

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191698** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.23

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. *C12N 15/863* (2006.01)
A61K 35/768 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/065 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/19 (2006.01)
C12N 15/24 (2006.01)
C12N 15/39 (2006.01)
C12N 15/52 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 7/01 (2006.01)

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ВЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ ОРТОПОКСВИРУСА

(31) 62/784,372; 62/872,699; 62/930,524

(32) 2018.12.21; 2019.07.10; 2019.11.04

(33) US

(86) PCT/CA2019/051898

(87) WO 2020/124273 2020.06.25

(71) Заявитель:
**ОТТАВА ХОСПИТАЛ РИСЕРЧ
ИНСТИТУТ (СА); ТЁРНСТОУН
БАЙОЛОДЖИКС КОРП. (US)**

(72) Изобретатель:

**Белл Джон К., Хо Майкл С., Тан
Мэттью Й. (СА), Пелин Эдриан,
Брайтбах Кэролайн Дж., Бёрджесс
Майкл Ф., Бернштайн Стивен Х. (US)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к модифицированным векторам на основе ортопоксвируса, а также к способам их применения для лечения различных видов рака. В настоящем изобретении предложены модифицированные векторы на основе ортопоксвируса, которые проявляют различные полезные терапевтические виды активности, включая усиленную онколитическую активность, распространение инфекции, ускользание от иммунологического надзора, устойчивость опухоли, способность к включению экзогенных последовательностей ДНК, пригодность для крупномасштабного производства и безопасность.

A1

202191698

202191698

A1

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ВЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ ОРТОПОКСВИРУСА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 62/930524, поданной 4 ноября 2019 г.; предварительной заявки на патент США № 62/872699, поданной 10 июля 2019 г.; и предварительной заявки на патент США № 62/784372, поданной 21 декабря 2018 г.; раскрытие каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка включает в себя посредством ссылки перечень последовательностей, представленный вместе с этой заявкой, в виде текстового файла ASCII с названием 14596-050-228_SL.txt, созданного 18 декабря 2019 г., и имеющего размер 1252729 байт.

1. Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к области иммунотерапии, например, лечению нарушений пролиферации клеток, таких как рак. В частности, настоящее изобретение относится к генетически модифицированным ортопоксвирусам, а также к способам их получения и применения.

2. Уровень техники изобретения

Иммунная система может быть стимулирована для того, чтобы идентифицировать опухолевые клетки и нацеливаться на них с целью уничтожения. Иммунотерапия, привлекающая онколитические ортопоксвирусы, представляет собой быстро развивающуюся область исследований рака. Необходимы новые подходы для разработки и/или повышения селективности онколитических вирусов в отношении опухолей для того, чтобы максимально увеличить эффективность и безопасность. Эта селективность особенно важна, когда к вирусам добавляются потенциально токсичные терапевтические средства или гены.

Хотя применение ортопоксвирусов в качестве клинических онколитических векторов представляет собой перспективную парадигму для лечения рака, в связи с токсичностью, такой как образование очагов оспы у пациентов, и иммуносупрессивными побочными эффектами, большинство имеющихся в настоящее время клинических кандидатов показали лишь умеренный клинический успех. Существует потребность в способах конструирования ортопоксвирусов, которые демонстрируют более устойчивую репликацию вируса, уничтожают раковые клетки и распространяются из очага инфекции. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность и предлагает устранение

ограничений по селективности и безопасности в результате применения модифицированного ортопоксвируса.

3. Сущность изобретения

В настоящем изобретении описано применение ортопоксвирусов для лечения рака. В частности, настоящее изобретение частично основано на повышенной онколитической активности, распространении инфекции и результатах безопасности, полученных, когда ортопоксвирус генетически модифицирован таким образом, чтобы содержать делеции в одном или нескольких или всех следующих генах: генах C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. Генетически модифицированные ортопоксвирусы, такие как вирусы осповакцины (например, Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированные вирусы осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1), которые проявляют мутации в одном или нескольких или всех этих генах, могут проявлять ряд полезных свойств, таких как улучшенная онколитическая способность, репликация в опухолях, инфекционность, ускользание от иммунологического надзора, устойчивость в опухоли, способность к включению экзогенных последовательностей ДНК и/или пригодность для крупномасштабного производства. В настоящем изобретении описаны ортопоксвирусы, дополнительно генетически модифицированные таким образом, чтобы содержать делеции в гене B8R. В различных вариантах осуществления модифицированный ортопоксвирус экспрессирует по меньшей мере один из трех трансгенов: интерлейкин 12, содержащий трансмембранный домен (IL-12-TM), FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3-L) и антитело к цитотоксическому Т-лимфоцит-ассоциированному белку 4 (CTLA-4).

