCATTTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGG
AGGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTCGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCA
GGGTGAGGTCGTCATAGGCCATTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCCGAC
TGGGGGATGATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTG
CATTTCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGA
TGAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTT
CTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCCATAAATAACACCTATAACC
GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCAGGAGGG
GGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCC
GCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAGTT
TTTCAGCGGCTTGAAGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCA
GCAGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCC
AGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTGGGGCGACTTTTCGCTGTAGGGCACCAAG
CGGTGGTCTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCTTCCATGGGCGCAGGGTCC
TCGTCAGGGTGGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCT
TGCCAAGGTGCGCTTGAAGGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTT
CGCCCTGCGGCTCGGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTGATAGTCCAGCCCC
TCCGCGGCTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTCCCTTGGAGGTGGCGCCGACG
AGGGGCAGAGCAGGCTTTGAGCGCGTAGAGCTTGGGGCGAGGAAGCCGA
TTCGGGGGAGTAGGCTCCGCGCCGACACCCGACACGGTCTCGCACTCC
ACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGTCAAAAACAGGTTTCCCCCAT
GCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGG
TGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAAGGGTCTTTTTCTCCA
GGGGGGTCCCTCGGTCTTCCCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAG
GCCCGCTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTG
TGTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCCCTTCT
CGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGT
CCTGACGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCTGCACTCTCTT
CCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAAGTATCCCTCTCGAAG
GCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCAAAAACGAGGAGGATTT
GATGTTACCTGTCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTC
AGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGC
GTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCG
CGGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTAAGTCTGCGCGCGACGACGCG
CCACTCGGGGAAGACGGTGGTGCCTCGTCCGGCACAGGCGCACGCGCCAG
CCGCGGTTGTGCAAGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCA
GGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGCAGCAGCAGAAGGGGGG
CAGGGGGTCTGAGCTGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTGAAAACC
CCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAG
CGCCTGTGCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTGAGCGG
CGGGCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTGCAGGCGGTACATGCCGCAGATG
TCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGC

GGCCGCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGC
GAGGAGGTCGGGGCCCAGGTTGGTGCGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGAC
GATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGA
CGTTGAAGCTGGCGTCTGCAGGCCACGGCGTCGCGCACGAAGGAGGCGTA
GGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCG
CAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTT
CACAGCTCGCGGTTGAGGACAACTCTTCGCGGTCTTCCAGTACTCTTGATC
GGGAAACCGTCCGGTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGAC
GGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCG
GCCTTGGGAGCGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTT
GAGGTAAGTGGTGTGTAAGTCGGAGTCGTGCGAGCCGCCCGCTCCAGAGC
GAGAAGTCGGTGCCTTGGAGCGGGGGTGGGCAGAGCGAAGGTGACAT
CGTTGAAGAGGATTTTGCCTGCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAG
GGCCCCGGCACTTACAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTC
GTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCC
GGCCCTTACGGTGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGC
GAGGCGAGGCCGTGCTCGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTGTCTC
TGAGGAAGGACTTCCAGAGGTGCGGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCT
GAAGGTCTGAACGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGTGATGCAGTAGA
AGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTC
GCGCGCGGGGTTGACAGGCGCTCGTCCGCCCCGAATTTTCATGACCAGCATG
AAGGGCACGAGCTGCTTCCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATC
GTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAC
TGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGAAGTAGAA
GTCCCGTCCCGGGCCGAACACTCGTGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGAGT
ACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCCG
CGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATG
GCTGGTCTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGG
GTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCCGCGAGGTCCAGATATC
GGCGCGGGCGGTGCGAGTTTGTGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCC
ATGGTCTGGAGTCCCGCGGGCGGCGGAGGTGAGCCGGGAGTTCTTGCAGGT
TCACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGAT
CTCTAGGGGCGTGTGGTGGCGGCGTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCC
CGGGGGGCGACGACGGTGCCCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAG
CTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTC
CCGCGGGCAGGGGCGCAGCGGCACGTGCGGCTGGAGCGCGGGCAGGAGTT
GGTGTGTGCCCGGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGGCGGTTGATCTC
CTGGATCTGGCGCTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGA
AAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCTGGCGCAGG
ATCTCCTGCAGTCTCCGAGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACTGC
TCGATCTTCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGCCGC
CAGGTCGTTGGAGATGCGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCT
CGTCCAGACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATG

ACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGCGAAGACGGCGTAGTTGC
GCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAA
GAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTCTTGATGTCCCCAAGGCCT
CCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAC
TTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGAC
GGTGTGCGGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTCTTCTCCGCTAGCA
TCACCACCTCCTCCTTCTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTC
TTGGGGGGTGGCGGCGGCGGGTGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGC
GGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGCGATCATCTCCCCGCGGC
GGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTCTCCCGGGGGCGCAGTTG
GAAGACGCCGCCGGACATCTGGTGTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGA
GAGCTGGCTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGG
ACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTTCGAGGAAGGCGTCT
AACCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCGGGGGT
GGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGAC
TTGACACGGCGGATGGTCGACAGGAGCACCATGTCCTTGGGTCCGCGCTGCTG
GATGCGGAGGCGGTGCGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGG
TCCTTGTAGTAGTCTTGATGAGCCTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTCCTCTT
CTGCTTCTTCATGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCGCCGCGCCCCCTGCC
CCCATGCGCGTGACCCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTGCGG
CGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTG
GAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGG
TGCAGTTGGCCATGACGGACAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATC
TCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGGAGTCGAAGACGTAGTCGTTGCA
AGTCCGCACAGGTAAGTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGG
TAGAGGGGCCAGCGCAGGCTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGC
ATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGC
GGTGGTGGAGGCGCGCGGAAGTCGCGCACCCGGTTCAGATGTTGCGCAGG
GGCAGAAAAGTCTCCATGGTAGGCGTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTC
GTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGT
GGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTCCAGCC
CCGGTCCGGGCCGGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCCGCGTG
TCGAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCTTTTGGCGTTTT
TCTGGCCGGGCGCCGGCGCCGCTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCA
GTAAGTGGCTCGCTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGC
GGCGAACCCCGTTTGAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGACCCGCGGCTAAG
GTGTTGATTGGCCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGGCGATTGACTCCG
GACACGGGGACGAGCCCTTTTATTTTGTCTTCCCAGATGCATCCGGTGCTG
CGGCAGATGCGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGC
AGCAACAGCAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCC
GGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGGG
GCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACTACCTG
GACCTGGAGGAGGGCGAGGGCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGCTCCCGAG

CGCCACCCGCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCCTACGTGCCTC
GGCAGAACCTGTTTCAGGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGG
ACAGGAGGTTTCAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGC
GGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCC
CGCGCGCGCGCACGTGGCGGCCGCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGAC
GGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCT
GGTGGCGCGCGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAA
GCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGT
ATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCCTTAGGGACGCGCTGCTGAACAT
CACCGAGCCCGAGGGTCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCA
TAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAA
CTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGC
CGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATG
GCGCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGC
GCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGGCGGAGCTGAGCGACCGCGA
GCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCACAG
GGAGGGCGGAGTCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCCAGC
CGGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGC
GAGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCG
CGGGTGGTGTTCGCGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTG
CGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGC
GACAGGTCATGGACCGCATCATGTCGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTC
CGGCAGCAGCCGCAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGC
CTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCT
GGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGC
GCTGCTGCAGCGGTGGCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTG
GACCGGCTGGTGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCG
GATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCCTGAATGCCTTCTGAGCAC
GCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGC
GCGCTGCGGCTGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGG
GCCCGGACTACTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTG
AGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCCACCG
GCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCCAACTCGCGCTGCTGCT
CTGGGGCACCTGCTGACCCTGTACCGCAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGG
ACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGA
GGACACGAGCAGCCTGGAGGGGACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGGCG
CAGAAGATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCG
CTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTACGCCC
AGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCG
CGCACCGGCTTACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCGGCC
GTGAACCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCC
GCCCCGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTC

CTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTTCTCCCCGCGGCCGACGGCGCTGG
CGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCCG
CCGCCGCGGCAGCAGCGGGCTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCC
GCCGCGCGCCCCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCCTTTCCGAGCCTGGTGGGGT
CTCTGCACAGCGAGCGCACCACCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTA
CCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCT
TCCCAACAACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACC
TATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGGCGCC
AGGCCACGACCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGG
ACGATAGCAGCGTGTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGCACCT
GCGCCCCCGCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCAT
GATGCAAAAAATTAATAAAAACCTACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTC
TTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTC
CCTCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGCGGGCGGCGGCCCTCTTCTCCCTT
TGCCTCGCAGCTGCTGGAGCCGCCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCT
ACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCCTGTTTCGACAC
CACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACT
ACCAGAACGACCACAGCAATTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACA
GCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTG
GGGCGGCGACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGT
TCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGGCTCGCACACC
AAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTGAGCTGCCAG
AGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTG
GAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCG
GGGTCAAGTTGACACCAGGAACCTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGG
GCTGGTTATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCCTCCATCCCGACATCATCC
TGCTGCCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCCTGAGCAACCTCCTG
GGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCCAGGATCACCTACGAGGA
CCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGAT
AGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCCGCTCCG
CCGCCGCGGAGCAGGGCCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGG
CAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACAT
GAATGACAGTGCAGTGCAGCGGAGACACCTTCGTACCCGGGGGGAGGAAAAG
CAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCG
GCGGCGCGCGGTTGGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCC
GCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTA
CAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCT
ACAACTACGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCAC
GCCGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGTAAGTGGTGGCTGCCCGACATG
ATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCGGT
GGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCACCTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGG
CCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATC
GCTTTCCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCATCACCACC

GTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAA
CAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCT
GCCCCACGTTTACAAGCCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCCAGC
CGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCAGCAATAA
CTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGCGAGG
AAGCGTCCGAGCAGCACCCCGTGCGCCTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCT
GGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGGGGCGCACACCGTGGACGACGCCA
TCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGT
GGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGCGGGGCGCGGGCGGTACGCCAAGCT
GAAGAGCCGCGGAAGCGCTGGCCCCGCGCCACCGCCGCGGACCCGGGGC
CGCCGCCAAACGCGCCGCGCGGCCCTGCTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGG
CCGCGCGCCGCCATGAGGGCCGCGCGCGCTTGGCCGCGGCATCACCGC
CGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGTAAGTGGTGCGC
GACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCTGCGCTTCCGCCCGCGGACTT
GAGATGATGTAAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCAGCG
GCGGCGGCGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTC
CAGGTCGTCGCGCCGGAGATCTATGGGCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATT
CGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAGAAAGATGATGACGAT
CAGTGGAAGGGCCGGCGCGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTG
GTCTTACGCCCCGGGAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA
GGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAG
TTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGC
TGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCAAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCA
GCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGC
GAGGGCGGCGACCTGGCGCCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGA
GGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGAC
ATCAGGGTCCGCCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCTCGGCCTGCAGACCG
TGGACGTGGTCATCCCCACCGGCAACTCCCCGCGCGCCACCACTACCGCT
GCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGAGCCGAGCCGAG
CCGCCCGCGGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCC
GGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGCTGCGGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGC
CAACGCGCTCCTGCCCGAGTACGCCTTGCATCCTTCATCGCGCCACCCCCG
GCTACCGAGGTATACCTACCGCCCGGAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCGT
CCCCGCCGACGCGCCGCCACCACCCGCCGCCGCCGCGCAGACGCCAG
CCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGGACGACACACCC
TGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTTAAAGCCTGTTGTG
GTTCTTGCAGATATGGCCCTCACTTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATAC
CGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGAGGGTCTGGCCGGCCGCGGCTGAGC
GGAGGCAGCCGCCGCGCGCACCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATG
CGCGGCGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCTGATCGCCGCGGCGATCGGCG
CCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGAAGCGTCCAGAGGCATTGACAG

ACTTGCAAACCTTGCAAATATGGAAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCT
CACGCTCGCTTGGTCCTGTGACTATTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGT
CGCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATC
GGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCG
GCATTAAGTATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACA
GCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAG
AAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCA
ACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCCGGCCGCCGCT
GGAGGAGGTGCCGCCGGCCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGA
GAAGCGCCCGCGGCCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTACGCAGACCGAT
GAGCCGCCCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGC
CCATCGCGCCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCACGCT
GGACTTGCCTCCGCCCGCCGATGTGCCGCAGCAGAGAAGGCGGCACAGCCG
GGCCCGCCCGCGACCGCCTCCCGTTCTCCGCCGTCCTCTGCGCCGCGCGG
CCAGCGCCCCCGCGGGGGGGTCCGCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGC
TGAACAGCATCGTGGTCTGGGGTGGCGTCCGTGAAGCGCCCGCCGATCA
CTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCA
GAGGAGCTGCTGAGTCGCCGCCGTTCCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCG
CCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCGCAGTGGTGTACATGCACAT
CTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCC
CGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGT
GGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGG
TTCATTCCCCTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTAC
CCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACA
TCCGCGGGGTGCTGGACCGGGTCCCCTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCC
TACAACTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCACTCTGCGAGTGGGAGCAAGA
GGAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGAC
GTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGG
CTCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACG
CTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAAC
CCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGT
AGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGAC
CCACAAATGCTAATGGAGGTGAGGTGACTAACGGCAAATGCCAGGGACAG
CTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATCTTTTCACTTCTGAAAACGCCCGTAACG
AGGCTAACAAACATTGAGCCAAATGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGG
AGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAA
AAATCATGCTGGGTCAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCA
GAGACAACCTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGC
TTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGAAGACAGAAACA
CAGAAGTGTCTACCAGCTCTTGCTTATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACT
TTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGA
AAATCATGGAAGTGAAGACGAGCTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCAT
AGGGGTAACCTGACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGG

CCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGT
GGGAAACAATTTGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTT
CCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTC
CAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGT
GGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTCG
CTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCT
GCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCC
AGGTGCCCCAGAAGTTCTTGGCCATCAAGAACCTCCTCCTGCGGGGCTCCT
ACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTAACATGGTCCTCCAGAGCTCTC
TGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGC
CTCTACGCCACCTTCTTCCCATGGCCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGC
CATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCTTCAATGACTACCTCCTCGCCGC
CAACATGCTCTACCCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCATCTCCATCCC
CTCGCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGGTGGGCCTTACCCGCCCTAAGACC
AAGGAGACCCCTCCTGCGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGG
CTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCGAAGAAGGT
CTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTACGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCA
CCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGT
GGCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACT
ACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGT
ACTCCTTCTCAGGAACCTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACC
AAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACTCGGG
CTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCC
AACTTCCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGGGTGCACAGCATACCCAGAAA
AAGTTCCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCTTCTCCAGCAACTTCATG
TCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGTCTACGCCAACTCCGC
CCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCCACCTTC
TCTATGTTCTGTTGGAAGTCTTTCGAGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGCACCGCG
GCGTCATCGAGACCCTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACC
ACCTAAAGAAGCAAGCCGCAGTCATCGCCGCTGCATGCCGTGCGGTTCCACC
GAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTT
GGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACAAAGCTGGCCT
GCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGTGCCTGGTGGC
TTTCGCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCGGCTT
TTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGTCTGC
GTCGACGCGCCATCGCTCCTCGCCCGACCGCTGCGTACCCCTCGAAAAGTCC
ACCCAGACCGTGCAGGGGCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTTCTGCTGCAT
GTTTCTGCACGCCTTTGTGACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCCA
CCATGAACTTGTGACGGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTC
GAGCCACCCCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCA
CTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCT
GCCACTTGAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCA
ATAAATGGCATCTTTTTATTATACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACCACC

ACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTTT
TCCAAAACCTGCAAGATCCCCCTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGAC
AAAACCCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATATCGCCTCTCTGGA
GGAAGTGCCCAAGATCTTCGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGCG
AACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGTGGTGG
AGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCCTGGCCGTACTCAAGCGCAGCATAGAGGT
CACCCACTTTGCCTACCCGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTCATGAGTGTGG
TCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCGCCAGCCCCCTGGCCGCGGATGCAAA
CTTGCAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCCGCGGTGAGCGACGAGCAGCTG
GCGCGCTGGTGGAGACCCGCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAG
CTCATGATGGCCGCGGTGTGGTACCCTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTT
CTTCGCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGACCCTGCACTACACCT
TCCGCCAGGGTACGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGC
AACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCCTCGGGCAGAACGT
CCTGCACTCCACCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGC
GCCTACCTCTTCTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCA
GTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAAGGCTCCTCAAGCGCACCC
TCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCGCGCTGGC
GGACATCATCTTTCCCGAGCGCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCTGCCCG
ACTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTTTCATCCTGGAGCGCT
CGGGCATCCTGCCGGCCACTTGTGCGCGCTGCCAGCGACTTCTGTGCCATC
AAGTACAGGGAGTGCCCGCCGCGCTCTGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCT
GGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGG
GCCTCGAGTGCCTGCGCTGCAACCTGCAACCTGCAACGCCCCACCGCTCTTA
GTCTGCAACCCGCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCT
GCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTC
CGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCAC
GCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCGCCCCAAGGCGGAGCT
CACCGCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCA
ACAAAGCCC GCGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCTGGAC
CCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCCGCGCCGCCCCAGCAGC
GGGACCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCGCCGCG
CGCCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCA
GGCAGAGGAGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAG
GAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACG
CAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTCC
GAACCCAGCACCAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCCACCCG
CCCGCAGACCCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTGGTAAGTC
CAAGTGCCCGCCGCGCCACCGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGTAC
CGCTCGTGGCGGGCACAGAACGCCATAGTCGCTGCTTGGCAAGACTGCG
GGGGCAACATCTTTCCGCGCCGCTTCTGCTATTCCACCACGGGGTCCGCT
TTTCCCCGCAATGTCTGCTTACTACCGTCATCTCTACAGCCCTACTGCAGC
GGCGACCCAGAGGGCGGCGAGCGGCGAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAG

ATATCCTCCGCGGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAG
CAGCGGGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTC
GACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTCCCACTTTGTATGCCATCTTCCAACA
GAGCAGAGGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGTCCC
TCACCCGCAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTG
GAGGACGCGGAGGCACTCTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTA
GCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAAACACGTATCGCCGGCCG
CCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTCCACGCCATACATGT
GGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGGCGGAGCGGCCAGGACTACTC
CACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACG
GGATCCGCGCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCC
ACGCCCGCCATAATCTCAACCCCGAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTGTACCA
GGAAACCCCTCCGCCACCACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAG
TCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGCGGCTTTCGTACGGGGC
GCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCC
AGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAAC
TTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCT
GACTCTGCAGACCTCGTCTCGGAGCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCCTCC
AGTTCGTGGAGGAGTTCGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTC
CCGGACGCTACCCCGACCAGTTCATTCCGAACTTTGACGCGGTGAAGGACTCG
GCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCCTGAG
ACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGTGCTTCGCCCGCGGTTCTGGTGAGT
TCTGCTACTTTCAGTACCCGAGGAGCATAACGAGGGGCCGGCGCACGGCGTC
CGCCTGACCACCCAGGGCGAGGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCT
CCGTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGGGTCCCTGTGTCCTAACTATCGCT
GCAACTGCCCTAACCTGGATTACATCAAGATCTTGTGTCATCTCTGTGCTGA
GTTTAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACTGGGGCTCCTGTCGCCATCCTGTGA
ACGCCACCGTTCACCCACCCGACCAGGCCAGGCCAGGCCAACCTCACCTGCGGT
CTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTT
GTGGTTTACAACAGCTTCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTC
CGGTCTCAGTACTCCATCCACAAGAACACCACCTCCAACCTTCCCTCCCTA
CCTGCCGGGAACCTACGAGTGCGTCACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGC
CTGATCGTAAACCAGAGCTTTCGGGAACAGATAACTCCCTCTTCCCAGAACA
GGAGGTGAGCTCAGGAACTCCCGGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGA
CCCTTGTTGGGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTAATCAAAGT
TTCCTTGAGATTTGTTCTTTCTTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAAC
TCTACCCTTTCTCGGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTG
CTTACTCTGTTGATTTTTTCTTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCG
CCGCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGTC
GCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCCTATCGATCCTAGGCCCTGCTGGCCC
TGGCGGCCTGCAGCGCCGCCAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGC
AATGTAACCTTCAAGCCGAGGGTGACCAATGCACCACCTCGTCAAATGCGTT
ACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACAAAAACAAAACGGCCAGTTTGGC

GTCTATAGTGTGTTTACGCCCCGAGACCCCTCTAACTACTCTGTCACCGTCTTC
CAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCG
ATGCGGTCATGTACATGTCAAAACAGTACAACCTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGG
CGTGTGTGAAAAACTGGGTCTTACTGCTGTATGGCTTTCGCAATCACTACGCG
TCGCTCTAATCTGCACGGTGTATACATAAAAATTCAGGCAGAGGCGAATCTTTAT
CGATGAAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACACCGGCTTTCTATCTGCAGAATGA
ATGCAATCACCTCCCTACTAATCACCACCACCCTCCTTGGATTGCCCATGGGT
TGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGGTCCAATGTCAACCATGGTGGGCCCCGCC
GGCAATCCACCCTCATGTGGGAAAAATTTGTCCGCAATCAATGGGTTTCAATTTCT
GCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCCAGAGCCATCTGCGATGGGCAAAATCTAA
CTGTGATCAATGTGCAATGATGGATGCTGGTACTATTACGGGCAGCGGGGA
GAAATCATTAACTTACTGGCGACCCACAAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAG
GCACTTCCCCTACTACCACCCCACTACCACCTCTCCACCACCACCACCCTACT
ACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT
AAAGCACCATGATTAGCACAAAGCCCCCTCGTCTCACTCCCACGCCGGCGGG
CCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAGCTTTGCTTCTGCCAATGCACTAAC
GCCAGCGCTCATGAACTGTTGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTC
CGCTTCCCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTG
ATTAATAATTGACTCTTCTTTTCCACTCCCGAATACCCTCCCGATTCTACT
TTCCACATCACGGGTACCAAAGACCCTAACCTCTCTTTCTACCTGATGCTGCTG
CTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGC
CTGATCTGCCGAGAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCAACCCTGATGCC
CTTCCCCTACCCCCGGATTTTGCAGATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACA
CTAACCGCTTTACTAGCCTGCGCTCTAACCTTGTGCTTGGGACTCGAGATTC
CACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCACTCCACGGCCGAT
ACCCAGTGGTCTGGAGTGGCTCAGGTAGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCC
ACTTCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACC
CTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTT
GGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCCAGAAC
CACTACCCAAGCTTCTCCACCACCACCACCACCACCACCATCACCAGCAGCAG
CAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCA
GCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCCGAAACCACTCAGA
TCCACCGCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTACACCTCCAGCGATCAG
ATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAGCCCCACT
CCAAAACCAGTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGG
GGCTGGGAATGTGGTGGTTCCGCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTG
CTCTGGCTCATCTGCTGCCCTCACCGCAGGCGAGCCAGACCCCCCATCTATAG
ACCCATCATTGCTCTGAACCCCGATAATGATGGGATCCATAGATTGGATGGCCT
GAAAAACCTACTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCCTCGCATTTT
CTTGATACATGTTCTTCTCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCCGCTGT
GTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTTACGG
ATTGGTACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATC
CAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCGCATACTTCAGACACCACCCGAG

TACCGAGACAGGAACATTGCCAACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGA
CTGTGATCTGCCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCTCACCTCCTGCCAGT
ACACCACAAAATCTCCGCGCAAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTACCCAACTGT
GGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGT
ATGGGGTCTATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTA
CCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTT
TCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTCTGTTAATCA
ACGCCCCCATCCCCACGCCACTGAAATCAGTACTTTAACCTAACAGGCGG
AGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCCT
CTCCTAGAGAGGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGC
TCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAA
AGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTAC
AAATTGCCACCACGCGCAGAAGCTGGTGCTCATGGTGGGTGAGAATCCCAT
CACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTC
GGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGAT
TTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAA
AATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTACGACAGCACCTCCTTCCCCTCCT
CCCAACTCTGGTACTCCAACGCCTTCTGGCGGCAAACTTCTCCACACCCTGA
AGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCTATCTTCATGTTGTT
GCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCT
ATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCCTCACCCCTCCCTTCGTGT
CTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGTCTGTCTGAACTGGCC
GAGCCCCCTGGTCACTTCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCT
CTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACACCGCTAGCC
CTCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAAACCTCATCCCCCTAA
CTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCCGCTCCCCTGGCGGT
GGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATG
CAAACTCACCTGGCCACCAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACTG
GCCTTGCAAAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGT
CAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCA
AGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAGTAACTTTGGCGCTCCCCT
GCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTAC
GATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACAC
ATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATG
GTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCT
TAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCCACAACTTGGATGTTAA
CTACAACAGAGGCCCTACCTGTTACATCTGGAAATACCAAAAAGCTAGAAGTT
AATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATG
CGGGTGTGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAATAAATA
AACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAACTGG
GAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATG
ATGACAAGCTTACCTTGTGGACCAACAGCCATCCCCTAACTGTAGAATCT
ATTCAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTACTAAATGCGGCAGTCAGGT

GTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCATCAGTGG
CACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTA
AGCAATTTCCCTTGACCCTCAACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAG
AGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATACC
CAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAA
TGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACAAATGA
AACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACGGAA
TGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTCACCTTCTCCTAC
ATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTT
TTATTTTCAAGCACAAACAAATCATTCAAGTCATTCTCCATCTTAGCTTAATAGA
CAGGCTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCATCTAGCTTATAGATCA
GACAGTGATAATTAACCACCACCACCACCATACCTTTTGATTGAGGAAATCATGA
TCATCACAGGATCCTAGTCTTCAGGCCGCCCTCCCTCCCAAGACACAGAATA
CACAGTCTCTCCCCCGACTGGCTTTAAATAACACCATCTGGTTGGTCACAGA
CATGTTCTTAGGGGTTATATTCCACACGGTCTCCTGCCGCGCCAGGCGCTCGTC
GGTGATGTTGATAAACTCTCCCGCAGCTCGCTCAAGTTCACGTCGCTGTCCAG
CGGCTGAACCTCCGGCTGACGCGATAACTGTGCGACCGGCTGCTGGACGAAC
GGAGCCGCGCCTACAAGGGGGTAGAGTCATAATCCTCGGTGAGGATAGGGC
GGTGATGCAGCAGCAGCGAGCGAAACATCTGCTGCCGCGCCGCTCCGTCGG
GCAGGAAAACAACACGCGGTGGTCTCCTCCGCGATAATCCGACCCGCCCGCA
GCATCAGCTTCTCGTTCTCCGCGCGCAGCACCTCACCTTATCTCGCTCAAAAT
CGGCGCAGTAGGTACAGCACAGCACCACGATGTTATTCATGATCCACAGTGCA
GGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGCCGGGAACCACCGCCCCACGTGGCCATCG
TACCACAAGCGCACGTAATCAAGTGTGACCCCTCATGAACGCGCTGGACACA
AACATTACTTCTTGGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCAGATAAAC
TCTGTTGAAACAGGGCACCTTCCACCACCATCCTGAACCAAGAGGCCAGAACCT
GCCACCCGGCTATGCACTGCAGGGAACCCGGTTGGAACAATGACAATGCAGA
CTCCAAGGCTCGTAACCGTGGATCATCCGGCTGCTGAAGGCATCGATGTTGGC
ACAACACAGACACACGTGCATGCACTTTCTCATGATTAGCAGCTTTCCTCGT
CAGGATCATATCCAAAGGAATAACCCATTCTTGAATCAACGTAAAACCCACACAG
CAGGGAAGGCCTCGCACATAACTCACGTTGTGCATGGTCAGCGTGTGTCATTCC
GGAACAGCGGATGATCCTCCAGTATCGAGGCGCGGGTCTCCTTCTCACAGGG
AGGTAAGGGTCCCTGCTGTACGGACTGCGCCGGGACGACCGAGATCGTGTTG
AGCGTAGTGTGCATGAAAAGGGAACGCCGGACGTGGTCATACTTCTTGAAGCA
GAACCAGGTTGCGCGGTGGCAGGCCTCCTTGGCTGCGGGTCTCGCCGTCTAG
CTCGCTCCGTGTGATAGTTGTAGTACAGCCACTCCCGCAGAGCGTCGAGGCGC
ACCCTGGCTTCCGGATCTATGTAGACTCCGCTTGCACCGCGGCCCTGATAATA
TCCACCACCGTAGAATAAGCAACCCAGCCAAGCAATACACTCGCTCTGCGAG
CGGCAGACAGGAGGAGCGGGCAGAGATGGGAGAACCATGATAAAAACTTTTT
TTAAAGAATATTTTCCAATTTTCGAAAGTAAGATCTATCAAGTGGCAGCGCTCC
CCTCCACTGGCGCGGTCAAACCTTACGGCCAAAGCACAGACAACGGCATTCTA
AGATGTTCTTAATGGCGTCCAAAAGACACACCGCTCTCAAGTTGCAGTAACT
ATGAATGAAAACCCATCCGGCTGATTTTCCAATATAGACGCGCCGGCAGCGTCC

ACCAAACCCAGATAATTTTCTTCTCTCCAGCGGTTTACGATCTGTCTAAGCAAAT
CCCTTATATCAAGTCCGACCATGCCAAAAATCTGCTCAAGAGCGCCCTCCACCT
TCATGTACAAGCAGCGCATCATGATTGCAAAAATTCAGGTTCTTCAGAGACCTGT
ATAAGATTCAAAATGGGAACATTAACAAAAATTCCTCTGTCCGCGCAGATCCCTTC
GCAGGGCAAGCTGAACATAATCAGACAGGTCCGAACGGACCAGTGAGGCCAAA
TCCCCACCAGGAACCAGATCCAGAGACCTTACTGATTATGACGCGCATACTC
GGGGCTATGCTGACCAGCGTAGCGCCGATGTAGGCGTGCTGCATGGGCGGCG
AGATAAAATGCAAAGTGCTGGTTAAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAAG
CTAACACATCATAATCATGCTCATGCAGGTAGTTGCAGGTAAGCTCAGGAACCA
AAACGGAATAACACACGATTTTCTCTCAAACATGACTTCGCGGATACTGCGTAA
AACAAAAATTATAAATAAAAAATTAATTAATAACTTAAACATTGGAAGCCTGTC
TCACAACAGGAAAAACCCTTTAATCAACATAAGACGGGCCACGGGCATGCCGG
CATAGCCGTAAAAAAATTGGTCCCCGTGATTAACAAGTACCACAGACAGCTCCC
CGGTCATGTCCGGGGTTCATCATGTGAGACTCTGTATACACGTCTGGATTGTGAA
CATCAGACAAACAAAGAAATCGAGCCACGTAGCCCGGAGGTATAATCACCCGCA
GGCGGAGGTACAGCAAACGACCCCATAGGAGGAATCACAAAATTAGTAGGA
GAAAAAATACATAAACACCAGAAAAACCTGTTGCTGAGGCAAATAGCGCCC
TCCCGATCCAAAACAACATAAAGCGCTTCCACAGGAGCAGCCATAACAAAGACC
CGAGTCTTACCAGTAAAAGAAAAAAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACA
CTTCGCAGTGTAAGGCCAAGTGCCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAAAAGTG
ACGTAACGGGCAAAGTCCAAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGGAACCTAC
GCCCCGAAACGAAAGCCAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCC
GCTTTCCACGCTACGTCACCTTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACCT
CCAAGTCGCCACGCCAAAACACCGCTACACCTCCCCGCCCGCCGGCCCCGC
CCCCAAACCCGCCTCCCGCCCCGCGCCCCGCCCGCCCGCCCATCTCATTAT
CATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATGGTTTAAACGGATC
CTCTAGAGTCGACCTGCAGGCATGCAAGCTTGAGTATTCTATAGTGTACCTAA
ATAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCTGTGTGAAATTGTTATCCGCT
CACAATTCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGC
CTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCA
GTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGAACCCC
TTGCGGCCGCCCGGGCCGTCGACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCATCGAA
TTTCTGCCATTATCCGCTTATTATCACTTATTCAGGCGTAGCAACCAGGCGTTT
AAGGGCACCAATAACTGCCTTAAAAAATACGCCCGCCCTGCCACTCATCGC
AGTACTGTTGTAATTCATTAAGCATTCTGCCGACATGGAAGCCATCACAAACGG
CATGATGAACCTGAATCGCCAGCGGCATCAGCACCTTGTCCCTTGCCTATAAT
ATTTGCCCATGGTGAAAACGGGGCGAAGAAGTTGTCCATATTGGCCACGTTTA
AATCAAACTGGTGAACTCACCCAGGGATTGGCTGAGACGAAAAACATATTCT
CAATAAACCCTTTAGGGAAATAGGCCAGGTTTTACCCTAACACGCCACATCTT
GCCAATATATGTGTAGAACTGCCGAAATCGTCGTGGTATTCACTCCAGAGCG
ATGAAAACGTTTCAGTTTGCTCATGGAAAACGGTGTAACAAGGGTGAACACTAT
CCCATATCACCAGCTACCGTCTTTCATTGCCATACGGAATTCCGGATGAGCAT
TCATCAGGCGGGCAAGAATGTGAATAAAGGCCGGATAAACTTGTGCTTATTTTT

CTTTACGGTCTTTAAAAAGGCCGTAATATCCAGCTGAACGGTCTGGTTATAGGTA
CATTGAGCAACTGACTGAAATGCCTCAAAATGTTCTTTACGATGCCATTGGGATA
TATCAACGGTGGTATATCCAGTGATTTTTTCTCCATTTTAGCTTCCTTAGCTCCT
GAAAATCTCGATAACTCAAAAAATACGCCCGGTAGTGATCTTATTTTATTATGGT
GAAAGTTGGAACCTCTTACGTGCCGATCAACGTCTCATTTTCGCCAAAAGTTGG
CCCAGGGCTTCCCGGTATCAACAGGGACACCAGGATTTATTTTATTCTGCGAAGT
GATCTTCCGTACAGGATTTTATTCGCGATAAGCTCATGGAGCGGCCTAACCGT
CGCACAGGAAGGACAGAGAAAGCGCGGATCTGGGAAGTGACGGACAGAACGG
TCAGGACCTGGATTGGGGAGCGGTTGCCGCCGCTGCTGCTGACGGTGTGAC
GTTCTCTGTTCCGGTACACCACATACGTTCCGCCATTCTATGCGATGCACAT
GCTGTATGCCGGTATACCGCTGAAAGTTCTGCAAAGCCTGATGGGACATAAGTC
CATCAGTTCAACGGAAGTCTACACGAAGGTTTTTTCGCTGGATGTGGCTGCCCG
GCACCGGGTGCAGTTTTCGATGCCGGAGTCTGATGCCGTTGCGATGCTGAAAC
AATTATCCTGAGAATAAATGCCTTGGCCTTTATATGGAAATGTGGAAGTGAAGTGG
ATATGCTGTTTTTGTCTGTTAACAGAGAAGCTGGCTGTTATCCACTGAGAAGCG
AACGAAACAGTCGGGAAAATCTCCATTATCGTAGAGATCCGCATTATTAATCTC
AGGAGCCTGTGTAGCGTTTATAGGAAGTAGTGTCTGTGCATGATGCCTGCAAGC
GGTAACGAAAACGATTTGAATATGCCTTCAGGAACAATAGAAATCTTCGTGCGG
TGTTACGTTGAAGTGGAGCGGATTATGTCAGCAATGGACAGAACAACCTAATGA
ACACAGAACCATGATGTGGTCTGTCTTTTACAGCCAGTAGTGCTCGCCGCAGT
CGAGCGACAGGGCGAAGCCCTCGAGTGAGCGAGGAAGCACCAGGGAACAGCA
CTTATATATTCTGCTTACACACGATGCCTGAAAAAATTCCTTGGGGTTATCCA
CTTATCCACGGGGATATTTTTATAATTATTTTTTTATAGTTTTTAGATCTTCTTTTT
TAGAGCGCCTTGTAGGCCTTTATCCATGCTGGTTCTAGAGAAGGTGTTGTGACA
AATTGCCCTTTCAGTGTGACAAATCACCCCTCAAATGACAGTCTGTCTGTGACAA
TTATCCCTTAACCCTGTGACAAATGCCCTCAGAAGAAGCTGTTTTTTCACAAAG
ACTTCACATGGATCTGTGCATGGCGGAAACAGCGTTATCAATCACAAAGAAACGT
AAAAATAGCCCGCAATCGTCCAGTCAAACGACCTCACTGAGGCGGCATATAGT
CTCTCCCGGGATCAAAAACGTATGCTGTATCTGTTGTTGACCAGATCAGAAAAT
CTGATGGCACCCTACAGGAACATGACGGTATCTGCGAGATCCATGTTGCTAAAT
ATGCTGAAATATTCGATTGACCTCTGCGGAAGCCAGTAAGGATATACGGCAGG
CATTGAAGAGTTTCGCGGGGAAGGAAGTGGTTTTTATCGCCCTGAAGAGGATG
CCGGCGATGAAAAAGGCTATGAATCTTTTCTTGGTTTATCAAACGTGCGCACA
GTCCATCCAGAGGGCTTTACAGTGTACATATCAACCCATATCTCATTCCCTTCTT
TATCGGGTTACAGAACCAGTTTACGCAGTTTTCGGCTTAGTGAACAAAAGAAAT
CACCAATCCGTATGCCATGCGTTTATACGAATCCCTGTGTGATATCGTAAGCC
GGATGGCTCAGGCATCGTCTCTGAAAATCGACTGGATCATAGAGCGTTACCA
GCTGCCTCAAAGTTACCAGCGTATGCCTGACTTCCGCCGCCGCTTCTGCGAGG
TCTGTGTTAATGAGATCAACAGCAGAACTCCAATGCGCCTCTCATAATTGAGAA
AAAGAAAGGCCGCCAGACGACTCATATCGTATTTTCTTCCGCGATATCACTTC
CATGACGACAGGATAGTCTGAGGGTTATCTGTACAGATTTGAGGGTGGTTTCGT
CACATTTGTTCTGACCTACTGAGGGTAATTTGTCACAGTTTTGCTGTTTCTTCA

GCCTGCATGGATTTTCTCATACTTTTTGAACTGTAATTTTAAAGGAAGCCAAATTT
GAGGGCAGTTTGTACAGTTGATTTCCCTTCTCTTTCCCTTCGTGATGTGACCTGA
TATCGGGGGTTAGTTCGTATCATTGATGAGGGTTGATTATCACAGTTTATTACT
CTGAATTGGCTATCCGCGTGTGTACCTCTACCTGGAGTTTTTCCCACGGTGGAT
ATTTCTTCTTGCCTGAGCGTAAGAGCTATCTGACAGAACAGTTCTTCTTTGCTT
CCTCGCCAGTTTGCCTCGCTATGCTCGGTTACACGGCTGCGGCGAGCGCTAGTG
ATAATAAGTGACTGAGGTATGTGCTTCTTATCTCCTTTTGTAGTGTTGCTCTTA
TTTTAAACAACCTTTCGCGTTTTTTGATGACTTTGCGATTTTGTGTTGCTTTGCAG
TAAATTGCAAGATTTAATAAAAAACGCAAAGCAATGATTAAGGATGTTTCAGAA
TGAAACTCATGGAACACTTAACCAGTGCATAAACGCTGGTCATGAAATGACGA
AGGCTATCGCCATTGCACAGTTAATGATGACAGCCCGGAAGCGAGGAAAAATA
CCCGGCGCTGGAGAATAGGTGAAGCAGCGGATTTAGTTGGGGTTTCTTCTCAG
GCTATCAGAGATGCCGAGAAAAGCAGGGCGACTACCGCACCCGGATATGGAAAT
TCGAGGACGGGTTGAGCAACGTGTTGGTTATACAATTGAACAAATTAATCATATG
CGTGATGTGTTTGGTACGCGATTGCGACGTGCTGAAGACGATTTCCACCGGTG
ATCGGGGTTGCTGCCATAAAGGTGGCGTTTACAAAACCTCAGTTTCTGTTTCAT
CTTGCTCAGGATCTGGCTCTGAAGGGGCTACGTGTTTTGCTCGTGGAAAGTAAAC
GACCCCAAGGAAACAGCCTCAATGTATCACGGATGGGTACCAGATCTTCATATT
CATGCAGAAGACACTCTCCTGCCTTTCTATCTTGGGGAAAAGGACGATGTCACT
TATGCAATAAAGCCACTTGTGCGCCGGGGCTTGACATTATCCTTCTGTCTG
GCTCTGCACCGTATTGAACTGAGTTAATGGGCAAATTTGATGAAGGTAACCTG
CCCACCGATCCACACCTGATGCTCCGACTGGCCATTGAACTGTTGCTCATGAC
TATGATGTCATAGTTATTGACAGCGCGCCTAACCTGGGTATCGGCACGATTAAT
GTCGTATGTGCTGCTGATGTGCTGATTGTTCCACGCCTGCTGAGTTGTTTAC
TACACCTCCGCACTGCAGTTTTTCGATATGCTTCGTGATCTGCTCAAGAACGTTG
ATCTTAAAGGGTTGAGCCTGATGTACGTATTTTGTACCAAATACAGCAATAG
TAATGGCTCTCAGTCCCGTGGATGGAGGAGCAAATTCGGGATGCCTGGGGAA
GCATGGTTCTAAAAAATGTTGTACGTGAAACGGATGAAGTTGGTAAAGGTCAGA
TCCGGATGAGAAGTGTGTTTGAACAGGCCATTGATCAACGCTCTTCAACTGGTG
CCTGGAGAAATGCTCTTTCTATTTGGGAACCTGTCTGCAATGAAATTTTCGATCG
TCTGATTAACCACGCTGGGAGATTAGATAATGAAGCGTGCAGCTGTTATTCCA
AAACATACGCTCAATACTCAACCGGTTGAAGATACTTCGTTATCGACACCAGCTG
CCCCGATGGTGGATTGTTAATTGCGCGCGTAGGAGTAATGGCTCGCGGTAAT
GCCATTACTTTGCCTGTATGTGGTCCGGATGTGAAGTTTACTCTTGAAGTGCTC
CGGGGTGATAGTGTGAGAAGACCTCTCGGGTATGGTCAGGTAATGAACGTGA
CCAGGAGCTGCTTACTGAGGACGCACTGGATGATCTCATCCCTTCTTTTCTACT
GACTGGTCAACAGACACCGGCGTTCGGTGAAGAGTATCTGGTGTACATAGAAAT
TGCCGATGGGAGTCGCCGTGTAAGCTGCTGCACTTACCGAAAGTGATTATCG
TGTTCTGGTTGGCGAGCTGGATGATGAGCAGATGGCTGCATTATCCAGATTGGG
TAACGATTATCGCCCAACAGTGCTTATGAACGTGGTCAGCGTTATGCAAGCCG
ATTGCAGAATGAATTTGCTGGAATATTTCTGCGCTGGCTGATGCGGAAATATT
TCACGTAAGATTATACCCGCTGTATCAACACCGCCAAATTCCTAAATCAGTTG
TTGCTCTTTTTTCTACCCCGGTGAACCTATCTGCCCGGTCAGGTGATGCACTTCA

AAAAGCCTTTACAGATAAAGAGGAATTACTTAAGCAGCAGGCATCTAACCTTCAT
 GAGCAGAAAAAAGCTGGGGTGATATTTGAAGCTGAAGAAGTTATCACTCTTTTAA
 CTTCTGTGCTTAAAACGTCATCTGCATCAAGAACTAGTTTAAAGCTCACGACATCA
 GTTTGCTCCTGGAGCGACAGTATTGTATAAGGGCGATAAAATGGTGCTTAACT
 GGACAGGTCTCGTGTTCCAAGTGTATAGAGAAAATTGAGGCCATTCTTAA
 GGAAGTTGAAAAGCCAGCACCCCTGATGCGACCACGTTTTAGTCTACGTTTATCT
 GTCTTTACTTAATGTCTTTGTTACAGGCCAGAAAAGCATAACTGGCCTGAATATT
 CTCTCTGGGCCCACTGTTCCAATTGTATCGTCGGTCTGATAATCAGACTGGGAC
 CACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACT
 TCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCG
 GTCTGATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATT
 AGTCTGGGACCATGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACC
 ACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGAACCACGGTCCCACT
 CGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGG
 TCTGATTATTAGTCTGGGACCACGATCCCACTCGTGTTGTGGTCTGATTATCG
 GTCTGGGACCACGGTCCCACTTGTATTGTCGATCAGACTATCAGCGTGAGACTA
 CGATCCATCAATGCCTGTCAAGGGCAAGTATTGACATGTCGTCGTAACCTGTG
 GAACGAGTAACTCGGTGTGCGGTTGATGCCTGCTGTGGATTGCTGTG
 TCCTGTATCCACAACATTTTGCACGCGTTATGTGGACAAAATACCTGGTTAC
 CCAGGCCGTGCCGGCACGTTAACCGGGCTGCATCCGATGCAAGTGTGTGCGCTG
 TCGACGAGCTCGCGAGCTCGGACATGAGGTTGCCCGTATTCAAGTGTGCTGTA
 TTTGATTGTCTGAAGTTGTTTTACGTTAAGTTGATGCAGATCAATTAATACGAT
 ACCTGCGTCATAATTGATTATTTGACGTGGTTTATGGCCTCCACGCACGTTGT
 GATATGTAGATGATAATCATTATCACTTTACGGGTCCTTTCCGGTGATCCGACAG
 GTTACGGGGCGGGACCTCGCGGGTTTTCGCTATTTATGAAAATTTTCCGGTTT
 AAGGCGTTCCGTTCTTCTTCGTCATAACTTAATGTTTTTATTTAAAATACCTCT
 GAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAGCGAGCTTTTTGGCCTCTGTGTTT
 CCTTCTCTGTTTTTGTCCGTGGAATGAACAATGGAAGTCCGAGCTCATCGCTAA
 TAACTTCGTATAGCATAACATTATACGAAGTTATATTCGATGCGGCCGCAAGGGT
 TCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGCGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCA
 GAGCAGATTGACTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGC
 GTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCCATTGCGCATTCAAGGCTGCGCAACTG
 TTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAG
 GGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCA
 CGACGTTGAAAACGACGGCCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA
 TTCGAGCTCGGTACCCGGGGATCCTCGTTTAAAC