В одном аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3'-концевом инвертированном повторе (ITR): B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и (с) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4); где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один

промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид интерлейкина 12 (IL-12); где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид

IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R.

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и (c) третий трансен, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3L); где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В некоторых вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность,

указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; и (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте

осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор

H5R, промотор pS или промотор LEO; и/или (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит p35 IL-12 или p70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO; и/или (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В определенном

варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах

осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере

один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где

нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; и/или (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор рS или промотор LEO. В другом конкретном варианте осуществления по

меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где

делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; и/или (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В конкретном варианте осуществления первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины (т.е. присутствует между частями генов C2L и F3L) и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R (т.е. присутствуют в локусе делеции в гене B8R). В конкретном варианте осуществления первый трансген вставлен между оставшейся частью гена C2L вируса осповакцины и оставшейся частью гена F3L вируса осповакцины (т.е. присутствует между оставшейся частью гена C2L вируса осповакцины и оставшейся частью гена F3L вируса осповакцины) и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R (т.е. присутствуют в локусе делеции в гене B8R). В дополнительном конкретном варианте осуществления третий трансген расположен выше второго трансгена.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 50% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 60% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 70% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 80% последовательности гена B8R. В конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 75% последовательности гена B8R. В другом конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 80% последовательности гена B8R.

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины происходит из генома вируса осповакцины штамма Copenhagen.

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 210.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,

который специфически связывается с CTLA-4; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (е) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между оставшейся частью гена B14R вируса осповакцины и оставшейся частью гена B29R вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен выше второго трансгена. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен ниже второго трансгена. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном

рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в ген B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один

промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность находится в той же ориентации, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген находится ниже второго трансгена; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной

последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В конкретном варианте осуществления любой (любые) один, два или три из первого трансгена, второго трансгена и третьего трансгена вставлен/вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины (т.е. присутствует/присутствуют между частями генов C2L и F3L). В конкретном варианте осуществления любой (любые) один, два или три из первого трансгена, второго трансгена и третьего трансгена вставлен/вставлены между оставшейся частью гена C2L осповакцины и оставшейся частью гена F3L осповакцины.

В конкретном варианте осуществления любой один, два или три из первого трансгена, второго трансгена и третьего трансгена вставлен/вставлены в локус делеции в гене B8R (т.е. присутствует/присутствуют в локусе гена B8R).

В конкретном варианте осуществления любой (любые) один, два или три из первого трансгена, второго трансгена и третьего трансгена вставлен/вставлены между частями генов B13R и B29R вируса осповакцины (т.е. присутствует/присутствуют между частями генов B13R и B29R). В конкретном варианте осуществления любой (любые) один, два или три из первого трансгена, второго трансгена и третьего трансгена вставлен/вставлены между оставшейся частью гена B13R осповакцины и оставшейся частью гена B29R осповакцины.

В конкретном варианте осуществления первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины (т.е. присутствует между частями генов C2L и F3L), второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R (т.е. присутствует в локусе делеции в гене B8R) и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины (т.е. присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины). В конкретном варианте осуществления первый трансген вставлен между оставшейся частью гена C2L вируса осповакцины и оставшейся частью гена F3L вируса осповакцины,

первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между оставшейся частью гена C2L осповакцины и оставшейся частью гена F3L осповакцины.

В конкретном варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R (т.е. присутствуют в локусе гена B8R).

В конкретном варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины (т.е. присутствуют между частями генов B14R и B29R). В конкретном варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между оставшейся частью гена B14R осповакцины и оставшейся частью гена B29R осповакцины.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (с) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (е) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность находится в той же ориентации, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген находится выше второго трансгена; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор,

функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность находится в той же ориентации, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген находится ниже второго трансгена; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид интерлейкин 12 (IL-12), где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3L), где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В некоторых вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по

меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту

же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210 и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210 и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен выше второго трансгена. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен ниже второго трансгена.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную

последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c)

второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную

последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В

конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую

полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная

последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор

B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор,

функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую

по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и

эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит

нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один

промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую

полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая

содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных

вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор,

функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную

последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую

полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса

осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную

последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген и второй трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген и второй трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген и второй трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.

генов C2L и F3L вируса осповакцины, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В различных вариантах осуществления и аспектах, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 210, часть генов C2L и F3L представляют собой часть генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210. В различных вариантах осуществления и аспектах, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 210, часть генов B14R и B29R представляют собой часть генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

В одном аспекте в данном документе предложен вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе.

В одном аспекте предложены пакующие линии клеток, содержащие нуклеиновые кислоты или вирусы, раскрытые в данном документе.

В одном аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие описанный вирус, раскрытый в данном документе, и физиологически приемлемый носитель.

В одном аспекте предложены способы лечения рака у пациента-млекопитающего, причем указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества вируса, описанного в данном документе. В другом аспекте предложены способы лечения рака у пациента-млекопитающего, причем указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент-млекопитающее представляет собой пациента-человека.

В некоторых вариантах осуществления вирус используется в качестве прайма в лечении «прайм-буст». В некоторых вариантах осуществления вирус используется в качестве буста в лечении «прайм-буст».

В некоторых вариантах осуществления пациент-млекопитающее имеет рак. Например, в некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML),

хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), аденокортикальной карциномы, лимфомы, связанной со СПИДом, первичной лимфомы ЦНС, рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточная карциномы, рака желчных протоков, внепеченочного рака, семейства сарком Юинга, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, краниофарингиомы, эпендимомы, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной лимфомы, хордомы, хронических миелопролиферативных новообразований, рака толстой кишки, рака внепеченочных желчных протоков, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака маточной трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), эмбрионально-клеточной опухоли яичка, гестационной трофобластической болезни, глиомы, глиомы ствола головного мозга у детей, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, опухоли Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоза клеток Лангерганса, мелкоклеточного рака легкого, кожной Т-клеточной лимфомы, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединной линии, синдромов множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы (NHL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), эпителиального рака яичников, эмбрионально-клеточного рака яичников, рака яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака парашитовидной железы, рака полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевроролечной бластомы, первичного рака брюшины, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака горла, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходно-

клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры, рака эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и макроглобулинемии Вальденстрема.

В некоторых вариантах осуществления предложенные способы дополнительно включают введение указанному пациенту ингибитора иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1 или антитело к PD-L1 или их антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления предложенные способы дополнительно включают введение указанному пациенту интерлейкина.

В некоторых вариантах осуществления указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых вариантах осуществления интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12. В некоторых вариантах осуществления интерлейкин является мембраносвязанным.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерферона. В некоторых вариантах осуществления интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых вариантах осуществления предложенные способы дополнительно включают введение указанному пациенту цитокина. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF. В

некоторых вариантах осуществления белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB. В некоторых вариантах осуществления цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и cKit. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой лиганд Flt3.

В одном аспекте предложены наборы, содержащие нуклеиновую кислоту или вирус, как раскрыто в данном документе, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя указанного набора о том, как экспрессировать указанную нуклеиновую кислоту или указанный вирус в клетке-хозяине.

В одном аспекте предложены наборы, содержащие вирус, как раскрыто в данном документе, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество указанного вируса пациенту-млекопитающему, имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение указанного рака. В некоторых вариантах осуществления пациент-млекопитающее представляет собой пациента-человека.

3.1. Определения

В контексте данного документа термин «приблизительно» относится к значению, которое не более чем на 10% больше или меньше описываемого значения. Например, термин «приблизительно 5 нМ» обозначает диапазон от 4,5 нМ до 5,5 нМ.