SEQ ID NO: 10 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155 дикого типа
 CATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG
 CGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTCCGGGGCGGGCCGGCGGGCGGGCGGGT
 GTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTTGCTAGTGCCGGG

GCGGTA AAAAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCACGGGAAGTGACATTT
TTCCCGCGGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGTAACCAAGTAAGATT
TGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAAACGGGGAAGTGAAATCTGATTAATTTTCGC
GTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTGAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTACG
TGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGTAGGTGAATTTCCGCGTTCGGGGTCAAAG
TCTCCGTTTTATTATTATAGTCAGCTGACGCGGAGTGTATTTATACCTCTGATC
TCGTCAAGTGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCTGCCGCT
CTCCGCTCCGCTCCGCTCGGCTCTGACACCGGGGAAAAAATGAGACATTTTAC
CTACGATGGCGGTGTGCTCACCGGCCAGCTGGCTGCTGAAGTCCTGGACACCC
TGATCGAGGAGGTATTGGCCGATAATTATCCTCCCTCGACTCCTTTTGTAGCCAC
CTACACTTCACGAACCTACGATCTGGATGTGGTGGGGCCAGCGATCCGAAC
GAGCAGGCGGTTTTCCAGTTTTTTTCCAGAGTCCATGTTGTTGGCCAGCCAGGAG
GGGGTCAACTTGAGACCCCTCCTCCGATCGTGGATTCCTCCGATCCGCCGCA
GCTGACTAGGCAGCCGAGCGCTGTGCGGGACCTGAGACTATGCCCCAGCTG
CTACCTGAGGTGATCGATCTCACCTGTAATGAGTCTGGTTTTCCACCCAGCGAG
GATGAGGACGAAGAGGGTGTAGCAGTTTGTGTTAGATTCTGTGGAACAACCCGG
GCGAGGATGCAGGTCTTGTCAATATCACCGGAAAAACACAGGAGACTCCCAGAT
TATGTGTTCTCTGTGTTATATGAAGATGACCTGTATGTTTATTTACAGTAAGTTTA
TCATCTGTGGGCAGGTGGGCTATAGTGTGGGTGGTGGTCTTTGGGGGTTTTTT
AATATATGTCAGGGGTTATGCTGAAGACTTTTTTATTGTGATTTTTAAAGGTCCAG
TGTCTGAGCCCGAGCAAGAACCTGAACCGGAGCCTGAGCCTTCTCGCCCCAGG
AGAAAGCCTGTAATCTTAACTAGACCCAGCGCACCGGTAGCGAGAGGCCTCAG
CAGCGCGGAGACCACCGACTCCGGTGCTTCTCATCACCCCGGAGATTCACC
CCCTGGTGCCCTGTGTCCCGTTAAGCCCGTTGCCGTGAGAGTCAGTGGGCGG
CGGTCTGCTGTGGAGTGCATTGAGGACTTGCTTTTTGATTCACAGGAACCTTTG
GACTTGAGCTTGAAACGCCCCAGGCATTAACCTGGTCACCTGGACTGAATGAG
TTGACGCCTATGTTTGTCTTTGAATGACTTAATGTGTATAGATAATAAAGAGTGA
GATAATGTTTTAATTGCATGGTGTGTTAACTTGGGCGGAGTCTGCTGGGTATAT
AAGCTTCCCTGGGCTAAACTTGGTTACACTTGACCTCATGGAGGCCTGGGAGTG
TTTGGAGA ACTTTGCCGGAGTTCGTGCCTTGCTGGACGAGAGCTCTAACAATAC
CTCTTGGTGGTGGAGGTATTTGTGGGGCTCTCCCAGGGCAAGTTAGTTGTAG
AATCAAGGAGGATTACAAGTGGGAATTTGAAGAGCTTTTGAATCCTGTGGTGA
GCTATTGGATTCTTTGAATCTAGGCCACCAGGCTCTCTTCCAGGAGAAGGTCAT
CAGGACTTTGGATTTTCCACACCGGGGCGCATTGCAGCCGCGGTTGCTTTTCT
AGCTTTTTTGAAGGATAGATGGAGCGAAGAGACCCACTTGAGTTCGGGCTACGT
CCTGGATTTTCTGGCCATGCAACTGTGGAGAGCATGGATCAGACACAAGAACAG
GCTGCAACTGTTGCTTCCGTCCGCCGTTGCTGATTCCGGCGGAGGAGCAAC
AGGCCGGGTCAGAGGACCGGGCCCGTCCGGATCCGGAGGAGAGGGCACCGA
GGCCGGGCAGAGGAGCGCGCTGAACCTGGGAACCGGGCTGAGCGGCCATC
CACATCGGGAGTGAATGTGCGGCAGGTGGTGGATCTTTTTCCAGA ACTGCGGC
GGATTTTACTATTAGGGAGGATGGGCAATTTGTTAAGGGTCTTAAGAGGGAGA
GGGGGGCTTCTGAGCATAACGAGGAGGCCAGTAATTTAGCTTTTGTGATGA
CCAGACACCGTCCAGAGTGCATCACTTTTTCAGCAGATTAAGGACAATTGTGCCA

ATGAGTTGGATCTGTTGGGTCAGAAGTATAGCATAGAGCAGCTGACCACTTACT
GGCTGCAGCCGGGTGATGATCTGGAGGAAGCTATTAGGGTGTATGCTAAGGTG
GCCCTGCGGCCCGATTGCAAGTACAAGCTCAAGGGGCTGGTGAATATCAGGAA
TTGTTGCTACATTTCTGGCAACGGGGCGGAGGTGGAGATAGAGACCGAAGACA
GGGTGGCTTTCAGATGCAGCATGATGAATATGTGGCCGGGGGTGCTGGGCATG
GACGGGGTGGTATTATGAATGTGAGGTTACGGGGCCCAACTTTAACGGCAC
GGTGTTTTTGGGAACACCACTGGTCTGCACGGGGTGGAGCTTCTATGGGT
TTAACAAACACTGTGTGGAGGCTGGACCGATGTGAAGGTCCGCGGTTGCGCC
TTTTATGGATGTTGGAAGGCCATAGTGAGCCGCCCTAAGAGCAGGAGTTCATT
AAGAAATGCTTGTGGAGAGGTGCACCTTGGGATCCTGGCCGAGGGCAACTG
CAGGGTGCACCAATGTGGCCTCCGAGTGCAGTTCGTTGCTCATGCTAGTCAAGA
GCGTGGCGGTAATCAAGCATAATATGGTGTGCGGCAACAGCGAGGACAAGGCC
TCACAGATGTGACCTGCACGGATGGCAACTGCCACTTGTGAAGACCATCCAT
GTAACCAGCCACAGCCGGAAGGCTGGCCCGTTCGAGCACAACCTTGTGAC
CCGCTGCTCCTTGCATCTGGGCAACAGGCGGGGGGTGTTCTGCCCTATCAAT
GCAACTTTAGTACACCAAGATCTTGCTAGAGCCCGAGAGCATGTCCAAGGTGA
ACTTGAACGGGGTGTGGACATGACCATGAAGATCTGGAAGGTGCTGAGGTAC
GACGAGACCAGGTCCCGGTGCAGACCCTGCGAGTGCGGGGGCAAGCATATGA
GGAACCAGCCCGTGTGCTGGATGTGACCGAGGAGCTGAGGACAGACCACTTG
GTTCTGGCCTGCACCAGGGCCGAGTTTGGTCTAGCGATGAAGACACAGATTG
AGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAATATATAAGTTGGGG
GTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAGCCATGAGCGGGA
GCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAGCATCGTGAGCCC
TTATTTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGG
GCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTCCTGCCCGCAAATTCGCCACGCTGACC
TATGCGACCGTGCAGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCCGCCGCCA
CCGACGCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTCATTCTGGG
ACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCGCCGTTGCGGAT
GACAAGCTGACCGCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAGTGGG
TGACCTTCTCAGCAGGTGATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTCCTCCCTGCAAG
CTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTAAGATAAATAAAACCAGACTC
TGTTTGGATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTATAATTTCC
GCGCGGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGCTTGGGGTGCGGTGTATC
TTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAG
CCCGTCCCGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCATGCTCCGGGGTG
GTGTTGTAGATGATCCAGTCTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCCTAAAAAT
GTCCTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAAGTGTTA
CAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTCGGGGAGAGATGATGTGCATCTTG
GACTGTATTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCAGATCCCTTCTGGGATTCATGT
TGTGCAGGACCACCAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGAATTTGTCATGCA
GCTTAGAGGGAAAAGCGTGAAGAAGTGGAGACGCCCTTGTGGCCTCCAGAG
TTTTCCATGCATTCGTCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGAGGCAGCTTG
GGCAAAGATATTTCTGGGGTGCCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAAGT

CGTCATAGGCCATTTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCCGACTGGGGGATG
ATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATTTCCCA
GGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGATGAAGAAAA
CGGTTCCGGAGCCGGGAGATTAACCTGGGATGAGAGCAGGTTTCTAAGCAGC
TGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACCGGTTGCAGC
TGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGGAGGAGGGGGCCACCT
CGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCGACCAGATCCGCCAGAAGG
CGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAGCGG
CTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCA
GGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCCAGCATATCT
CCTCGTTTCGCGGGTGGGGCGACTTTTCGCTGTAGGGCACCAGCGGTGGTCC
TCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCCTTCATGGGCGCAGGGTCTCTGTCAGGGT
GGTCTGGGTACCGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTG
CGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTCGCG
GTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCTCCGCGGCGT
GTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGCACGAGGGGCAGAG
CAGGCTCTTGAGCGCGTAGAGCTTGGGGCGAGGAAGACCGATTGGGGGAG
TAGGCGTCCGCGCCGACAGCCCCGCACACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGG
TGAGCTCGGGGCGCGCCGGTCAAAAACAGGTTTCCCCCATGCTTTTTGATG
CGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCGCTCGGTGACGAAGAG
GCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCAGGGGGTCC
CTCGGTCTTCTCGTAGAGGAACCTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTC
CAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTGTGTCCACTA
GGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTAAGACACATGTCGCCTTCTCGGCGTCC
AGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCTGACGG
GGGGGTATAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGTCCTCTTCCGCATCG
CTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAATTTCCCTCTCGAAGGCGGGCAT
GACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCAAAAACGAGGAGGATTTGATGTTTAC
CTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAACAC
GATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGAGA
GCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCGGCGCGCTCC
TTGGCCCGCATGTTGAGCTGCACGTAATCGCGCGCAGCGCAGCGCCACTCGG
GGAAGACGGTGGTGCCTCGTCCGGGACCAAGGCGCACGCGCCAGCCGCGGTT
GTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCG
TTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGCAGCAGCAGAAGGGGGGCGAGGGGGT
CGAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTGA AAAACCCCGGGGCG
CAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGAACCTTGCATGTCCAGCGCCTGCT
GCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGGCGGGCCCC
AGGGCATGGGGTGGGTGAGTGCAGGCGGTACATGCCGAGATGTCATAGAC
GTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGCGGCCG
CGGATGCTGGCGCGCAGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGGCGAGGAGGT
CGGGGCCAGGTTGGTGGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCC
TGAAGATGGCATGCCAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAG

CTGGCGTCCTGCAGGCCGACGGCGTCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGC
GCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCGCAGTAGTCCG
AGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCG
CGTTGAGGACAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGGAAACCG
TCCGGTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTGGTA
GGCGCAGCAGCCCTTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCGGCCTTGCGG
AGCGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTA
GTGCTTGAAGTCGGAGTCGTGCGAGCCGCCCGCTCCCAGAGCGAGAAGTCG
GTGCGCTTCTTGAGCGGGGGTGGGCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGA
GGATTTTGC CGCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGTGCGGAAGGGCCCCGG
CACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCAGCACGATCTCGTGAAGC
CGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCCGCCCTTT
ACGGTGGGCGACTTCTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGCGAG
GCCGTGCTCGGCCAGGGCCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTGTCTCTGAGGAAG
GACTTCCAGAGGTGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCTGAAGGTCC
TGAAGTGGCGGCCACGGCCATTTTTCGGGGGTGTGACAGTAGAAGGTGAGG
GGTCTTGCTGCCAGCGGTCCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTGCGCGCGG
CGGTGACCAGGCGCTCGTCGCCCCCGAATTCATGACCAGCATGAAGGGCACG
AGCTGCTTCCGAAGGCCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATCGTAGGTGACA
AAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCTCCC
GCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAAGTCCCGTCCG
CGGGCCGAACACTCGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGTACTGGCAGCG
CTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTGCGCCGCGCACGAGGA
AGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATGGCTGTTCTCT
TCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGT
GAGCGGACCACCACGCCGCGAGCCGAGGTCCAGATATCGGCGCGCGG
GGTCCGAGTTTGTGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAG
CTCCCGCGGGCGGCAGGTGAGCCGGGAGTTCTTGCAGGTTACCTCGCAG
AGTCGGGCCAGGGCGCGGGGAGGTCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGGCG
TGTTGGTGGCGGCGTGCATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGCGAC
GACGGTGCCCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGT
GCCGCGGGCGGGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCAGG
GGCGGCAGCGGCACGTGCGGCTGGAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGTGTGCC
CGGAGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGGCGGTTGATCTCCTGGATCTGGC
GCCTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCG
ACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGCCTGGCGCAGGATCTCCTGCAC
GTCTCCCGAGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTCTC
CTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGCCGCGAGGTGTTG
GAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGAC
TCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGC
GCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGCAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCT
GGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATG
ACCCAGCGGGCGAACGTGGATTGTTGATGTCCCCAAGGCCTCCAGCCGTT

CATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGCGCCG
ACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGCG
ACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTCTTCTCCGCTAGCATCACCACCTCC
TCTCTTCTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCTTCTCGGGGGT
GGCGGCGGCGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCAC
CGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGGATCATCTCCCCGCGGCGGCGGCGCATG
GTCTCGGTGACGGCGGCGGCTTCTCCCCGGGGCGCAGTTGGAAGACGCCGC
CGGACATCTGGTGTGGGGCGGTTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGAC
GATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGGACCTGAGGGAGT
CCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACAGTCGCAGT
CGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCGGGGGTGGGGGGAGTGTG
TGCGGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTTGACACGGCGG
ATGGTACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCCGGCCTGCTGGATGCGGAGGC
GGTCCGGTATGCCCCAGGCTTCTGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCCTTGTAGTAG
TCTTGATGAGCCTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTCTGCTTCTTCCA
TGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCGCCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGT
GACCCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCGGCGACGACGCGC
TCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGAAGTCATCCAA
GTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCA
TGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTACCTG
AGTCGCGAGTAGGCGCGGGAGTCAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCGCGACCA
GGTACTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCA
GCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGCATGAGGCGGTG
GTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGCGGTGGTGGAG
GCGCGCGGGAAGTCGCGCACCCGTTCCAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGT
GCTCCATGGTAGGCGTGTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTC
TAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTTCCGTGGTCTGGTGA
ATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTGAGCCCCGGGTCCG
GGCCGGACGGTCCGCCATGATCCACGCGTTACCGCCCCGCGTGTGCAACCCA
GGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCTTTTGGCGTTTTTCTGGCCG
GGCGCCGGCGCCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGG
CTCGCTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAAC
CCGGTTCGAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGACCCGCGGCTAAGGTGTTGGA
TTGGCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGC GGATTGACTCCGGACACGGG
GACGAGCCCCTTTTATTTTTGCTTTCCCCAGATGCATCCGGTGTGCGGCAGAT
GCGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAG
CAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCT
CGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGGGGGCCGGCTG
ACGACCCCGAGGAGCCCCCGCGCGCAGGGCCAGACACTACCTGGACCTGGA
GGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCCGAGCGCCACCC
GCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAAC
CTGTTAGGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGG
TTCAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTG

CGCGAGGAGGACTTTGAGCCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCCCGCGCGC
GCGCACGTGGCGGCCGCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGACGGTGAACC
AGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCG
CGCGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCT
GGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGTATAGTGC
AGCACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAG
CCCAGGGTTCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCATAGTGGT
GCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAACTACTCG
ATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGT
GCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGA
AGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCAC
AAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGGCGGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGC
ACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCAGGGAGGCGG
AGTCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGCCGGCGGGC
CCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGA
TGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCGGGTGGT
GTTCCGGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGC
TCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACCTCAGACGACTGGCGACAGGTCA
TGGACCGCATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTCCGGCAGCA
GCCGCAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGC
TCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAA
CAGGGCCATCCGCCCGGACGAGGCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAG
CGCGTGGCCCCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGG
TGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGGAGCGCGCGGATCGGCAGG
GCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCAGCCGGCC
AACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCGGC
TGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGCCCCGACTA
CTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTT
TCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCGGCGACCGGG
CGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGATC
GCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTACCTGGGGCACC
TGCTGACCCTGTACCGGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACAC
CTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGAGC
AGCCTGGAGGCGACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCC
CTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCGCTACGTGCAGC
AGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCCAGCGTGGCGCT
GGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCT
TACATCAACCGCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCGGCCGTGAACCCGA
GTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCGCACTGGCTCCCGCCGCCCGGGTTCT
ACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTCTGTGGGACGA
CATGGACGACAGCGTGTCTCCCCGCGGCCGAGGCGCTGGCGGAAGCGTCC
CTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCGCCGCCGCGGCA
GCAGCGGCGTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCCGCCGCGCGCC

CCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCTTTCCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGCACAG
CGAGCGCACCCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACT
CCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCTTCCCAACAAC
GGGATAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCGCAGGA
GCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGCGCCAGCGCCACGA
CCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGCAGC
GTGCTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTGCGGCACCTGCGCCCCGCC
TGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATT
AAATAAACTACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTTGTGTTCCCTT
CAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTTTACGAGA
GCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGGCCCTTCTCCCTTTGCGTGCAGCT
GCTGGAGCCGCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCCTACGGGGGGGAGA
AACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTGACACCACCCGGGTGTA
CTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACC
ACAGCAATTTTTGACCAGGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCGAGCGAGG
CCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCACTGGGGCGGCGACCTG
AAAACCATCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTTATGTTACCAAT
AAGTTCAAGGCGGGGTGATGGTGTGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGG
TGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCC
GAGACCATGACATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAA
GTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTTGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACA
CCAGGAACCTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTACCAGGGCTGGTTATGCCCGG
GGTGTACACCAACGAGGCCCTCCATCCCGACATCATCTGCTGCCCGGCTGCG
GGTGGACTTCACCTACAGCCGCTGAGCAACCTCTGGGCATCCGCAAGCGG
CAGCCCTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGGCA
ACATCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAT
GAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCGCGCCTCCGCGCGCGCGAGCAG
GGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCC
GCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGC GG
TGC GCGGAGACACCTTCGTACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGA
GGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGCGGCGGCGGCGTT
GGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCAAGGAGCCCGT
GATTAAGCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGA
CAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACCTACGGCGACC
CGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGGACGTGACCTG
CGGCTCGGAGCAGGTGTA CTGGTGCCTGCCGACATGATGCAAGACCCCGTGA
CCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCT
GCTGCCCGTGC ACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCCAGC
TCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAGAACC
AGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCACCATCACACCGTCAGTGA AACGTT
CCTGCTCTACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGT
CCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCTACGTTTACA
AGGCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCTCCTTTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAA

CACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAACTCCGGCTGGGGACT
GCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTTCGGAGGGGCGAGGAAGCGTTCCGAGCAG
CACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAAC
GCGGCCGCGCGGGGCGCACACCGTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGG
AGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCA
GACCGTGGTGCGGGGCGCGCGGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCGCGGAA
GCGCGTGGCCCGCCGCCACCGCCGCCACCCGGGGCCGCGCCAAACGCGC
CGCCGCGGCCCTGCTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGGCCGCGCGCCGCCAT
GAGGGCCGCGCGCCGCTTGGCCGCCGGCATCACCGCCGCCACCATGGCCCC
CGTACCCGAAGACGCGCGGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCATCAGTGACATGG
CCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGTACTGGGTGCGCGACTCGGTGACCGGCAC
GCGCGTGGCCCGTGCGCTTCCGCCCCCCGCGGACTTGAGATGATGTAAAAAAC
AACTGAGTCTCTGCTGTTGTGTGTATCCAGCGGCGGGCGCGCGCAGC
GTCATGTCCAAGCGCAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTGCTCGCGCCGGA
GATCTATGGGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAA
AGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAG
TTCCTGCGCGCCACGGCGCCCAGGCGCCCGGTGCAGTGGAAGGGCCGGCGC
GTAAAGCGCGTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTACGCCCGGCGAGC
GCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGAC
CTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGGAAGCGTCA
GCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAA
CCCCACCCAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGC
GCACCCTCCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGGGCGACCTGGCG
CCCACCGTGCAGTCTATGTTGCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGG
AGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGACATCAGGGTCCGCCCCATC
AAGCAGGTGGCGCCGGGCTCGGCGTGCAGACCGTGGACGTGGTCAATCCCA
CCGGCAACTCCCCCGCCGCCGCCACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGA
GACACAGACCGATCCCGCCGACCCGCGAGCCGCGAGCCGCCCGCCGCGACCTCC
TCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTCAGTCCCC
GCGCGGTGCGGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACGCGCTCCTGCCCG
AGTACGCCTTGCATCCTTCCATCGCGCCCACCCCGGCTACCGAGGCTATACC
TACCGCCCGCAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCCGTCCCCGCCGACGCGCCG
CCGCCACACCCGCCGCCGCCGCCGACGCGCCAGCCCGCACTGGTCCAGT
CTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGGACGGACACACCCTGGTGTGCCAGGGCG
CGTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTGGTTCTTGCAGATATGGCC
CTCACTTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCG
CCGAGGAGGGGTCTGGCCGGCCGCGGCCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGC
GCACCGGCGGCGACGCGCCACAGCCGACGCATGCGCGGGCGGGGTGCTGCC
CCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCGGCATCGGCGCCGTGCCCGGGATCGCCT
CCGTGGCCTTGAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAACCTTGCAAATA
TGGAATAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGT
GACTATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTGCCTGGCCCCGCGTACG
GCTCGCGCCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGC

GGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCGGCATTAAGTATCGGGTCT
TGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGT
TGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTCCAGCAGAAGGTGGTGGAGGGCCTG
GCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATA
AGATCAACAGCAGACTGGACCCCGGCCCGGTGGAGGAGGTGCCGCCGGC
GCTGGAGACGGTGTCCCCCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCGCGGCCCGAT
AGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGCAGACCGATGAGCCGCCCCCGTATGAGGA
GGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCATGGCCACC
GGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCACGCTGGACTTGCCTCCGCCCGCCG
ATGTGCCGAGCAGCAGAAGGGCGCACAGCCGGGCCCGCCCGCGACCGCCTC
CCGTTCTCCGCCGGTCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGGCCCGCCCGCGGGGG
GGTCCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTG
GGGGTGCGGTCCGTGAAGCGCCCGGATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTG
TTGTATGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCAGAGGAGCTGCTGAGTCGCCG
CCGTTCCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCA
TCGATGATGCCCGAGTGGTCTGACATGCACATCTCGGGCCAGGACCGCTCGA
GTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACCAGAGCTACTTCA
GCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACC
ACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGGTTCAATCCCGTGGACCGCGAGGA
CACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCTGGCCGTGGGCGACAACCGC
GTGCTGGACATGGCCTCCACTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGG
TCCACTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCAAGG
GCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAACTCAGGCAGTTGAAGAA
GCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGC
AGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCTTTCTGGCGAAAAAATT
AGTAAAGATGGTCTGCAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAAACCT
ATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGG
AATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACTCC
CATGAAACCATGCTATGGTTCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCA
GGGTGTAATAACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGC
AATTCTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACAAACATTCAGCCCAA
ATTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTC
TTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAATCATGCTGGGTGAGCAGTC
CATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTATCGGCCTCAT
GTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTT
GAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACACAGAAGTGTCTACCAGCTCTT
GCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGT
GGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGAAGTGAAGACGA
GCTCCCCAACTATTGTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAGTACTGACTTACCA
GGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAG
ATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAAACAATTCGCTATGG
AGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCTGTACTCCAACGTGGCGC
TGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGACATCTCTGACA

ACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTG
GACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCTGGTTCGCTGGACTACATGGACAACGT
CAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCC
TGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTTCTTT
GCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACCTT
AGGAAGGATGTCAACATGGTCTCCAGAGCTCTTGGGTAACGATCTCAGGGT
GGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCC
CCATGGCCCAACACCGGCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACC
AACGACCAGTCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCAACATGCTCTACCCATA
CCCGCCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGC
CTTCCGCGGCTGGGCTTACCCCGCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGG
GCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACG
GCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGTCTCGGTACCTTCGACTCCT
CGGTACGCTGGCCGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAACGAGTTCGAGATC
AAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGCCCCAGTGCAACATGACCA
AGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACATAACATCGGCTACCAGGGC
TTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCTCAGGAACCTT
CAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGA
GGTGGGCATCATCCACCAGCACAACTCGGGCTTCGTGGGCTACCTCGCC
CCACCATGCGCGAGGGACAGGCTACCCCGCCAACCTCCCTATCCGCTCATA
GGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAAGTCTCTGCGACCGCAC
CCTCTGGCGCATCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGA
CCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCTCGACATGACCT
TCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCACCTTCTCTATGTTCTGTTGAAGTCT
TTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGACCGCGGCGTTCATCGAGACCGTGTAC
CTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACACCTAAAGAAGCAAGCCGCA
GTCATCGCCGCTGCATGCCGTGGGTTCCACCAGCAAGAGCTCAGGGCCAT
CGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCT
TCCCTGGCTTGTCTCCCAACACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCC
GGCCGCGAGACCGGGGGCTGCACTGGCTGGCCTTCGCTGGAACCCGCGCT
CCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCGGCTTTTCGGACAGCGGCTCAAGC
AAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGTGCTGCGTGCAGCGCCATCGCCTCC
TCGCCGACCGCTGCGTCAACCCTCGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGGC
CCGACTCGGCCGCTGCGGTCTTCTGCTGCATGTTTCTGCACGCCCTTGTGC
ACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCACCATGAACTTGTGACGGGG
GTGCCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTGAGCCCCACCTGCGCCGCAA
CCAGGAGCAGCTTACAGCTTCTGGAGCGCCACTCGCCTTACTTCCGCCGCC
ACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAGAGATGCAA
GAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTCTCAATAAATGGCATTTTTTATTT
ATACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACCACCACCCGCGTTGTGCCATC
TGGCTTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAGTCGCCGTGCGCCACGG
GCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCCCCACTTGAACCTGGGCACC
ACCAGGCAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCGCTCCACAGGCTGCGGGTCAGCA

CCAGCGCGTTTCATCAGGTCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGCAGTTGGGGCC
GCCGCCCTGCGCGCGCGAGTTGCGGTACACCGGGTTGCAGCACTGGAACACC
AACAGCGCCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCACGCTGCGGTGCGGAGATCAGCT
CGGCGTCCAGGTCTCCGCGTTGCTCAGCGCGAACGGGGTCATCTTGGGCACT
TGCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTGCCCCGGTTTCGAGTTGCAGTCGCAGCGCA
GCGGGATCAGCAGGTGCCCGTGCCCGGACTCGGCGTTGGGGTACAGCGCGCG
CATGAAGGCCTGCATCTGGCGGAAGGCCATCTGGGCCTTGGCGCCCTCCGAGA
AGAACATGCCGCAGGACTTGCCCGAGAAGTGGTTTGGGGGCGAGCTGGCGTC
GTGCAGGCAGCAGCGCGCGTGGTGTGGCGATCTGCACCAGTTGCGCCCC
CACCGGTTCTTACGATCTTGGCCTTGGACGATTGCTCCTTACGCGCGCGCTGC
CCGTTCTCGTGGTACATCCATCTCGATCACATGTTCTTGTTCACCATGCTGC
TGCCGTGCAGACACTTACGCTCGCCCTCCGTCTCGGTGCAGCGGTGCTGCCAC
AGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGGTCACCTCCGCGAAGGACTG
CAGGTACCCCTGCAAAAAGCGGCCATCATGGTCACGAAGGTCTTGTGCTGCT
GAAGTCCAGTGCAGCCCGCGGTGCTCCTCGTTCAGCCAGGTCTTGCACACGG
CCGCCAGCGCCTCCACCTGTCGGGCGAGCATTTGAAGTTCACCTTCCAGCC
TTCTCCACGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGCAGCGCCGCTCCATGCCCTTCTCC
CAGGCCGACACCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTCTTACCATCACCGTGGCCG
CCGCCTCCGCCGCGCTTTCGCTTTCGCCCGCGCTGTTCTTCTTCTTCTCCT
CTTCTCGCCGCCGCCACTCGCAGCCCCGCACCACGGGGTCTTCTTCTGCT
AGGGCGTGCACCTTGGCGTTGCCGTTGCGCCCTGCTTATGCGCACGGGCG
GGTTGCTGAAGCCCACCATCACAGCGCGCCTCTTCTTGTCTGCTCCTCGCTG
TCCAGAATGACCTCCGGGGAGGGGGGTTGGTCATCCTCAGTACCGAGGCAC
GCTTCTTTTTTCTTCTGGGGGCGTTCGCCAGTCCGCGGTGCGGGCCGCTGCC
GAGGTCAAGGCCGAGGGCTGGGCGTGCAGCGCACAGCGCGTCTGCGAG
CCGTCTCTGCTCCTCCTCGACTCGAGACGGAGGCGGGCCCGCTTCTTGGGG
GCGCGCGGGGCGCGGAGGGCGGCGGCGGACGGAGACGGGGACGAGACA
TCGTCCAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCCGCTCCGCGCTCGGGGGTG
GTCTCGCGTGGTCTCTTCCCGACTGGCCATCTCCCACTGCTCCTTCTCCTAT
AGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTCGAGAAGGAGGAGGACAG
CCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCGACACCACCGCCAATGCCG
CCGCGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAGTACCACCTCCCCAGCGA
CGCACCCCCGCTCGAGAATGAAGTCTGATCGAGCAGGACCCGGGTTTTGTGA
GCGGAGAGGAGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAAGGAGGAGGTGCGCCGCTC
AGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACGACGACGAGATAAGGATGAGA
CAGCAGTCGGGCGGGGGAACGGAAGCCATGATGCTGATGACGGCTACCTAGA
CGTGGGAGACGACGTGCTTAAAGCACCTGCACCGCCAGTGCCTCATCGTCT
GCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCTGGACGTGGCGGAGGTGAG
CCGCGCCTACGAGCGGCACCTTTCGCGCCGACGTGCCCCCAAGCGCCGG
GAGAACGGCACCTGCGAGCCAACCCGCGTCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGC
GGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCCAAAAGTCAAGATCCC
CCTCTCTGCCGCGCAACCGCACCCGCGCCGACAAAACCTGACCCTGCGG
CAGGGCGCCACATACCTGATATCGCTCTTGGAGGAAGTGCCCAAGATCTT

CGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGCGAACGCTCTGCACGGAGAC
AGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGTGGTGGAGCTCGAGGGCGACAACG
CGCGCTTGGCCGTACTCAAGCGCAGCATAGAGGTCACCCACTTTGCCTACCCG
GCGCTAACCTGCCCCCAAGGTCATGAGTGTGGTCATGGGCGAGCTCATCAT
GCGCCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAAC TTGCAAGAGTCTCCGAG
GAAGGCCTGCCCGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTGGAGACCC
GCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAGCTCATGATGGCCGCGGTGT
GGTCACCGTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTTCTTCGCGGACCCCGAGATGC
AGCGCAAGCTCGAGGAGACCCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGC
CAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCTCCTACCTGGG
CATCCTGCACGAGAACCCTCGGGCAGAAGCTCCTGCACTCCACCCTCAAAG
GGGAGGCGCGCCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTCTTCTCTGTACT
ACCTGGCAGACGCCATGGGGTCTGGCAGCAGTCCCTGGAGGAGCGCAACC
TCAAGGAGCTGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCCCTCAGGGACCTCTGGACGGGC
TTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCCGCGCTGGCGGACATCATTTTCCGAGCG
CCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCGACTTACCAGCCAGAGCATGC
TGCAGAACTTCAGGACTTTCATCCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGCCGGCCACT
TGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCTGCCATCAAGTACAGGGAGTGGCCGCGC
GCCGCTCTGGGGCCACTGCTACCTTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCCTACC
ACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTG
CCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCTCTAGTCTGCAACCCGAGCTGC
TCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGAC
GAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTCCGC
CTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATCAGGTTCTA
CGAAGACCAATCCCGCCCGCCAAAGGCGGAGCTCACCGCCTGCGTCATCACCC
AGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCGAGAGTTC
TTGCTGAAAAGGGTGGGGGGTGTACCTGGACCCCAAGTCCGGCGAGGAGC
TAAACCCGCTACCCCGCCGCGCCAGCAGCGGGACCTTGCTTCCAGGAT
GGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCCGCGCCGCGCCGCGCAGCCATACATGCTT
CTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTTCGGACG
AGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGACGA
GGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGTGC
GCAGCCCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTCCGAACCCAGCACCAGCGCTAT
AACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGCGCCACCCGCCCGCAGACCAACCGTAGA
TGGGACACCACAGGAACCGGGTTCGGTAAGTCCAAGTGCCCGCCGCGCCAC
CGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAA
GAACGCCATAGTCGCTGCTTGAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTGCCCC
GCCGCTTCTGCTATTCCACCACGGGGTGCCTTTCCCGCAATGTCCTGCATT
ACTACCGTCTCTACAGCCCTACTGCAGCGGCGACCCAGAGGCGGCGAGCG
GCAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGCAAGACA
GCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCAGCGGCGGGAGCGGTGGGC
GCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAG
GATCTTCCCCTTTGTATGCCATCTTCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGA

GCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCCTCACCCGCAGCTGTCTGTATCA
CAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGACGCGGAGGCACTCTTCA
GCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTA
GGCGGGAGAAAACTACGTCATCGCCGGCCGCCGCCAGCCCGCCAGCCGAG
ATGAGCAAAGAGATTCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGAGATGGG
ACTCGCGGGGAGCGGCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGC
GCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACGGGATCCGCGCCAGCGAAACCA
AATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCCACGCCCCGCCATAATCTCAACC
CCGAAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTGTACCAGGAAACCCCTCCGCCACCACC
GTACTACTCCGCGTGACGCCAGGCCGGAAGTCCAGATGACTAACTCAGGGGC
GCAGCTCGCGGGCGGCTTTTCGTACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATA
AGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAG
CTCTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAACCTTTCAGCTCGCCGATCCGGCC
GCTCTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCTGACTCTGCAGACCTCGTCCCTCG
GAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCTCCAGTTCGTGGAGGATTCGTGC
CCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGACGCTACCCCGACCAG
TTCATTCCGAACTTTGACGCGGTGAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTGAAT
GTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCC
GCCACAAGTGCTTCGCCCGCGTTCTGGTGAGTTCTGCTACTTTTCAGCTACCCG
AGGAGCATAACCGAGGGGCCGGCGCACGGCGTCCGCCTGACCACCCAGGGCGA
GGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCCGTCCCCTGCTAGTGGAGCG
GGAGCGGGGTCCCTGTGTCCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAACCTGGAT
TACATCAAGATCTTTGCTGTCTCTGTGCTGAGTTTAAATAAACGCTGAGATCA
GAATCTACTGGGGCTCCTGTGCGCATCCTGTGAACGCCACCGTCTTCACCCACC
CCGACCAGGCCAGGCGAACCTCACCTGCGGTCTGCATCGGAGGGCCAAGAA
GTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTTGTGGTTTACAACAGCTTCGA
CGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGTCTCAGCTACTCCATCC
ACAAGAACACCACCCTCAAACCTTCCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTACGAGT
GCGTCACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGCCTGATCGTAAACCAGAGCTTT
CCGGGAACAGATAACTCCCTCTTCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAACT
CCCCGGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGACCCTTGTGGGGTTAGGATTTT
TTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTTAAATCAAAGTTTCCCTTGAGATTTGTTCTTCC
TTCTACGTGATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACCCTTTCTTCGGAATCA
GGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTTTCC
TTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCGCCGCCTGCTGCGCACACATCT
ATATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGTGCCACCCAAGATGAACAGGTA
CATGGTCCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCCTGCAGCGCCGCCA
AAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGCAATGTAACCTTCAAGCCCGAGG
GTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTTACCAATCATGAGAGGCTGCGCA
TCGACTACAAAAACAAAACCTGGCCAGTTTGCAGTCTATAGTGTGTTTACGCCCG
GAGACCCCTCTAACTACTCTGTCACCGTCTTCCAGGGCGGACAGTCTAAGATAT
TCAATTACACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCGATGCGGTCATGTACATGTCAAAA
CAGTACAACCTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGGCGTGTGTGGAAAATACTGGGTCT

TACTGCTGTATGGCTTTCGCAATCACTACGCTCGCTCTAATCTGCACGGTGCTAT
ACATAAAATTCAGGCAGAGGCGAATCTTTATCGATGAAAAGAAAATGCCTTGATC
GCTAACACCCGGCTTTCTATCTGCAGAATGAATGCAATCACCTCCCTACTAATCAC
CACCACCCTCCTTGCATTGCCATGGGTTGACACGAATCGAAGTGCCAGTGG
GGTCCAATGTACCATGGTGGGCCCGCCGGCAATTCCACCCTCATGTGGGAA
AAATTTGTCCGCAATCAATGGGTTCAATTTCTGCTCTAACCGAATCAGTATCAAGC
CCAGAGCCATCTGCGATGGGCAAAATCTAACTCTGATCAATGTGCAATGATGG
ATGCTGGTACTATTACGGGCAGCGGGGAGAAATCATTAATTAATGCGACCC
ACAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAGGCACTCCCCTACCACCCCACTA
CCACTCTCCCACCACCACCACCCTACTACTACTACTACTACTACTACTACTAC
TACCCTACCGCTGCCCGCCATACCCGCAAAAGCACCATGATTAGCACAAAGCC
CCCTCGTGCTCACTCCCACGCCGGCGGGCCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCA
CCGAGCTTTGCTTCTGCCAATGCACTAACGCCAGCGCTCATGAACTGTTGACC
TGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTCCGCTTGCTGACCCAGGAGGCTGTG
GAGCCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTGATTCAATAATTGACTCTTCTTTT
CCACTCCCGAATACCTCCCGATTCTACTTTCCACATCACGGGTACCAAAGACC
CTAACCTCTCTTTCTACCTGATGCTGCTGCTCTGTATCTCTGTGGTCTCTCCGC
GCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGCCTGATCTGCCGCAGAAAGAGAAAAGC
TCGCTCTCAGGGCAACCCTGATGCCCTTCCCCTACCCCGGATTTTGCAGA
TAAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACACTAACCGCTTTACTAGCCTGCGCTCTA
ACCCTTGTGCTTGCAGCTCGAGATTCCACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAA
AATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGATACCCAGTGGTCTGGAGTGGCTCAGGT
AGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCCACTTCCCCCGGCATATCCCCAACCAAGT
ACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACCCTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATG
GACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTTGGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACA
ACCTGGAAGTTCCGCCAGCCAGAACCACTACCCAAGCTTCTCCCACCACCACA
CCACCACCACCATCACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAG
CAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCAGCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTA
CAGCTCTGTGCCCGAAACCACTCAGATCCACCGCCAGAAACGACCACCGCCA
CCACCCTACACACCTCCAGCGATCAGATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTC
TTCAAATGGGACTTACAAGCCCCACTCCAAAACAGTGGATGCGGCCGAGGTCT
CCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGGGGCTGGGAATGTGGTGGTTCGCCATAGG
CATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTGCTCTGGCTCATCTGCTGCCTCCACCGCAG
GCGAGCCAGACCCCCATCTATAGCCCATATTGCTCCTGAACCCCGATAATGA
TGGGATCCATAGATTGGATGGCCTGAAAACCTACTTTTTTCTTTTACAGTATGA
TAAATTGAGACATGCCTCGCATTTTCTTGTACATGTTCTTCTCCCACCTTTTCTG
GGGTGTTCTACGCTGGCCGCTGTGCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACC
CTTCACTGTCTACCTGCTTTACGGATTGGTCACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTA
ATCACAGTAATCATCGCCTTCCATCCAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCG
CATACTCAGACACCACCCGAGTACCGAGACAGGAACATTGCCCACTTCTAA
GACTGCTCTAATCATGCATAAGACTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTG
CCCACCCTCACCTCCTGCCAGTACACCACAAAATCTCCGCGCAAAAGACATGCC
TCCTGCCGCTTACCAAACCTGTGGAATATACCAAATGCTACAACGAAAAGAGC

GAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGTATGGGGTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGC
ACTGTCTTTGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCG
ATGCCATGAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAG
TTGTACCCGTTGTCGTTAATCAACGCCCCCATCCCCTACGCCCACTGAAATCA
GCTACTTTAACCTAACAGGCGGAGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGAC
GGCATCAGTACCGAGCAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGC
AAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTCCAAA
GAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGC
AACAGCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGCT
CATGGTGGGTGAGAATCCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGG
GGTGTCTGCACTCCCCCTGTCGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAG
ACCCTGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCA
ATAAAAAGAATCACTTACTTAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTCA
GCAGCACCTCCTTCCCCTCCTCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGG
CAAACCTTCTCCACACCCTGAAGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCG
CACCCACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGCTCGACGAGA
GCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCT
TTCCTCACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGG
GTCCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGC
CCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTC
AAGATATCACACCGCTAGCCCTCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCC
TAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCA
GCCCGCTCCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGG
CCCCCTGACAGTACAGGATGCAAAACTCACCTGGCCACCAAGGCCCCCTG
ACCGTGTCTGAAGGCAAACTGGCCTTGCAACATCGGCCCGCTGACGGCCG
TGACAGCAGCACCCCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATG
GCAGCTTGGGTATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAGTAG
GACTTAACTTTGGCGCTCCCCTGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTG
TAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAAACTAGAGTCT
CAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGG
GGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTG
ATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTTAACT
CTGCCACAACCTTGATGTTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTG
GAAATACAAAAGCTAGAAGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTTATGA
TGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGTGTATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTC
AGATACAAATCCATTAATAAACTAACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGC
AGAGCCATAATTGCTAACTGGGAAGTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCC
ATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGAC
CCATCCCCTAACTGTAGAATCTATTCAGAGAAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTT
TGACTAAATGCGGCAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAG
GTAGCCTTGCGCCATCAGTGGCACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGAT
TTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCCCTTGACCCTCAATACTGGAA
CTACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATT

TATGCCAACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAA
CATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCAC
CATTACCCTCAATGGAATAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTC
CATGTCATTCTCATGGAAGTGAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAA
ACCAACTCCTTCACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAAAAGCATGACGCTGTT
GATTTGATTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTTCAAGCACAAACAAATCATTCAAGTC
ATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAA
GCCCATCTAGCTTATAGATCAGACAGTGATAATTAACCACCACCACCACCATA
CCTTTTGATTGAGGAAATCATGATCATCACAGGATCCTAGTCTTCAGGCCGCC
CCTCCCTCCAAGACACAGAATACACAGTCCTCTCCCCCGACTGGCTTTAAAT
AACACCATCTGGTTGGTCACAGACATGTTCTTAGGGGTTATATTCCACACGGTCT
CCTGCCGCCAGGCGCTCGTCGGTGATGTTGATAAACTCTCCCGGCAGCTCG
CTCAAGTTCACGTCGCTGTCCAGCGGCTGAACCTCCGGCTGACGCGATAACTG
TGCGACCGGCTGCTGGACGAACGGAGGCCGCGCCTACAAGGGGGTAGAGTCA
TAATCCTCGGTCAGGATAGGGCGGTGATGCAGCAGCAGCGAGCGAAACATCTG
CTGCCGCCGCCGCTCCGTCCGGCAGGAAAACAACACGCCGGTGGTCTCCTCC
GCGATAATCCGCACCGCCCGCAGCATCAGCTTCTCGTTCTCCGCGCGCAGCA
CCTCACCTTATCTCGCTCAAATCGGCGCAGTAGGTACAGCACAGCACCACGAT
GTTATTCATGATCCCACAGTGCAGGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGCCGGGAAC
CACCGCCCCACGTGGCCATCGTACCACAAGCGCACGTAATCAAGTGTGAC
CCCTCATGAACGCGCTGGACACAAACATTACTTCTTGGGCATGTTGTAATTCA
CCACCTCCCGGTACCAGATAAACCTCTGGTTGAACAGGGCACCTTCCACCACCA
TCCTGAACCAAGAGGCCAGAACCTGCCACCGGCTATGCACTGCAGGGAACCC
GGGTTGGAACAATGACAATGCAGACTCCAAGGCTCGTAACCGTGGATCATCCG
GCTGCTGAAGGCATCGATGTTGGACAACACAGACACACGTGCATGCACTTTCT
CATGATTAGCAGCTCTTCCCTCGTCAGGATCATATCCCAAGGAATAACCCATTCT
TGAATCAACGTAAAACCCACACAGCAGGGAAGGCCTCGCACATAACTCACGTTG
TGCATGGTCAGCGTGTTCATTCCGAAACAGCGGATGATCCTCCAGTATCGAG
GCGCGGGTCTCCTTCTCACAGGGAGGTAAGGGTCCCTGCTGTACGGACTGCG
CCGGGACGACCGAGATCGTGTTGAGCGTAGTGTGCATGGAAAAGGGAACGCCG
GACGTGGTCATACTTCTTGAAGCAGAACCAGGTTCCGCGCTGGCAGGCCTCCT
TGCGTCTGCGGTCTCGCCGTCTAGCTCGTCCGTGTGATAGTTGTAGTACAGCC
ACTCCCGCAGAGCGTCGAGGCGCACCTGGCTTCCGGATCTATGTAGACTCCG
TCTTGACCCGCGGCCCTGATAATATCCACCACCGTAGAATAAGCAACACCAGC
CAAGCAATACACTCGCTCTGCGAGCGGCAGACAGGAGGAGCGGGCAGAGATG
GGAGAACCATGATAAAAACTTTTTTAAAGAATATTTTCCAATTCTTCGAAAGTA
AGATCTATCAAGTGGCAGCGCTCCCCTCCACTGGCGCGGTCAAACCTTACGGC
CAAAGCACAGACAACGGCATTCTAAGATGTTCTTAATGGCGTCCAAAAGACA
CACCGCTCTCAAGTTGCAGTAACTATGAATGAAAACCCATCCGGCTGATTTTCC
AATATAGACGCGCCGGCAGCGTCCACCAAACCCAGATAATTTTCTTCTCCTCAG
CGGTTTACGATCTGTCTAAGCAAATCCCTTATATCAAGTCCGACCATGCCAAAA
TCTGCTCAAGAGCGCCCTCCACCTTCATGTACAAGCAGCGCATCATGATTGCAA
AAATTCAGGTTCTTCAGAGACCTGTATAAGATTCAAATGGGAACATTAACAAAA

ATTCCTCTGTCGCGCAGATCCCTTCGCAGGGCAAGCTGAACATAATCAGACAGG
 TCCGAACGGACAGTGAGGCCAAATCCCACCAGGAACCAGATCCAGAGACCC
 TATACTGATTATGACGCGCATACTCGGGCTATGCTGACCAGCGTAGCGCCGAT
 GTAGGCGTGCTGCATGGGCGGCGAGATAAAATGCAAAGTGCTGGTTAAAAAT
 CAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAAGCTAACACATCATAATCATGCTCATGCAGGT
 AGTTGCAGGTAAGCTCAGGAACCAAACGGAATAACACACGATTTTCTCTCAA
 ACATGACTTCGCGGATACTGCGTAAAAACAAAAATTATAATAAAAAATTAATTAA
 ATAACCTAAACATTGGAAGCCTGTCTACAACAGGAAAAACCACTTTAATCAACA
 TAAGACGGGCCACGGGCATGCCGGCATAGCCGTAAAAAAATTGGTCCCCGTGA
 TTAACAAGTACCACAGACAGCTCCCCGGTCATGTCGGGGGTTCATCATGTGAGAC
 TCTGTATACAGCTGGATTGTGAACATCAGACAAACAAAGAAATCGAGCCACG
 TAGCCCCGGAGGTATAATCACCCGCGAGGCGGAGGTACAGCAAAACGACCCCCAT
 AGGAGGAATCACAAAATTAGTAGGAGAAAAAATACATAAACACCAGAAAAACC
 CTGTTGCTGAGGCAAAATAGCGCCCTCCCGATCCAAAACAACATAAAGCGCTTC
 CACAGGAGCAGCCATAACAAAGACCCGAGTCTTACCAGTAAAAGAAAAAGATC
 TCTCAACGCAGCACCAGCACCACACTTCGCAGTGTAAGGCAAGTGCCGA
 GAGAGTATATAGGAATAAAAGTGACGTAACGGGCAAAGTCCAAAAACGC
 CCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCGAAACGAAAGCCAAAAACACTA
 GACACTCCCTTCGGGCGTCAACTTCGGCTTTCCACGCTACGTCACCTCCCCCG
 GTCAAACAAACTACATATCCCGAACTTCCAAGTCGCCACGCCAAAAACACCGCC
 TACACCTCCCCGCCCGCGGCCCGCCCCGGACCCGCCTCCCGCCCCGCGCC
 GCCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATG

SEQ ID NO: 11 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155/RSV

CATCATCAATAATATACSTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG
 CGGCGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGGAGGCGGGTTTGGGGCGGGCCGGC
 GGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTT
 GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAGAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCCCCG
 GGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGT
 AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGAAAACTGAAACGGGGAAGTGAAT
 CTGATTAATTTGCGTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACT
 TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCCAGGTGTTTTTTGAGGTGAATTTCCGCG
 TTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCATTGCATACGTTGT
 ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGT
 TGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCA
 TAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGG
 CTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT
 AGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTA
 AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT
 TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTT
 ATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG

GTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTACTCACG
GGGATTTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCA
AAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTGACGCAAAT
GGGCGGTAGGCGGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA
GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGA
ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC
ACCGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT
TCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCAGATATCGCCACC
ATGGAACCTGCTGATCCTGAAGGCCAACGCCATCACCACCATCCTGACCGCCGT
GACCTTCTGCTTCGCCAGCGGCCAGAACATCACCAGGAATTCTACCAGAGCA
CCTGTAGCGCCGTGAGCAAGGGCTACCTGAGCGCCCTGAGAACCGGCTGGTA
CACCAGCGTGATCACCATCGAGCTGAGCAACATCAAAGAAAACAAGTGAACG
GCACCGACGCCAAAGTGAAGCTGATCAAGCAGGAACTGGACAAGTACAAGAAC
GCCGTGACCGAGCTGCAGCTGCTGATGCAGAGCACCCCGCCACCAACAACC
GGGCCAGACGGGAGCTGCCCCGGTTCATGAACTACACCCTGAACAAACGCCAAA
AAGACCAACGTGACCCTGAGCAAGAAGCGGAAGCGGCGGTTCTGGGCTTTCT
GCTGGGCGTGGGCAGCGCCATTGCCAGCGGCGTGGCCGTGTCTAAGGTGCTG
CACCTGGAAGGCGAAGTGAACAAGATCAAGAGCGCCCTGCTGAGCACCAACAA
GGCCGTGGTGTCCCTGAGCAACGGCGTGAGCGTGCTGACCAGCAAGGTGCTG
GATCTGAAGAACTACATCGACAAGCAGCTGCTGCCATCGTGAACAAGCAGAG
CTGCAGCATCAGCAACATCGAGACAGTGATCGAGTTCCAGCAGAAGAACAACC
GGCTGCTGGAAATCACCCGGGAGTTCAGCGTGAAACGCCGGCGTGACCACCCCT
GTGTCCACCTACATGCTGACCAACAGCGAGCTGCTGAGCCTGATCAACGACAT
GCCCATCACCAACGACCAGAAAAAGCTGATGAGCAACAACGTGCAGATCGTGC
GGCAGCAGAGCTACTCCATCATGTCCATCATCAAAGAAGAGGTGCTGGCCTAC
GTGGTGCAGCTGCCCTGTACGGCGTGATCGACACCCCTGCTGGAAGCTGCA
CACCAGCCCCCTGTGCACCACCAACACCAAAGAGGGCAGCAACATCTGCCTGA
CCCGGACCGACAGAGGCTGGTACTGCGACAACGCCGGCAGCGTGTCTATTCTT
CCACAGGCCGAGACATGCAAGGTGCAGAGCAACCGGGTGTCTGCGACACCAT
GAACAGCCTGACCCTGCCCTCCGAAGTGAACCTGTGCAACGTGGACATCTTCAA
CCCCAAGTACGACTGCAAGATCATGACCTCCAAGACCGACGTGTCCAGCTCCG
TGATCACCTCCCTGGGCGCCATCGTGTCTGCTACGGCAAGACCAAGTGCACC
GCCAGCAACAAGAACCGGGGCATCATCAAGACCTTCAGCAACGGCTGCGACTA
CGTGTCCAACAAGGGGGTGGACACCGTGTCCGTGGGCAACACCCTGTACTACG
TGAACAAACAGGAAGGCAAGAGCCTGTACGTGAAGGGCGAGCCATCATCAAC
TTCTACGACCCCTGGTGTTCCTCCAGCAGCAGGTTTCGACGCCAGCATCAGCCA
GGTGAACGAGAAGATCAACCAGAGCCTGGCCTTCATCCGGAAGTCCGACGAGC
TGCTGCACAATGTGAATGCCGGCAAGTCCACCACCAACCGGAAGCGGAGAGCC
CCTGTGAAGCAGACCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGA
GAGCAATCCCGGCCCTATGGCCCTGAGCAAAGTGAAACTGAACGATACTGA
ACAAGGACCAGCTGCTGTCCAGCAGCAAGTACACCATCCAGCGGAGCACCGGC
GACAGCATCGATACCCCAACTACGACGTGCAGAAGCACATCAACAAGCTGTG
CGGCATGCTGCTGATCACAGAGGACGCCAACCAAGTTCACCGGCCCTGATCG

GCATGCTGTACGCCATGAGCCGGCTGGGCCGGGAGGACACCATCAAGATCCTG
CGGGACGCCGGCTACCACGTGAAGGCCAATGGCGTGGACGTGACCACACACC
GGCAGGACATCAACGGCAAAGAAATGAAGTTCGAGGTGCTGACCCTGGCCAGC
CTGACCACCGAGATCCAGATCAATATCGAGATCGAGAGCCGGAAGTCTACAA
GAAAATGCTGAAAGAAATGGGCGAGGTGGCCCCGAGTACAGACACGACAGCC
CCGACTGCGGCATGATCATCCTGTGTATCGCCGCCCTGGTGATCACAAGCTG
GCCGCTGGCGACAGATCTGGCCTGACAGCCGTGATCAGACGGGCCAACAATGT
GCTGAAGAACGAGATGAAGCGGTACAAGGGCCTGCTGCCCAAGGACATTGCCA
ACAGCTTCTACGAGGTGTTGAGAAGTACCCCCACTTCATCGACGTGTTTCGTGC
ACTTCGGCATTGCCAGAGCAGCACCAGAGGGCGGCTCCAGAGTGGAGGGCAT
CTTCGCCGGCCTGTTTCATGAACGCCTACGGCGCTGGCCAGGTGATGCTGAGAT
GGGGCGTGCTGGCCAAGAGCGTGAAGAACATCATGCTGGGCCACGCCAGCGT
GCAGGCCGAGATGGAACAGGTGGTGGAGGTGTACGAGTACGCCCAGAAGCTG
GGCGGAGAGGCCGGCTTCTACCACATCCTGAACAACCCCTAAGGCCTCCCTGCT
GTCCCTGACCCAGTTCCTCCACTTCTCCAGCGTGGTGCTGGGAAATGCCGCCG
GACTGGGCATCATGGGCGAGTACCGGGGCACCCCCAGAAACCAGGACCTGTA
CGACGCCGCCAAGGCCTACGCCGAGCAGCTGAAAGAAAACGGCGTGATCAACT
ACAGCGTGCTGGACCTGACCGCTGAGGAACTGGAAGCCATCAAGCACCAGCTG
AACCCCAAGGACAACGACCGTGGAGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAG
GCATGAGCAGACGGAACCCCTGCAAGTTCGAGATCCGGGGCCACTGCCTGAAC
GGCAAGCGGTGCCACTTCAGCCACAACCTACTTCGAGTGGCCCCCTCATGCTCT
GCTGGTGCGGCAGAACTTCATGCTGAACCGGATCCTGAAGTCCATGGACAAGA
GCATCGACACCCTGAGCGAGATCAGCGGAGCCGCCGAGCTGGACAGAACCGA
GGAATATGCCCTGGGCGTGGTGGGAGTGCTGGAAAGCTACATCGGCTCCATCA
ACAACATCACAAGCAGAGCGCCTGCGTGGCCATGAGCAAGCTGCTGACAGAG
CTGAACAGCGACGACATCAAGAAGCTGAGGGACAACGAGGAACTGAACAGCCC
CAAGATCCGGGTGTACAACACCGTGATCAGCTACATTGAGAGCAACCGCAAGAA
CAACAAGCAGACCATCCATCTGCTGAAGCGGCTGCCCGCCGACGTGCTGAAAA
AGACCATCAAGAACACCCTGGACATCCACAAGTCCATCACCATCAACAATCCCA
AAGAAAGCACCGTGTCTGACACCAACGATCACGCCAAGAACAACGACACCACCT
GATGAGCGGCCCGCATCTGCTGTGCCCTTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGC
CCCTCCCCCGTGCCCTTCCCTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCC
TAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGG
GGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAG
GCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGATCAGCGATCGCTGAGGTGG
GTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAATATAAAGTTGGGGTCTTA
GGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAGCCATGAGCGGGAGCAGCA
GCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAGCATCGTGAGCCCTTATTTG
ACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTCCA
GCATCGACGGCCGACCCGTCTGCCCGCAAATTCGCCACGCTGACCTATGCG
ACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCGCCGCCGCCACCGCA
GCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTCATTCTGGGACCACT
GGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCGCCGTTTCGCGATGACAAAG

CTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAC TGGGTGACCT
TTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCCTCCTCCCTGCAAGCTGGCG
GGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAAGATAAATAAAAC CAGACTCTGTTTGG
ATTAAGAAAAGTAGCAAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTCATAATTTTCCGCGCG
GATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTCGTTGAGGGTGC GGTGTATCTTCTCC
AGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAGCCCGTC
CCGGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCATGCTCCGGGGTGGTGTGT
AGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCCTAAAAATGCTCTTCA
GCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAAGTGT TACAAAACGG
TTAAGTTGGGAAGGGTGCATTCCGGGAGAGATGATGTGCATCTTGACTGTATT
TTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCCAGATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTGCAGG
ACCACCAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGAATTTGTCATGCAGCTTAGAG
GGAAAACGCTGGAAGAAGCTTGGAGACGCCCTTTGTGGCCTCC CAGATTTTCCATG
CATTTCGTCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGAGGCAGCTTGGGCAAAGAT
ATTTCTGGGGTCGCTGACGTCTAGTTGTGTTCCAGGGTGAGGTCGTCATAG
CCATTTTTACAAAGCGCGGGCGAGGGTGCCCGACTGGGGGATGATGGTCCCC
TCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATTTCCAGGCCTTAATC
TCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTCCGG
AGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTTCTAAGCAGCTGTGATTTTCC
ACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACCGGTTGCAGCTGGTAGTTTAG
AGAGCTGCAGCTGCCGTCTCCGGAGGAGGGGGCCACCTCGTTGAGCATG
TCCCTGACGCGCATGTTCTCCCGACAGATCCGCCAGAAGGCCTCGCCGCC
CAGGGACAGCAGCTCTTGAAGGAAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGT
CCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCAGGCGGTCCCAG
AGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCCAGCATATCTCCTCGTTTCGCG
GGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTCCAGCGGGGG
CAGAGTCATGTCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCGTCAGGGTGGTCTGGGTCA
CGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCT
GGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTCCGGCCAGGT
AGCATTGACCATGGTGTCTATAGTCCAGCCCTCCGCGGCGTGTCCCTTGGCG
CGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGACGAGGGGCAGAGCAGGCTCTTGA
GCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTCCGGGGGAGTAGGCGTCCGC
GCCGCAGACCCCGCACACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGG
CGCGCCGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTTCTTACCT
CGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGGTGACGAAGAGGCTGTCCGTGTC
TCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCAGGGGGTCCCTCGGTCTTCTCT
CGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTCCAGGCCAGGAC
GAAGGAGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCGTTGTCCACTAGGGGGTCCACC
TTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTGCGCTTCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATT
GGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTCTCTGACGGGGGGGTATAAAA
GGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGG
GCCAGCTGCTGGGGTGAATTCCCTCTCGAAGGCCGGCATGACCTCCGCGCT
GAGGTTGTCAGTTTCAAAAACGAGGAGGATTTGATGTTACCTGTCCCGAGGT

GATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAACACGATCTTTTTATTG
TCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGAT
GGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCGGCGCTCCTTGGCCGCGATGT
TGAGCTGCACGTACTCGCGCGCACGCAGCGCCACTCGGGGAAGACGGTGGT
GCGCTCGTGGGCACCAGGCGCACGCGCCAGCCGCGTTGTGCAGGGTGACC
AGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTTGGTCCAGCAGA
GACGGCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGCAGGGGGTTCGAGCTGGGTCT
CGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTAAAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCT
CGAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAGCGCTGCTGCCAGTCGCGG
GCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGGCGGGCCCCAGGGCATGGGG
TGGGTGAGTGCAGGCGTACATGCCGCAGATGTCATAGACGTAGAGGGGCTC
CCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGCCGCCGCGGATGCTGGCG
CGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGCGAGGAGGTCGGGGCCCAGGT
TGGTGCGGGGCGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCCTGAAGATGGCATG
CGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCTCTG
AGGCCGACGGGTCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTA
CCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTGAGCGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCGCG
GATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCGCGTTGAGGAC
AAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTTTGGATCGGGAAACCGTCCGGTCCGA
ACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTGGTAGGCGCAGCAGC
CCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCGGCTTTCGGAGCGAGGTGTG
GGTCAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTAAGTGGTGTGAAAT
CGGAGTCGTGCGAGCCGCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCCGGTGCCTTCTT
GGAGCGGGGGTTGGGCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTTGCC
GCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGC
GGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTGAAGCCGTTGATGTTG
TGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCCGCCCTTTACGGTGGGCA
GCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGCGAGGCCGTGCTCG
GCCAGGGCCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAGA
GGTGCGGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCTGAAGTCTTGAAGTGGCG
GCCACGGCCATTTTTCGGGGGTGATGCAGTAGAAGGTGAGGGGGTCTTGCT
GCCAGCGGTCCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTGCGCGCGGGCGGTGACCA
GGCGCTCGTCCGCCCGAATTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTT
CCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTTACATCGTAGGTGACAAAGAGGCG
CTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAGTGGATCTCCCGCCACCAGT
TGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGAAGTAGAAGTCCCGTCGCCGGGCCGAA
CACTCGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGTACTGGCAGCGCTGCACGGG
CTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCGCGCACGAGGAAGCCGAGGG
GAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTTCTTCTACTTTG
GATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAGCGGAC
CACCACGCCGCGAGCCGAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGGCGGTGAGGAGT
TTGATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGG
CGGCGGCAGGTCAGCCGGGAGTTCTTGCAGGTTACCTCGCAGAGTCGGGCC

AGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGGCGTGTTGGTGG
CGGCGTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCGACGACGGTGC
CCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGG
GCGGGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCAGGGGCGGCA
GCGGCACGTCGGCGTGGAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGCTGTGCCCGGAGGTT
GCTGGCGAAGGCGACGACGCGGGCGGTTGATCTCCTGGATCTGGCGCCTCTGC
GTGAAGACGACGGGCCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTTCGACAGAATC
AATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGCTCCCCG
AGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTTCTCCTGGA
GGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGCCGCCAGGTCGTTGGAGATGCG
CCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGACTCGGCTGT
AGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGGTT
GAGCTCCACGTGCCGCGCGAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCTGGAAGAGG
TAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCG
GCGCAACGTGGATTGTTGATGTCCCCAAGGCCTCCAGCCGTTCCATGGCCT
CGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACCTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTC
AACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGCACCTCGCG
CTCGAAGGCTATGGGGATCTTCTCCTCCGCTAGCATCACACCTCCTCCTCTT
CTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCTTCTCGGGGGGTGGCGGG
GCGGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGGCGGCACCCGGGAGG
CGGTCCACGAAGCGCGCATCATCTCCCCGCGGGCGGGCGCATGGTCTCGG
TGACGGCGCGGCCGTTCTCCCGGGGGCGCAGTTGGAAGACGCCGCCGGACAT
CTGGTGCTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGACGATGCAT
CTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGGACCTGAGGGAGTCCATATC
CACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGCAGTCGCAAG
GTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGGCGGGGGGTGGGGGAGTGTCTGGCGG
AGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTTGACACGGCGGATGGTC
GACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCCGGCCTGCTGGATGCGGAGGCGGTGCG
CTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCCTTGTAGTAGTCTTGCA
TGAGCCCTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTCTTCTGCTTCTTCCATGTCTGC
TTCGGCCCTGGGGCGGGCGCCCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCG
AACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCCA
GGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGAAGTCATCCAAGTCCACG
AAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCATGACGGA
CCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTACCTGAGTCGCG
AGTAGGCGCGGGAGTCGAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTAAGG
TAGCCACCAAGGAAGTGCGGCGGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGG
GTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGTCTTCCAGCATGAGGCGGTGGTAGGCGT
AGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGGTGGTGGAGGCGCGCGG
GAAGTCGCGCACCCGTTCCAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGTGCTCCATGG
TAGGCGTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTCTAGACCAGG
GAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGTGGTCTGGTGAATAGATCGC
AAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTGAGCCCCGGTCCGGGCGGGACG

GTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTGTGCAACCCAGGTGTGCGAC
GTCAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTTTCTGGCCGGGCGCCGGCG
CCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGGCTCGCTCCCCG
TAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGGTTCCGAAT
CCCGTACTCGGGCCGGCCGGACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCCTCCCC
CTCGTATAAAGACCCCGCTTGCGGATTGACTCCGGACACGGGGACGAGCCCT
TTTATTTTTGCTTTCCCAGATGCATCCGGTGTGCGGCAGATGCGCCCCCGC
CCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAGCAGCGGGAGTC
ATGCAGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCTCGGCGTCCGCG
GCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGGCGGGGGGGCCGGCTGACGACCCCGAG
GAGCCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACTACCTGGACCTGGAGGAGGGCGAG
GGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCCAGCGCCACCCGCGGGTGCAG
CTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTACGGG
ACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGGTTACAGCGAG
GGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGGAGG
ACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGC
GGCCGCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGACGGTGAACCAGGAGATCAAC
TTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCGCGAGGAGT
GACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGACTTTGTAAGCGCGCTGGTGCAGAACC
CCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTTTCCTGATAGTGCAGCACAGCAGG
GACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCGAGGGTC
GGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCATAAGTGGTGCAGGAGCGC
AGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAACTACTCGATGCTGAGCCT
GGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGTGCCCATAGACA
AGGAGGTGAAGATCGACGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTCACC
CTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGA
GCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCA
GCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAGGGAGGCGGAGTCTACTT
CGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCCAGCCGGCGGGCCCTGGAGGC
CGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGATGAGGAGTAC
GAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCGGGTGGTGTTCGGGTAG
ATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCAGAGCC
AGCCGTCCGGCCTTAACCTCCTCAGACGACTGGCGACAGGTCATGGACCGCATC
ATGTCGCTGACGGCGGTAACCCGGACGCGTTCCGGCAGCAGCCGCGAGGCCA
ACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGCTCGAACCCAC
GCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAACAGGGCCATC
CGCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAGCGCTGGCC
CGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGACG
TGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCAGCGCGCGGATCGGCAGGGCAACCTGG
GCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCAGCCGGCCAACGTGCCG
CGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGAC
CGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGCCGGACTACTTCTCCAGA
CCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACCTG

CGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCGGCGACCGGGCGACGGTGTCC
AGCCTGCTGACGCCAACTCGCGCTGCTGCTGCTGATCGCGCCGTTAC
GGACAGCGGCAGCGTGTCCGGGACACCTACCTGGGGCACCTGCTGACCCTG
TACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGA
TCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGAGCAGCCTGGAGGC
GACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCCCTCGCTGCACA
GCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCGCTACGTGCAGCAGAGCGTGAG
CCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCCAGCGTGGCGCTGGACATGACC
GCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCTTACATCAACCG
CCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCCGTGAACCCCGAGTACTTTACCA
ACGGATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCCGCCGGGTTCTACAGCGGGGG
CTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTCTGTGGGACGACATGGACGACA
GCGTGTCTCCCGCGGCCGCGAGGCGCTGGCGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCC
CAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCGCCGCCGCGGCAGCAGCGGCGT
GGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCCGCCGCGCGCCCGGGTCCCTG
GGCGGCAGCCCCTTCCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGCACAGCGAGCGCACCA
CCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCTGCAG
CCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCTTCCCAACAACGGGATAGAGAG
CCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCGCAGGAGCACAGGGAC
GCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGCGCCAGCGCCACGACCGGCAGCGG
GGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGCAGCGTGTGGACC
TGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGCACCTGCGCCCCCGCCTGGGGAGGAT
GTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAATAAACTC
ACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGC
GCGCGGCATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTTTACGAGAGCGTGGTGGG
CGCGGCGGCGGCGGCCCTCTTCTCCCTTTGCGTGCAGCTGCTGGAGCCG
CCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACGGGGGGGAGAAACAGCATCC
GTTACTCGGAGCTGGCGCCCCTGTTGACACCACCCGGGTGTACCTGGTGGAC
AACAAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTT
TTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCAGCGAGGCCAGCACCCA
GACCATCAATCTGGATGACCGGTGCACTGGGGCGGCGACCTGAAAACCATCC
TGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGTTCAAGG
CGCGGGTGTGGTGTGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAA
GTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGA
CCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGG
CAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAACTT
CCGCTGGGGCTGGACCCCGTACCCGGGCTGGTTATGCCCGGGGTGTACACC
AACGAGCCCTTCCATCCCGACATCCTGCTGCCCCGGCTGCGGGGTGGACTT
CACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCC
AGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGCAACATCCCCGC
GCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGAC
AGGAGGATACCGCCCCCGCCGCTCCGCGCCCGCCGAGCAGGGCGAGGATG
CTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGT

GGAGGCTCCCAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCGGTGCGCGGAGAC
ACCTTCGTCACCCGGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCC
GAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGCGGCGGCGGCGTTGGCCGCGGCG
GAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCC
TGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCACC AAC
ACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACCTACGGCGACCCGTGACGG
GGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGACGTGACCTGCGGCTCGGA
GCAGGTGTA CTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCT
CCACGCGGCAGGTGAGCAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGT
GCACTCCAAGACTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCA
GTTACACTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAGAACCAGATTCTGGC
GCGCCCGCCGCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCA
CAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGT
GACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTTGG
GCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAACACCACCAT
CATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAACTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCG
CGCCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGCGAGGAAGCGTTCGAGCAGCACCCCGT
GCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAACGCGGCCG
CGCGGGGCGCACACCCTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCC
CGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAGACCGTGGT
GCGGGGCGCGCGGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCGCGGAAGCGCGTGGC
CCGCCGCCACCGCCGCCGACCCGGGGCCGCCGCAAACGCGCCGCCGCGGC
CCTGCTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGGCCGCCGCCGCGCCATGAGGGCCGC
GCGCCGCTTGGCCGCCGGCATCACCGCCGCCACCATGGCCCCCGTACCCGA
AGACGCGCGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGC
GCCGGGGCAACGTGTA CTGGTGC GCGACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGC
CGTGCGCTTCCGCCCCCCCGCGGACTTGAGATGATGTGAAAAACAACACTGAG
TCTCCTGCTGTTGTGTGTATCCAGCGGCGGCGGCGCGCGCAGCGTCATGTCC
AAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTGCTCGCGCCGGAGATCTATGG
GCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCA
AAAAGAAAAAGAAAGATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGC
GCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGCAGTGGAAGGGCCGGCGCGTAAAGCGC
GTCCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTACGCCCGGCGAGCGCTCCACCC
GGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAG
CAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGC
TGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCC
CAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCC
GAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGGCGACCTGGCGCCCACCGTG
CAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAA
AGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGACATCAGGGTCCGCCCCATCAAGCAGGTG
GCGCCGGGCTCGGCGTGCAGACCGTGGACGTGGTTCATCCCCACCGGCAACT
CCCCCGCCGCCGCCACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGAGACACAGAC
CGATCCCGCCGAGCCGCAGCCGCAGCCGCCGCCGCCGACCTCCTCGGCGGA

GGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGCGT
CGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACGCGCTCCTGCCGAGTACGCCT
TGCATCCTTCCATCGCGCCCACCCCGGCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCG
CGAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCGTCCCCGCGACGCGCCGCCGCCACCA
CCCGCCGCGCCGCCGCGCAGACGCCAGCCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAG
GAAAGTGGCGCGCGACGGACACACCCTGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCAC
CCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTGGTTCTTGCAGATATGGCCCTCACTTGC
CGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCGCCCGAGGA
GGGGTCTGGCCGGCCGCGGCCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGCGCACCCGGC
GGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATGCGCGCGGGGTGCTGCCCTGTTAAT
CCCCCTGATCGCCGCGGGGATCGGCGCCGTGCCCGGGATCGCTCCGTGGCC
TTGCAAGCGTCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAATTTGCAAATATGGAAAA
AAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCCTGTGACTATTT
TGTAAGATGGAAGACATCAACTTTGCGTCGCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCG
CCCGTTCCTGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCG
CCTTCAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCGGCATTAAAAGTATCGGGTCTGCCGTTA
AAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGAC
AAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGG
CATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACA
GCAGACTGGACCCCGGCCGCGCGTGGAGGAGGTGCCGCCGGCGCTGGAGA
CGGTGTCCCCGATGGGCGTGCCGAGAAGCGCCCGCGGCCCGATAGGGAAGA
GACCACTCTGGTCACGCAGACCGATGAGCCGCCCCCGTATGAGGAGGCCCTGA
AGCAAGGTCTGCCACCACGCGGCCATCGCGCCATGGCCACCGGGGTGGT
GGGCCGCCACACCCCGCCACGCTGGACTTGCCTCCGCCCGCCGATGTGCCG
CAGCAGCAGAAGGGCGGCACAGCCGGGCCCGCCCGCAGCCGCCTCCCGTTCT
CCGCCGGTCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGGCCCGCCCGCGGGGGTCCGGA
GGCGGCAACTGGCAGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTCTGGG
GTCCGTGAAGCGCCCGCATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTG
TGTATGCGCCCTATGTGCGCCGCCAGAGGAGCTGCTGAGTCGCCGCCGTTCCGC
CGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATG
CCGCAGTGGTGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAG
CCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACCGAGAGCTACTTACGCTGAGTA
ACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGG
TCTCAGCGCTGACGCTGCGGTTCAATCCCGTGGACCGCGAGGACACCGCGTA
CTCGTACAAGGCGCGTTACCCCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGAC
ATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGGTCCCACTTT
CAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCA
ACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAA
GAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAA
AAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGAT
GGTCTGCAAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCA
GACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCAAATCGGGGAGTCCAGTGGAATGAGGC
AGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACC

ATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTACT
AACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCCTTTTC
AATTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACAAACATTTCAGCCCAAATTTGGTGCT
GTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCC
CGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAAATCATGCTGGGTCAGCAGTCCATGCCCAA
CAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACTTTATCGGCCTCATGTATTACAAT
AGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGT
GGTGGACTTGCAAGACAGAAACACAGAAGTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATTTC
CATGGGTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTA
TGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGAAGTGAAGACGAGCTCCCCAA
CTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAGTGAACCTACCAGGCTGTAA
AACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAACTTT
TGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTCGCTATGGAGATCAACCT
CAGTGCCAACTGTGGAGAACTTCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACTACC
AGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGACATCTTGACAACCCCAACAC
CTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACA
TCAACCTGGGCGCGCTGGTGCCTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTC
AACCACCACCGCAATGCGGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGG
GCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTTCTTTGCCATCAAGAA
CCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATG
TCAACATGGTCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCC
AGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCCCATGGCCAC
AACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACCAACGACAGTC
CTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCAACATGCTCTACCCCATACCCGCCAACGC
CACCAACGTCCCATCTCCATCCCTCGCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGCT
GGGCCTTACCCGCCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTTC
GACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTAC
CTCAACCACACTTTCAAGAAGGTCTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTACAGCTGG
CCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGT
CGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCC
TGGTCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAG
AGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTTCAGGAACTTCCAGCCCATGAGCC
GGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATC
CACCAGCACAACACTCGGGTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGCGA
GGGACAGGCCACCCCGCAACTTCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGG
TCGACAGCATCACCCAGAAAAGTTCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATC
CCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAA
CTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCC
CCATGGACGAGCCACCTTCTCTATGTTCTGTTGAAAGTCTTTGACGTGGTCC
GGGTCCACCAGCCGACCGCGGGCTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCC
CTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACCTAAAGAAGCAAGCCGACGTCATCGCCGC
CTGCATGCCGTGGGTTCCACCGAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACC
TGGGATGCGGGCCCTATTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTG

TCTCCCCACACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACC
GGGGGCGTGC ACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTT
CCTCTTTGACCCCTTCGGCTTTTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTT
CGAGTACGAGGGCTTGCTGCGTCGCAGCGCCATCGCCTCCTCGCCCGACCGC
TGCGTCACCCCTCGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGGCCCCGACTCGGCCG
CCTGCGGTCTCTTCTGCTGCATGTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAGA
GTCCCATGGACCGCAACCCACCATGAACTTGCTGACGGGGTGCCCAACTCC
ATGCTCCAGAGCCCCCAGGTGAGCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGC
TCTACAGCTTCTGGAGCGCACTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAG
ATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAA
CGATGTACACACTTTTTTCTCAATAAATGGCATCTTTTTATTTATAAAGCTCTC
TGGGGTATTCATTTCCACCACCACCCGCCGTTGTCGCCATCTGGCTCTATTTA
GAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAGTCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACG
TTGCGATACTGGTAGCGGGTGCCCACTTGAACCTCGGGCACCACCAGGCGAGG
CAGCTCGGGGAAGTTTTGCTCCACAGGCTGCGGGTCAGCACCAGCGCGTTCA
TCAGGTCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGCAGTTGGGGCCGCCGCCCTGCGC
GCGCGAGTTGCGGTACACCGGGTTGCAGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGG
TGCTTCACGCTGGCCAGCACGCTGCGGTGCGGAGATCAGCTCGGCGTCCAGGTC
CTCCGCGTTGCTCAGCGCGAACGGGGTCACTTGGGCACTTGCCGCCCCAGGA
AGGGCGCGTGCCCGGTTTTGAGTTGCAGTCGCAGCGCAGCGGGATCAGCAG
GTGCCCGTGCCCGACTCGGCGTTGGGGTACAGCGCGCGCATGAAGGCCTGC
ATCTGGCGGAAGGCCATCTGGGCCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAACATGCCGCA
GGACTTGCCCGAGAACTGGTTTTGCGGGGCAGCTGGCGTCTGTCAGGTCAGCAG
CGCGCGTCCGTTGGCGATCTGCACCACGTTGCGCCCCACCGTTCTTAC
GATCTTGGCCTTGACGATTGCTCCTTACGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTGG
TCACATCCATCTCGATCACATGTTCTTGTTCACCATGCTGCTGCCGTGCAGAC
ACTTCAGCTCGCCCTCCGTCTCGGTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCC
GTGGGCTCGAAAGACTTGTAGGTCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCCTG
CAAAAAGCGGCCCATCATGGTCACGAAGGTCTTGTGCTGCTGAAGGTCAGCT
GCAGCCCGCGGTGCTCCTCGTTCAGCCAGGTCTTGCACACGGCCGCCAGCGC
CTCCACCTGGTCGGGCAGCATCTTGAAGTTCACCTTACGCTCATTCTCCACGTG
GTACTTGTCCATCAGCGTGC GCGCCGCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACA
CCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTCTTACCATCACCGTGGCCGCCGCCCTCCGC
CGCGCTTTGCTTTCCGCCCGCTGTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTCGCC
GCCGCCACTCGCAGCCCCCGCACACGGGGTCGTTCTTCTGCAAGGCGCTGC
ACCTTGCGCTTGCCGTTGCGCCCCTGCTTGATGCGCACGGGCGGGTTGCTGAA
GCCCACCATCACAGCGCGCCCTTCTTGTCTGCTCCTCGCTGTCCAGAATGA
CCTCCGGGGAGGGGGGTTGGTCATCCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTTTC
TTCTGGGGGCGTTCCGCCAGTCCGCGGCTGCGGCCGCTGCCGAGGTGCAAG
GCCGAGGGCTGGGCGTGC GCGGCACCAGCGCGTCTGCGAGCCGCTCCTCGTC
CTCCTCGGACTCGAGACGGAGGCGGGCCCGCTTCTTGGGGGCGCGCGGGG
CGGCGGAGGCGGCGGCGGACGGAGACGGGACGAGACATCGTCCAGGGT
GGGTGGACGGCGGGCGCGCCGCGTCCGCGCTCGGGGGTGGTCTCGCGCTG

GTCCTCTTCCCGACTGGCCATCTCCCACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGA
GATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTCCGAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCC
CCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCGCCACCACCGCCAATGCCGCCGCGGACGA
CGCGCCACCGAGACCACCGCCAGTACCACCCTCCCAGCGACGCACCCCGG
CTCGAGAATGAAGTGCTGATCGAGCAGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGA
GGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAAGGAGGAGGTCGCCGCCTCAGTGCCAAAA
GAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACGACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCCG
GCGGGGGAACGGAAGCCATGATGCTGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGAC
GACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACCGCCAGTGCCTCATCGTCTGCGACGCGCT
GCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCTGGACGTGGCGGAGGTCAGCCGCGCCTAC
GAGCGGCACCTTTCGCGCCGACGTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCA
CCTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAG
GTGCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCCAAAAGTCAAGATCCCCCTCTCCTGC
CGCGCAACCGCACCCGCGCCGACAAAACCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCC
ACATACCTGATATCGCCTCTCTGGAGGAAGTGCCCAAGATCTTCGAGGGTCTCG
GTCGCGACGAGAAAACGGGCGGCGAACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAACGA
GAGTCACTCGGGGGTGTGGTGGAGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCCTGGCC
GTACTIONAAGCGCAGCATAGAGGTCAACCACTTTGCCTACCCGGCGCTCAACCT
GCCCCCAAGGTATGAGTGTGGTCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCGCCC
AGCCCTGGCCGCGGATGCAAACTTGCAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCC
GCGGTACGCGACGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTGGAGACCCGCGACCCCGCG
CAGCTGGAGGAGCGGCGCAAGCTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTCACCGTGG
AGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTTCTTCGCGGACCCGAGATGCAGCGCAAGCTC
GAGGAGACCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAA
GATCTCCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACG
AGAACCGCCTCGGGCAGAACGTCCTGCACTCCACCCTCAAAGGGGAGGCGCG
CCGCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTTTCCTCTGCTACACCTGGCAGA
CGGCCATGGGGGTCTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCT
GGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCCCTCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGC
GCTCGGTGGCCGCCGCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCCTGCTCAAG
ACCCTGCAGCAGGGCCTGCCGACTTCACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTT
CAGGACTTTCATCCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGCCGGCCACTTGCTGCGCGC
TGCCCAGCGACTTCGTGCCATCAAGTACAGGGAGTGCCCGCCGCCGCTCTGG
GGCCACTGCTACCTCTTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTC
ATGGAAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACC
TCTGCACGCCCCACCGCTCTCTAGTCTGCAACCCGCGAGCTGCTCAGCGAGAGT
CAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGC
GGCTCCAGGGCTGAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTACGCA
AATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAAT
CCCGCCCGCCAAGGCGGAGCTCACCGCCTGCGTCATCACCCAGGGGCACAT
CCTGGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGCTGAAAAA
GGGTCGGGGGGTGTACCTGGACCCCAAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTA
CCCCCGCCGCCGCCCCAGCAGCGGGACCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGA

AAGAAGCAGCAGCCGCCGCCGCCGCCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAG
AGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGA
GGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCA
GAGGCCGAAGAGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTTCGAGCCCCCT
CGCCGGGGCCCCCTGAAATCCTCCGAACCCAGCACCAGCGCTATAACCTCCGCT
CCTCCGGCGCCGGCGCCACCCGCCGCCGAGACCCAACCGTAGATGGGACACCA
CAGGAACCGGGGTTCGGTAAGTCCAAGTGCCCGCCGCCGCCACCCGAGCAGCA
GCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGCGCGGGCACAAGAAGCCATA
GTCGCCTGCTTGAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTCCGCCGCCGCTTCT
GCTATTCCACCACGGGTGCGCTTTCCCGCAATGTCCTGCATTACTACCGTCA
TCTCTACAGCCCCTACTGCAGCGGGACCCAGAGGCGGCAGCGGCAGCCACA
GCGGGCACCACCACCTAGGAAGATATCCTCCGGGGCAAGACAGCGGCAGCA
GCGGCCAGGAGACCCGCCGAGCAGCGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGC
CTCTCGCCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCC
CACTTTGTATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAAT
AAAAAACAGATCTCTGCGCTCCCTCACCCGCAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGA
AGATCAGCTTCCGGCGCAGCTGGAGGACGCGGAGGCACTCTCAGCAAATACT
GCGCGCTCACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAG
AAAACACGTCATCGCCGGCCGCCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAA
GAGATTTCCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGC
GGGAGCGGCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCC
CACATGATCTCACAGGTCAACGGGATCCGCGCCAGCGAAAACAAATACTGCT
GGAACAGGCGGCCATCACCGCCACGCCCCGCCATAATCTCAACCCCCGAAATT
GGCCCGCCGCCCTCGTGTACCAGGAAACCCCTCCGCCACCACCGTACTACTT
CCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCG
CGGGCGGCTTTTCGTACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCT
GATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCGC
TCGGTCTCCGTCCGGACGGAACTTTCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTCTTCG
TTCACGCCCCGCCAGGCGTACCTGACTCTGCAGACCTCGTCCTCGGAGCCCCG
CTCCGGCGGCATCGGAACCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCGTGCCCTCGGTCT
ACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGACGCTACCCCGACCAGTTCATTCCGA
ACTTTGACGCGGTGAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTC
GAGCGAGAGCAGCTTCGCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGT
GCTTCGCCCGCGGTTCTGGTGAGTTCTGCTACTTTTCAGCTACCCGAGGAGCATA
CCGAGGGGGCCGGCGCACGGCGTCCGCCTGACCACCCAGGGCGAGGTTACCTG
TTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCCGTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGG
GTCCCTGTGTCCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAACCCCTGGATTACATCAAG
ATCTTTGCTGTCTCTGTGCTGAGTTTAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACT
GGGGCTCCTGTGCCATCCTGTGAACGCCACCGTCTTCAACCCACCCCGACCAG
GCCAGGCCAACCTCACCTGCGGTCTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCAC
CTGGTACTTCAACGGCACCCCTTTGTGGTTTACAACAGCTTCGACGGGGACG
GAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAACA
CCACCCTCCAACCTTTCCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTACGAGTGCGTACC

GGCCGCTGCACCCACCTCACCCGCCTGATCGTAAACCAGAGCTTCCGGGAAC
AGATAACTCCCTCTTCCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAAACTCCCCGGGG
ACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGACCCTTGTTGGGTTAGGATTTTTATTACCG
GGTTGCTGGCTTTTTAATCAAAGTTTCCTTGAGATTTGTTCTTTCCTTCTACGTG
TATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACCCTTTCTTGGGAATCAGGTGACTTC
TCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTTTCTTATCATACT
CAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCGCCGCCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTG
CTGTTGCTCAAGTGCAGGGGTGCGCACCAAGATGAACAGGTACATGGTCCT
ATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCCTGCAGCGCCGCCAAAAAAGAGA
TTACCTTTGAGGAGCCGCTTGCAATGTAACTTTCAAGCCCGAGGGTGACCAAT
GCACCACCCTCGTCAAATGCGTTACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACA
AAAACAAAACCTGGCCAGTTTGCGGTCTATAGTGTGTTTACGCCCGGAGACCCCT
CTAACTACTCTGTCACCGTCTTCCAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACAC
TTTCCCTTTTTATGAGTTATGCGATGCGGTGATGTACATGTCAAACAGTACAAC
CTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGGCGTGTGTGGAAAATACTGGGTCTTACTGCTGT
ATGGCTTTGCAATCACTACGCTCGCTCTAATCTGCACGGTGCTATACATAAAAT
TCAGGCAGAGGCGAATCTTTATCGATGAAAAGAAAATGCCTTGATCGTAAAC
CGGCTTTCTATCTGCAGAATGAATGCAATCACCTCCCTACTAATCACCACCACC
TCCTTGCGATTGCCCATGGGTTGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGGTCCAAT
GTCACCATGGTGGCCCGCCGGCAATCCACCCTCATGTGGGAAAAATTTGT
CCGCAATCAATGGGTTCAATTTCTGCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCAGAGC
CATCTGCGATGGGCAAAATCTAACTCTGATCAATGTGCAAAATGATGGATGCTGG
GTACTATTACGGGCAGCGGGGAGAAATCATTAACTTGGCGACCCCAACAAGGA
CTACATGCTGCATGTAGTCGAGGCACTTCCCACTACCACCCCACTACCACCTC
TCCACCACCACCACCCTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT
ACCGCTGCCCGCCATACCCGCAAAGCACCATGATTAGCACAAAGCCCTCG
TGCTCACTCCACGCCGGCGGGCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAG
CTTTGCTTCTGCCAATGCACTAACGCCAGCGCTCATGAACTGTTGACCTGGAG
AATGAGGATGTCAGCAGAGCTCCGCTTGCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCC
CGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTGATTCAATAATTGACTCTTCTTTTGGCACT
CCCGAATACCCTCCCGATTCTACTTTCCACATCACGGGTACCAAAGACCCTAAC
CTCTCTTTCTACCTGATGCTGCTGCTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGA
TGTTACTGGGGATGTTCTGCTGCCTGATCTGCCGCAGAAAGAGAAAAGCTCGCT
CTCAGGGCCAACCACTGATGCCCTTCCCCTACCCCGGATTTTGCAGATAACA
AGATATGAGCTCGCTGCTGACACTAACCGCTTTACTAGCCTGCGCTCTAACCT
TGTCGCTTGGGACTCGAGATCCACAATGTACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGT
TACTTTCAACTCCACGGCCGATACCCAGTGGTGTGGAGTGGCTCAGGTAGCTA
CTTAACTATCTGCAATAGCTCCACTTCCCCCGCATATCCCAACCAAGTACCAA
TGCAATGCCAGCCTGTTACCCCTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTC
TATGTAGGCTATGTACCTTTGGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTG
GAAGTTGCGCCAGCCAGAACCACTACCCAAGCTTCTCCACCACCACCACCAC
CACCACCATCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGAT
TATTGACTTTGGTTTTGGCCAGCTCATCTGCCGCTACCAGGCCATCTACAGCT

CTGTGCCCGAAACCACTCAGATCCACCGCCAGAAACGACCACCGCCACCACC
CTACACACCTCCAGCGATCAGATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAA
ATGGGACTTACAAGCCCCACTCCAAAACAGTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGC
CCTCGTCAATGACTGGGCGGGCTGGGAATGTGGTGGTTCGCCATAGGCATGA
TGGCGCTCTGCCTGCTTCTGCTCTGGCTCATCTGCTGCCTCCACCGCAGGCCA
GCCAGACCCCCCATCTATAGACCCATCATTGCTCTGAACCCCGATAATGATGGG
ATCCATAGATTGGATGGCCTGAAAAACCTACTTTTTCTTTTACAGTATGATAAT
TGAGACATGCCTCGCATTTTTCTGTACATGTTCTTCTCCACCTTTTCTGGGGT
GTTCTACGCTGGCCGCTGTGTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCA
CTGTCTACCTGCTTTACGGATTGGTCACCCCTACTCTCATCTGCAGCCTAATCAC
AGTAATCATCGCCTTCATCCAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCGCATA
TTCAGACACCACCCGAGTACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTTCTAAGACTG
CTCTAATCATGCATAAGACTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCAC
CCTCACCTCCTGCCAGTACACCACAAAATCTCCGCGCAAAAGACATGCCTCCTG
CCGCTTACCCAACTGTGGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGAGCT
CTCCGAAGCTTGGCTGTATGGGGTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGT
CTTTGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGC
CATGAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATTCCAAGTGCACAAGTTGT
ACCCGTTGCTGTTAATCAACGCCCCCATCCCTACGCCCACTGAAATGAAATG
CTTTAACCTAACAGGCGGAGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCA
TCAGTACCGAGCAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGA
GCGCCTCAATCAGGAGCTCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAGAG
GCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACA
GCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGTCTCATG
GTGGGTGAGAATCCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTG
TCTGCACTCCCCCTGTGCGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCC
TGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATA
AAAGAATCACTTACTTAAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTCAGCAG
CACCTCCTTCCCCTCCTCCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAA
CTTCTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACC
CACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCT
CAACCCCGTGTACCCCTATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCT
CACCCCTCCCTTCTGTGTCTCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGTCC
TGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTG
AAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGA
TATCACACCGCTAGCCCTCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGA
AACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCG
CCGCTCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTACCATGCAATCAGAGGCCCC
CCTGACAGTACAGGATGCAAACTCACCTGGCCACCAAGGCCCCCTGACCG
TGTCTGAAGGCAAACTGGCCTTGCAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGAC
AGCAGCACCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAG
CTTGGGTATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAACCTAGGACT
TAACCTTGGCGCTCCCCTGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGT

TACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGG
TGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTAT
GCGAGTTGATGCAAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCA
CAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCC
CACAACCTGGATGTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAATA
CCAAAAAGCTAGAAGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTTATGATGACAC
TGCTATAGCAATCAATGCGGGTGATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATAC
AAATCCATTAATAAACTAACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCC
ATAATTGCTAACTGGGAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACA
GTAGGCAACAAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCC
CCTAACTGTAGAATCTATTAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTGACTAA
ATGCGGCAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCT
TGCGCCCATCAGTGGCACAGTAAGTGTCTCAGATTGCCTCAGATTTGATGA
AAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCCCTTGACCCTCAATACTGGAACACAGA
AAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCC
AACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAACATTGTA
AGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATACC
CTCAATGGAATAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCA
TTCTCATGGAACGGAAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACT
CCTTACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGA
TTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTCAAGCACAAACAAATCATTCAAGTCATTTCC
CATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCTC
TCTAGCTTATAACTAGTGGAGAAGTACTCGCTTACATGGGGGTAGAGTCATAAT
CGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGTGCAGCAGCGCGCAATAAACTGCTGC
CGCCGCCGCTCCGCTCCTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGAT
GATTCGCACCGCCCGCAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCA
CCCTGATCTCACTTAAATCAGCACAGTAAGTGCAGCACAGCACCAATATTGTT
CAAAATCCCACAGTGAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCGGGGACCACAG
AACCCACGTGGCCATCATAACACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTC
ATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCT
CCCGGTACCATATAAACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAA
ACCAGCTGGCCAAAACCTGCCCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTG
GAACAATGACAGTGGAGAGCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTC
ATGATATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCTCAGGATT
ACAAGCTCCTCCCGCTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCTGAATC
AGCGTAAATCCCACACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATT
GTCAAAGTGTTACATTGCGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCG
GGTTTCTGTCTCAAAGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAG
ACAACCGAGATCGTGTTGGTGTAGTGTGTCATGCCAAATGGAACGCCGGACGTA
GTCATATTTCTGAAGTCTTAGATCTCTCAACGCAGCACACCAGCACCAACACTTCG
CAGTGTAAGGCAAGTGCCGAGAGATATATAGGAATAAAAAGTGCAGTA
AACGGGCAAAGTCCAAAAACGCCAGAAAAACCGCACGGAACCTACGCCCC
GAAACGAAAGCCAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTT
CCCACGCTACGTCACTTGGCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAA
GTCGCCACGCCAAAAACACCGCTACACCTCCCCGCCCGCCGGCCCGCCCC
AAACCCGCTCCCGCCCCGCGCCCCGCCCCGCGCCCATCTCATTATCATA
TTGGCTTCAATCAAATAAAGGTATATTATTGATGATG

TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATG
 TTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATT
 GCTTCCCCTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTC
 TTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTG
 TTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTT
 TCCGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGC
 CTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGG
 TGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCA
 CCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCA
 GCGGACCTTCCCTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCT
 TCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGCCCGCTCCCCGCCT

SEQ ID NO: 27 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd3

MKRTKTSDEFNPVYPYDTEGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPV
 TSHGMLALKMGSLSLDDAGNLTSDITASPPLKTKTNLSLETSSPLTVSTSGAL
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTLATKGPLTVSEGKLALQTSAPLTAAD
 SSTLTVSATPPINVSLSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHLLTVVTGN
 GLTVDNNALQTRVTGALGYDTSNQLLRAAGGMRIDANGQLILNVAYPFDAQNNLS
 LRLGQGPLYINTDHNLDLNLCNRGLTTTTNNTKLETKISSGLDYDTNGAVIIKLTG
 LSFNTGALTVGNTGDDKLLWTTTPDPSPNCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQILASVA
 ALAVSGNLASITGTVASVTIFLRFDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNAAPYTN
 AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNNIVSQVYLNKDCKSKPMTLTITLNGTNESESQVS
 HYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 28 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd3

MKRAKTSDEFNPVYPYDTEGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLRLSEPLV
 TSHGMLALKMGNLSLDDAGNLTSDVTTVTPPLKTKTNLSLQTSAPLTVSSGSL
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSQAPLTVQDAKLGLATQGPLTVSEGKLTQTSAPLTAAD
 SSTLTVGTTPIVSLSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLQVVDSLHLLTVVTGN
 GITVANNALQTKVAGALGYDSSGNLELRAAGGMRINTGGQLILDVAYPFDAQNNLSL
 RLGQGPLYVNTNHNLDLNCNRGLTTTTSSNTTKLETKIDSGLDYNANGAIIAKLTGL
 TFDNTGAITVGNTGDDKLLWTTTPDPSPNCRIHADKDKFTLVLTCKGSQILASVAALA
 VSGNLSSMTGTVSSVTIFLRFDQNGVLMENSSLDKEYWNFRNGNSTNATPYTNAV
 GFMPNLSAYPKTQSQTAKNNIVSEVYLHGDCKSKPMILITLNGTNESESQVSHYS
 MSFTWSWDSGKYATETFATNSFTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 29 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd17

MKRTKTSDEFNPVYPYDTEGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPV
 TSHGMLALKMGSLSLDDAGNLTSDITSTTPPLKTKTNLSLETSSPLTVSTSGAL
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLAVQDAKLTLATKGPLTVSEGKLALQTSAPLTAAD
 SSTLTVSSTPPISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHLLTVVTGN
 GLTVDNNALQTRVTGALGYDTSNQLLRAAGGMRIDANGQLILDVAYPFDAQNNLS
 LRLGQGPLYVNTDHNLDLNLCNRGLTTTTNNTKLETKISSGLDYDTNGAVIIKLTG
 LSFNTGALTVGNTGDDKLLWTTTPDPSPNCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQILASVA
 ALAVSGNLASITGTVASVTIFLRFDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNAAPYTN
 AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNNIVSQVYLNKDCKSKPMTLTITLNGTNESESQVS
 HYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 30 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd19

MKRTKTSKSFNPVYPYDTEGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPV
 TSHGMLALKMGSLSLDDAGNLTSDVTTTTTPPLKTKTNLSLETSSAPLTVSTSGAL
 TLAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTLATKGPLTVSEGKLALQTSAPLTAAD
 SSTLTVSATPPISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHLLTVVTGN
 GIAVDNNALQTRVTGALGYDTSNQLLRAAGGMRIDANGQLILDVAYPFDAQNNLS
 LRLGQGPLYVNTDHNLDLNLCNRGLTTTTNNTKLETKIGSGLDYDTNGAVIIKLTG
 VSFNTGALSVGNTGDDKLLWTTTPDPSPNCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQILASVA
 ALAVSGNLASITGTVSSVTIFLRFDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNATPYTN
 AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNNIVSQVYLNKDCKSKPMTLTITLNGTNESESQVS
 HYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 31 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd24

MKRTKTSDESNPVYPYDTENGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV
TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDVTTTTPLKKTNTLSLETSAPLTVSTSGAL
TLAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTLATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD
SSTLTVSATPPINVS SGLGLDMENPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHTLVVVTGN
GIAVDNNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLILDVAYPFDAQNNLS
LRLGQGPLYVNTDHNLDLNCNRGLTTTTNNTKLETKIGSGLDYDTNGAVIILGTG
VSFDSTGALSVGNTGDDKLTWTTDPSPNCRIHSDKDKCFTLVLTCKGSQILASVA
ALAVSGNLASITGTVSSVTIFLRFQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNATPYTN
AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNNIVSQVYLNKDKSKPMILTITLNGTNESETSQVSH
YSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 32 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd11

MKRTKTSDESNPVYPYDTENGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV
TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDVTTTTPLKKTNTLSLETSAPLTVSTSGAL
TLAAAVPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTLATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD
SSTLTISATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLG LNF GAPLHVVDL NALTVVTGQG
LTINGTALQTRVSGALNYDSSGNLELRAAGGMRVDANGKILIDVAYPFDAQNNLSL
RLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAINPGDG
LEFGSGSDTNPLKTKLGLGLEYSRAIIAKLGTGLSFDNTGAITVGNKNDKLTWLT
TPDPSPNCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLASVSVL SVKGS LAPISGTVTSAQIILRFD
ENGVLLSNSSLDPQYWNYRKGDLEGTAYTNAVGFMPNL TAYPKTQSQTAKSNIVS
QVYLNKDKSKPMILTITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQTNSFT
FSYIAEQ

SEQ ID NO: 33 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd20

MKRTKTSDESNPVYPYDTESGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV
TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDITASPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGAL
TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTLATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD
SSTLTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLG LNF GAPLHVVDL NALTVVTGQG
GLTINGTALQTRVSGALNYDTSGNLELRAAGGMRVDANGQLILDVAYPFDAQNNLS
LRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAINAGD
GLQFDSGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAITVGNKNDKLT
WTTDPSPNCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLASVSVL SVKGS LAPISGTVTSAQIVL
RFDENGVLLSNSSLDPQYWNYRKGDLEGTAYTNAVGFMPNL TAYPKTQSQTAKS
NIVSQVYLNKDKSKPMTLITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQT
NSFTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 34 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd31

MKRTKTSDESNPVYPYDTESGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV
TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDITASPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGAL
TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTLATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD
SSTLTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLG LNF GAPLHVVDL NALTVVTGQG
GLTINGTALQTRVSGALNYDTSGNLELRAAGGMRVDANGQLILDVAYPFDAQNNLS
LRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAINAGD
GLQFDSGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAITVGNKNDKLT
WTTDPSPNCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLASVSVL SVKGS LAPISGTVTSAQIVL
RFDENGVLLSNSSLDPQYWNYRKGDLEGTAYTNAVGFMPNL TAYPKTQSQTAKS
NIVSQVYLNKDKSKPMTLITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQT
NSFTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 35 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd1

MKRAKTSDETFNPVYPYDTENGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLRLSEPLV
TSHGMLALKMGNGLSLDDAGNLTSDVTTVTPPLKKTNTLSLQTSAPLTVSSGSL
TVAAAAPLAVAGTSLTMQSAPLTVQDAKLGLATQGPLTVSEGKLTQTSAPLTAAD
SSTLTVSATPPLSTSNGLSIDMQAPIYTTNGK LALNIGAPLHVVDL NALTVVTGQG
LTINGRALQTRVTGALS YDEGNIQLQAGGMRIDNNGQLILNVAYPFDAQNNLSLR
LGQGPLIVNSAHNLDLNLNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLFYDGTIAINAGDGL
QFGSGSDTNPLQTKLGLGLEYSNKAITKLTGLSFDNTGAITVGNKNDKLTWLT
TPDPSPNCRINSEKDAKLT LVLTCKGSQVLASVSVL SVKGS LAPISGTVTSAQIVLRF
DENGVLLSNSSLDPQYWNYRKGDSTEGTAYTNAVGFMPNL TAYPKTQSQTAKSNI
VSQVYLNKDKTKPMTLITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINDTFQTNS
FTFSYIAEQ

SEQ ID NO: 36 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd2
 MKRAKTSDETFNPVYPYDTENGGPPSPVFLTPPFVSPDGFQESPPGVLRLSEPLV
 TSHGMLALKMGNGLSLDDAGNLTSQDVTTVTPPLKTKTNLSLQTSAPLTVSSGSL
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSQAPLTVQDAKLGATQGPLTVSEGLTLQTSAPLTAAD
 SSTLTVSATPPLSTNSGLSIDMQAPIYTTNGKALNIGAPLHVVDLNLALTVVTGQG
 LTINGRALQTRVTGALSYDTEGNIQLQAGGMRIDNNGQLILNVAYPFDAQNNLSLR
 LGQGPLVNSAHNLDLNLNRGLYLFSTGNTKKLEVNIKTAKGLFYDGTAINAGDGL
 QFGSGSDTNPLQTKLGLGLEYSNKAITKLTGLSFDNTGAITVGNKNDDKLTWLT
 TPDPSPNCRINSEKDAKLTLLVTKCGSQVLASVSVL SVKGLAPISGTVTSAQIVLRF
 DENGVLNSSLDPQYWNYRKG DSTEGTAYTNAVGFMPNLTA YPKTQSQTAKSNI
 VSQVYLNQDKTKPMTLITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINDTFQTN
 SFTFSYIAQE

SEQ ID NO: 37 - Аминокислотная последовательность RSV FATM
 MELLILKANAITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIE
 LSNIKENKCNNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTEQLQLMQSTPATNNRARRRELPRFMNY
 TLNNAKKTNTVLSKRRKRRFLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTN
 KAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNIYDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLIEITR
 EFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLNDMPITNDQKLMSSNNVQIVRQSYSIMSIIKE
 EVLAYVWQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLRTDRGWYCDNAGSVS
 FFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL PSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVI
 TSLGAVSCYGKTKCTASNKNRGIKTF SNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTYVYVKNQEG
 KSLYVKGEPHIFDYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTT
 NRKRRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGMALS KVKLNDTLNKDQLSSSKYTIQR
 STGDSIDTPNYDVQKHINKL CGMLLITEDANHKFTGLIGMLYAMSRLGREDTIKILRD
 AGYHVKANGVDVTTTHRQDINGKEMKFEVLTLASLTTEIQINIEIESRKS YKKMLKEMG
 EVAPEYRHDS PDCGMILCIAALVITKLAAGDRSGLTAVIRRANNVLKNEMKRYKGLL
 PKDIANS
 FYEVFEKYPHFIDV FVHFVHFGIAQSSTRGGSRVEGIFAGLFMNAVYAGQVMLRWGVLA
 KSVKNIMLGHASVQAEME QVVEVYEAQKLGGEAGFYHILNPNKASLLSLTQFPHF
 SSVVLGNAAGLGIMGEYRGTPRNQDLYDAAKAYAEQLKENGVINYSVLDLTAEELE
 AIKHQLNPKDNDVELGGGGSGGGGMSRRNPCKFEIRGHCLNGKRCHFSHNYFEW
 PPHALLVRQNFMLNRIKLSMDKSIDTLSEISGAAELDRTEEYALGVVGVLESYIGSIN
 NITKQSACVAMSKLL TELNSDDIKLRDNEELNSPKIRVYNTVISYIESNRKNNKQTIH
 LLKRLPADVLKKTIKNTLDIHK SITINNPKESTVSDTNDHAKNNDTT

SEQ ID NO: 38 - Полинуклеотидная последовательность HIV Gag
 ATGGGTGCTAGGGCTTCTGTGCTGCTGGTGGTGAGCTGGACAAGTGGGAGAA
 GATCAGGCTGAGGCCTGGTGGCAAGAAGAAGTACAAGCTAAAGCACATTGTGT
 GGGCCTCCAGGGAGCTGGAGAGGTTTGTCTGTAACCTGGCCTGCTGGAGAC
 CTCTGAGGGGTGCAGGCAGATCCTGGGCCAGCTCCAGCCCTCCCTGCAAAACAG
 GCTCTGAGGAGCTGAGGTCCTGTACAACACAGTGGCTACCTGTACTGTGTG
 CACCAGAAGATTGATGTGAAGGACACCAAGGAGGCCCTGGAGAAGATTGAGGA
 GGAGCAGAACAAGTCCAAGAAGAAGGCCAGCAGGCTGCTGCTGGCACAGGC
 AACTCCAGCCAGGTGTCCAGAACTACCCCATTTGTGAGAACCTCCAGGGCCA
 GATGGTGCACAGGCCATCTCCCCCGACCTGAATGCCTGGGTGAAGGTGG
 TGGAGGAGAGGCCTTCTCCCTGAGGTGATCCCCATGTTCTCTGCCCTGTCTGA
 GGGTGCCACCCCGAGGACCTGAACACCATGCTGAACACAGTGGGGGGCCAT
 CAGGCTGCCATGCAGATGCTGAAGGAGACCATCAATGAGGAGGCTGCTGAGTG
 GGACAGGCTGCATCCTGTGCACGCTGGCCCCATTGCCCGGCCAGATGAGG
 GAGCCAGGGGCTCTGACATTGCTGGCACACCTCCACCCCTCCAGGAGAGAT
 TGGCTGGATGACCAACAACCCCCCATCCCTGTGGGGGAAATCTACAAGAGGT
 GGATCATCCTGGGCCTGAACAAGATTGTGAGGATGACTCCCCACCTCCATCC
 TGGACATCAGGCAGGGCCCCAAGGAGCCCTCAGGGACTATGTGGACAGGTTCC
 TACAAGACCCTGAGGGCTGAGCAGGCCTCCAGGAGGTGAAGAACTGGATGAC
 AGAGACCCTGCTGGTGCAGAATGCCAACCCCTGACTGCAAGACCATCCTGAAGG
 CCCTGGGCCCTGCTGCCACCCTGGAGGAGATGATGACAGCCTGCCAGGGGGT
 GGGGGGCCCTGGTCAAGGCCAGGGTGTGGCTGAGGCCATGTCCAGGTG
 ACCAATCCGCCACCATCATGATGCAGAGGGGCAACTTCAGGAACCAGAGGAA
 GACAGTGAAGTGCTTCAACTGTGGCAAGGTGGGCCACATTGCCAAGAAGTGT
 GGGCCCCAGGAAGAAGGGCTGCTGGAAGTGTGGCAAGGAGGGCCACCAGAT
 GAAGGACTGCAATGAGAGGCAGGCCAACTTCTGGGCAAAATCTGGCCCTCCC
 ACAAGGCAAGGCTGGCAACTTCTCCAGTCCAGGCTGAGCCACAGCCCTC
 CCCGAGGAGTCTTCAAGTTTGGGGAGGAGAAGACCACCCCGCCAGCAGAAGCA
 GGAGCCATTGACAAGGAGCTGTACCCCTGGCCTCCCTGAGGTCCTGTTTG
 GCAACGACCCCTCCTCCAGTAA

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид или полипептид, выбранный из группы, состоящей из:

(а) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 1,

(б) полинуклеотида, кодирующего функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1,

(в) полинуклеотида, кодирующего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

(г) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

(д) функционального производного полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и

(е) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где рекомбинантный аденовирус содержит экспрессионную кассету, содержащую трансген, и где указанный трансген имеет высокий уровень экспрессии.

2. Иммуногенная композиция, содержащая аденовирус по п.1 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Клетка, содержащая иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.1.

4. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.1, дополнительно содержащий полинуклеотид, кодирующий:

(а) полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; или

(б) функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 50% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5.

5. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.4, где функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70,0%, например по меньшей мере на 90,0%, например по меньшей мере на 99% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5.

6. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.4 или 5, где полинуклеотид имеет полинуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 5.

7. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.1, содержащий по меньшей мере одно из следующего:

(а) аденовирусный 5'-конец, предпочтительно аденовирусный 5'-инвертированный концевой повтор;

(б) аденовирусная область E1A или ее фрагмент, выбранный из областей E1A_280R и E1A_243R;

(в) аденовирусная область E1B или IX или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E1B_19K, E1B_55K или IX;

(г) аденовирусная область E2B или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E2B_pTP, E2B_полимераза и E2B_IVa2;

(д) аденовирусная область L1 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белков L1_13.6k, L1_52k и L1_IIIa;

(е) аденовирусная область L2 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L2_пентон, L2_pVII, L2_V и белка L2_pX;

(ж) аденовирусная область L3 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L3_pVI, белка L3_гексон и L3_протеазы;

(з) аденовирусная область E2A;

(и) аденовирусная область L4 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L4_100k, белка L4_33k и белка L4_VIII;

(к) аденовирусная область E3 или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из E3 ORF1, E3 ORF2, E3 ORF3, E3 ORF4, E3 ORF5, E3 ORF6, E3 ORF7, E3 ORF8 и E3 ORF9;

(л) аденовирусная область L5 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует белок фибриллы L5_фибрилла;

(м) аденовирусная область E4 или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из E4 ORF7, E4 ORF6, E4 ORF4, E4 ORF3, E4 ORF2 и E4 ORF1;

(н) аденовирусный 3'-конец, предпочтительно аденовирусный 3'-инвертированный концевой повтор; и/или

(о) аденовирусная область VAI или VAII RNA, предпочтительно область VAI или VAII RNA аденовируса, отличного от ChAd155, более предпочтительно Ad5.

8. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.7, где область VAI или VAII RNA имеет происхождение из аденовируса, отличного от ChAd155.

9. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.8, где область VAI или VAII RNA имеет происхождение из Ad5.

10. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по любому из пп.1 и 4-9, где полинуклеотид содержит мутацию или делецию, которая делает нефункциональным по меньшей мере один ген в области генома, выбранной из группы, состоящей из E1A, E1B, E2A, E2B, E3 и E4.

11. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.10, где у полинуклеотида отсутствует по меньшей мере один ген в области генома, выбранной из группы, состоящей из E1A, E1B, E2A, E2B, E3 и/или E4.

12. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.10 или 11, где области генома представляют собой E1A и/или E1B.

13. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по любому из пп.1 и 4-12, где рекомбинантный аденовирус является репликативно-некомпетентным.

14. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.1, где трансген экспрессирует антигенный белок или его фрагмент.

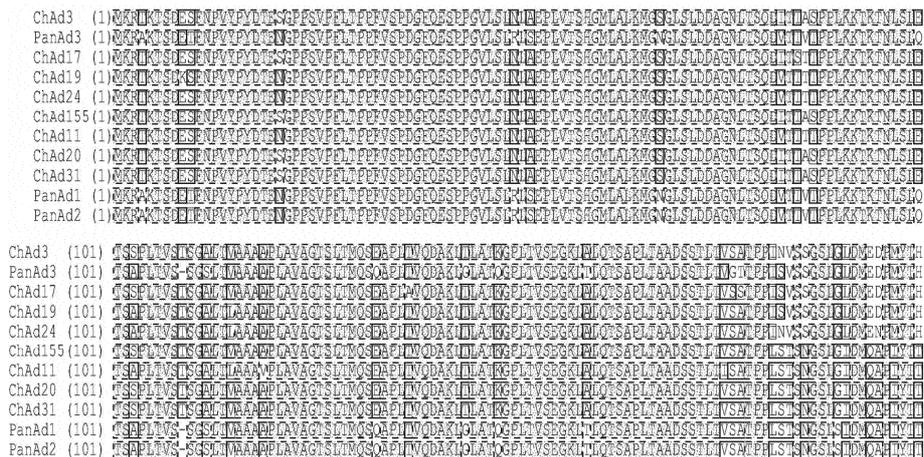
15. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по любому из пп.1 и 4-14, где аденовирус имеет доминирование серотипа менее 10% у субъектов-людей.

16. Иммуногенный рекомбинантный аденовирус по п.15, где аденовирус имеет доминирование серотипа менее 5% у субъектов-людей.

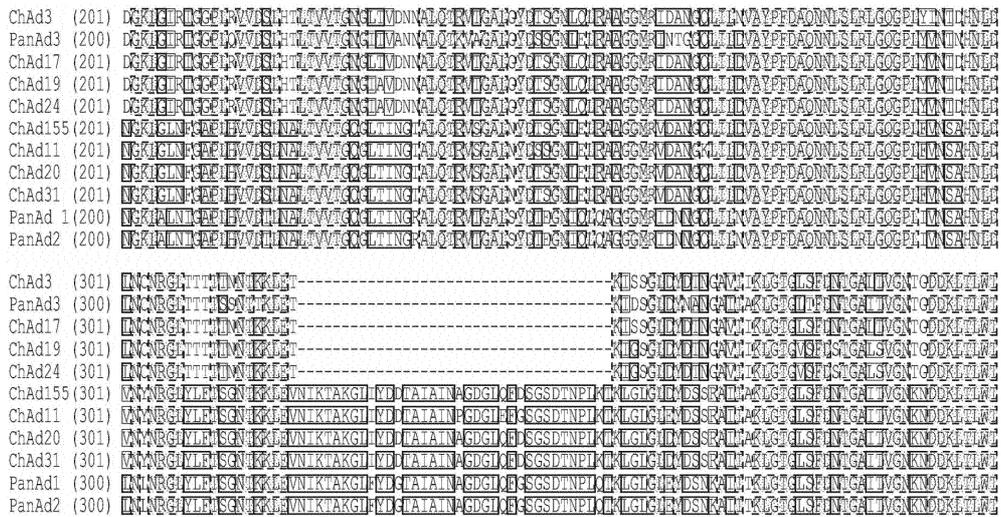
17. Клетка по п.3, представляющая собой клетку-хозяина, экспрессирующую по меньшей мере один аденовирусный ген, выбранный из группы, состоящей из E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4, L1, L2, L3, L4 и L5.

18. Клетка по п.17, где клетка-хозяин выращена в суспензии.

19. Применение иммуногенного рекомбинантного аденовируса по любому из пп.1 и 4-16 в индукции гуморального или цитотоксического Т-клеточного ответа.



Фиг. 1А

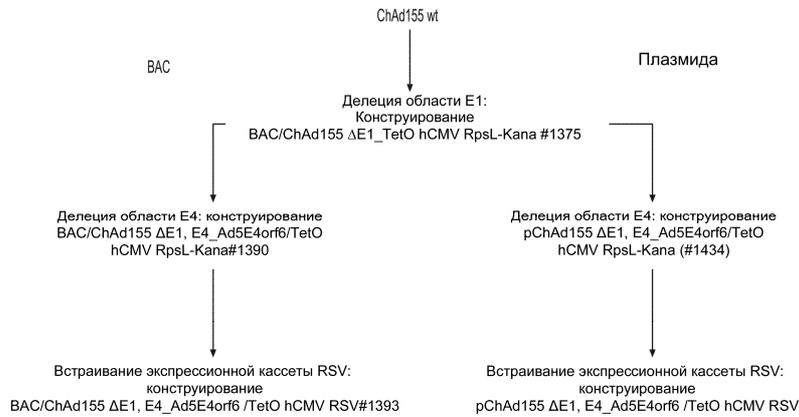


Фиг. 1Б

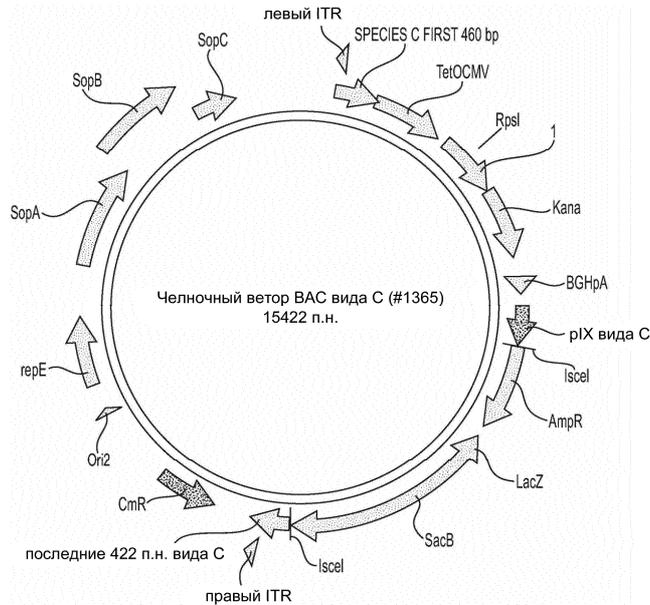
ChAd3 (365) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 PanAd3 (364) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 ChAd17 (365) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 ChAd19 (365) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 ChAd24 (365) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 ChAd155 (401) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 ChAd11 (401) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 ChAd20 (401) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 ChAd31 (401) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 PanAd1 (400) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH
 PanAd2 (400) **MP**DESPNCRFHSKQYETIVTTCSSDPLASVPAIWSNIEPPTGASVITTEBEKNGVIMNSSEIQQVNERKSGINAPPTNAVGFPRNIAH

ChAd3 (465) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 PanAd3 (464) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 ChAd17 (465) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 ChAd19 (465) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 ChAd24 (465) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 ChAd155 (501) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 ChAd11 (501) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 ChAd20 (501) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 ChAd31 (501) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 PanAd1 (500) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE
 PanAd2 (500) **MP**RTOSQAMNIVSOVIVNGDKRPHITPEIANGNITG-DATVETYSSTSMNGSNINDEIHNSTFESVTADE

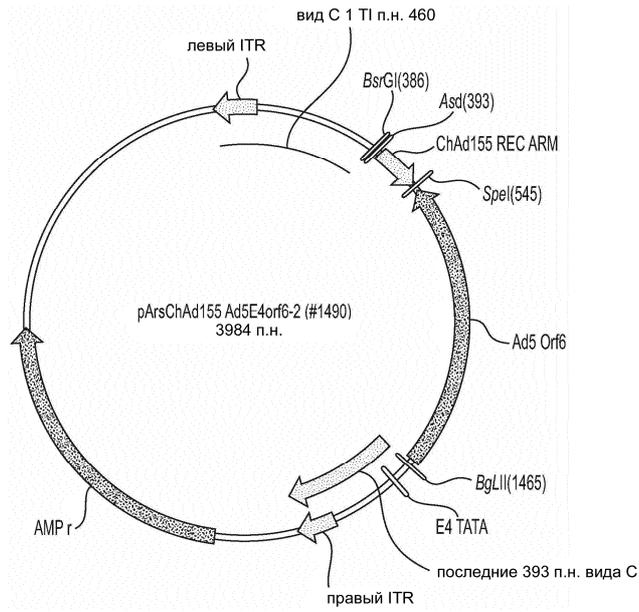
Фиг. 1B



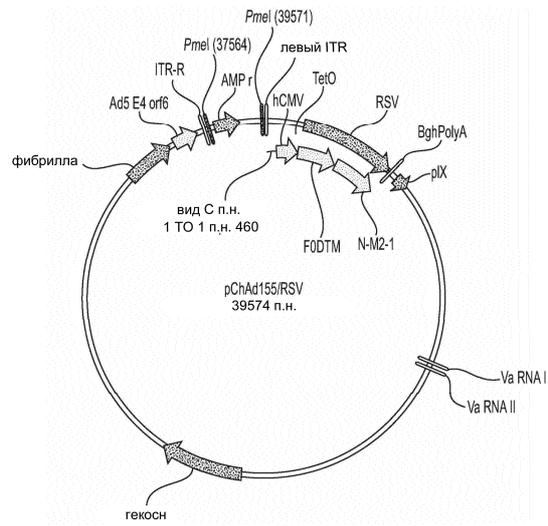
Фиг. 2



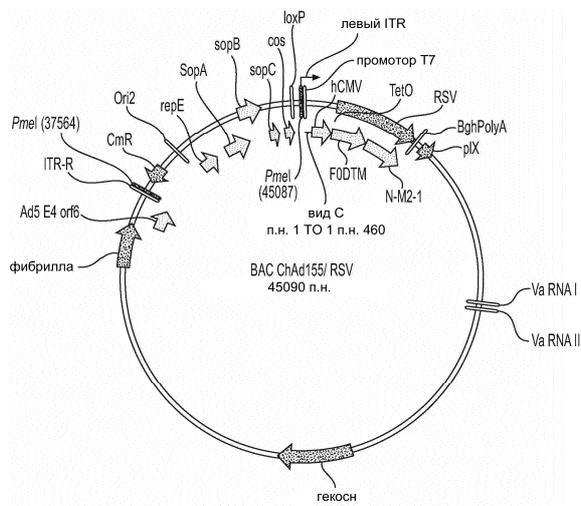
Фиг. 3



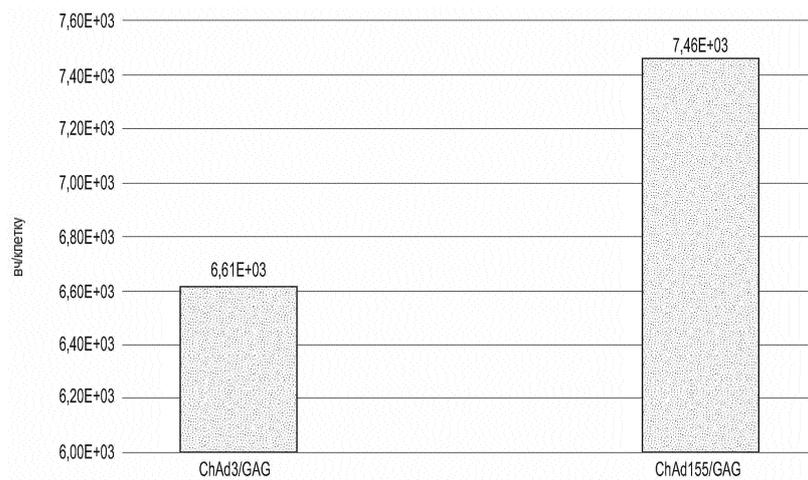
Фиг. 4



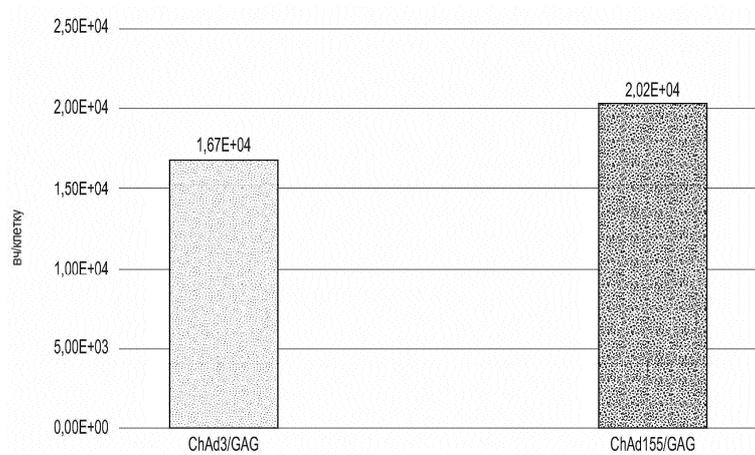
Фиг. 5



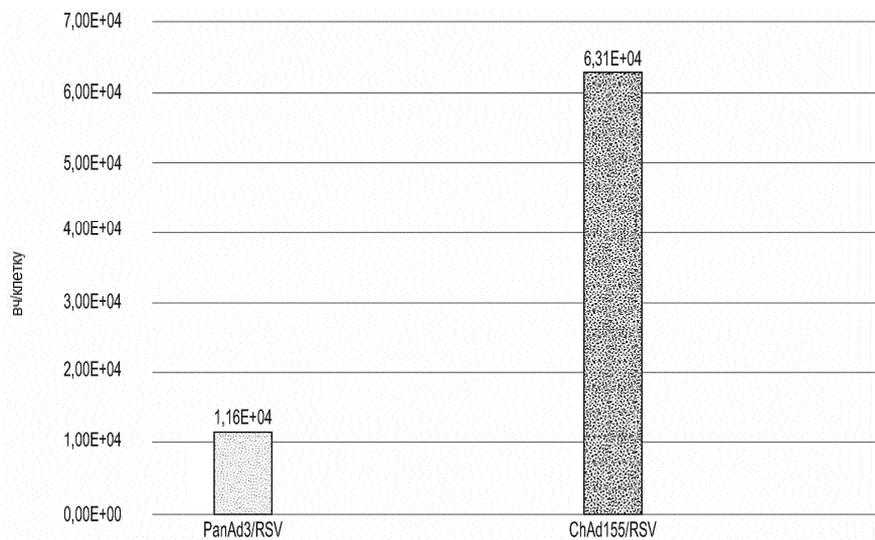
Фиг. 6



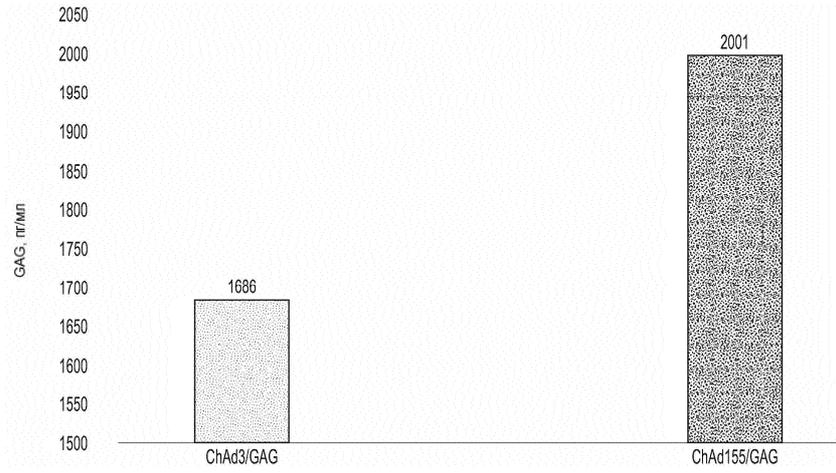
Фиг. 7



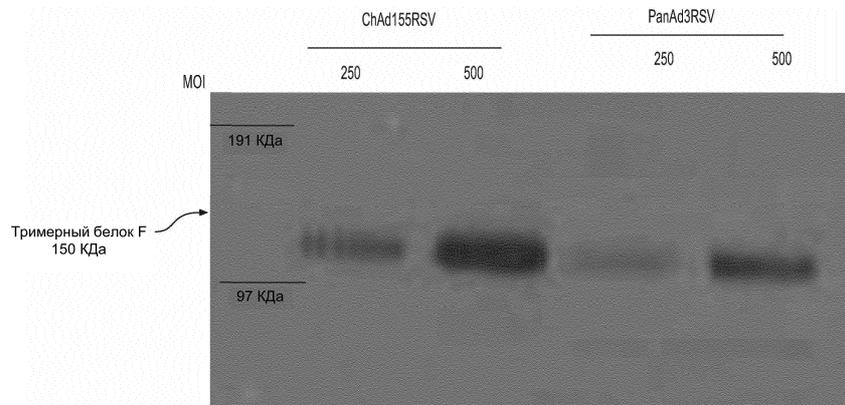
Фиг. 8



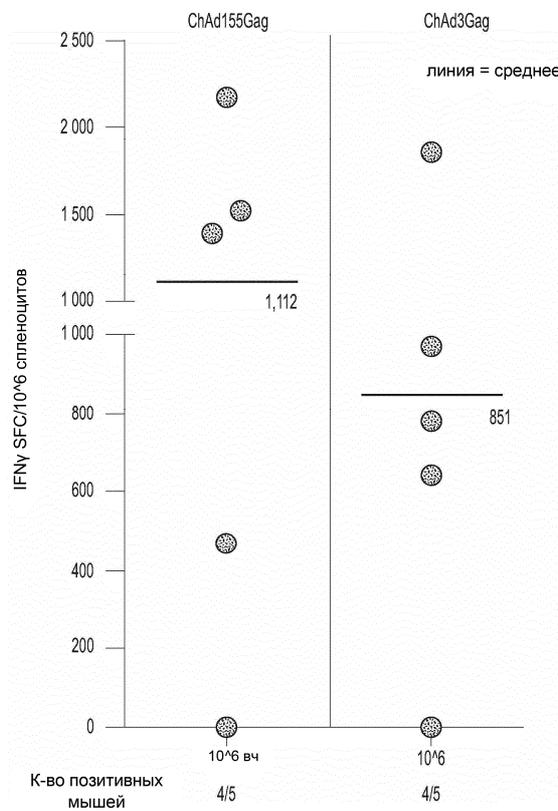
Фиг. 9



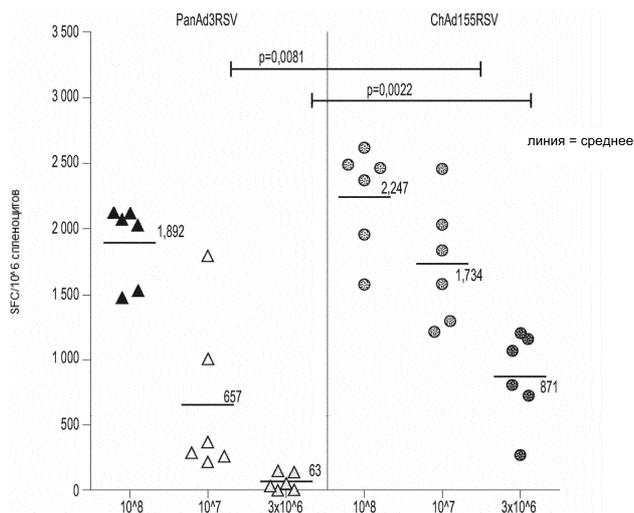
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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