В контексте данного документа термин «антитело» (Ab) относится к молекуле иммуноглобулина, которая специфически связывается с конкретным антигеном или является иммунологически реактивной по отношению к нему, и включает поликлональные, моноклональные, генно-инженерные и иным образом модифицированные формы антител, включая, но не ограничиваясь ими, химерные антитела, гуманизированные антитела, гетероконъюгированные антитела (например, би-, три- и четырехспецифические антитела, диатела, триатела и тетратела) и антигенсвязывающие фрагменты антител, включая, например, Fab'-, F(ab')₂-, Fab-, Fv-, rlgG- и scFv-фрагменты. Кроме того, если не указано иное, термин «моноклональное антитело» (mAb) включает как интактные молекулы, так и фрагменты антител (такие как, например, Fab- и F(ab')₂-фрагменты), которые способны специфически связываться с целевым белком. Fab- и F(ab')₂-фрагменты лишены Fc-фрагмента интактного антитела, быстрее выводятся из системы кровообращения животного и могут иметь меньшее неспецифическое связывание с тканью, чем интактное (см. Wahl *et al.*, J. Nucl. Med. 24:316, 1983; включено в данный документ посредством ссылки).

В контексте данного документа термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с целевым антигеном. Антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Фрагменты антител могут представлять собой Fab, F(ab')₂, scFv, SMIP, диатело, триатело, аффитело, наноантитело, аптамер или доменное антитело. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают, но не ограничиваясь ими: (i) Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')₂-фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) dAb, включая домены VH и VL; (vi) dAb-фрагмент (Ward *et al.*, Nature 341:544-546, 1989), который состоит из домена VH; (vii) dAb, который состоит из домена VH или VL; (viii) выделенная область, определяющая комплементарность (CDR); и (ix) комбинация двух или более выделенных CDR, которые необязательно могут быть соединены синтетическим линкером. Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с помощью рекомбинантных методов линкером, который обеспечивает возможность создания ими одной белковой цепи, в которой пара областей VL и VH образует моновалентные молекулы (известные как одноцепочечные Fv (scFv); см., например, Bird *et al.*, Science 242:423-426, 1988, и Huston *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883, 1988). Эти фрагменты антител могут быть получены с использованием общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты могут быть подвергнуты скринингу на функциональность таким же образом, что и для интактных антител. Антигенсвязывающие фрагменты могут быть получены с помощью методов рекомбинантных ДНК, ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов, или, в некоторых вариантах осуществления, с помощью химических способов синтеза пептидов, известных в данной области техники.

В контексте данного документа термин «биспецифические антитела» относится к моноклональным, часто человеческим или гуманизированным антителам, которые обладают специфичностями связывания по меньшей мере с двумя разными антигенами. В контексте данного документа термины «клетка», «линия клеток» и «культура клеток» могут использоваться взаимозаменяемо. Все эти термины также включают их потомство, т.е. все без исключения последующие поколения. Следует понимать, что все потомство не может быть идентичным вследствие преднамеренных или случайных мутаций.

В контексте данного документа термин «химерное» антитело относится к антителу, имеющему переменные последовательности, полученные из иммуноглобулина одного исходного организма, такого как крыса или мышь, и константные области, полученные из иммуноглобулина другого организма (например, человека). Способы получения химерных антител известны в данной области техники. См., например, Morrison, 1985, *Science* 229(4719): 1202-7; Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques* 4:214-221; Gillies *et al.*, 1985, *J. Immunol. Methods* 125:191 -202; патенты США №№ 5807715; 4816567; и 4816397; включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «область, определяющая комплементарность» (CDR) относится к гипервариабельной области, встречающейся как в легкой цепи, так и в переменных доменах тяжелой цепи. Более высококонсервативные части переменных доменов называются каркасными областями (FR). Как следует понимать в данной области техники, положения аминокислот, которые определяют гипервариабельную область антитела, могут варьироваться в зависимости от контекста и различных определений, известных в данной области техники. Некоторые положения в переменной области могут рассматриваться как гибридные гипервариабельные положения в том смысле, что эти положения можно считать находящимися внутри гипервариабельной области по одному набору критериев, в то время как считается, что они находятся вне гипервариабельной области по другому набору критериев. Одно или несколько из этих положений также можно найти в расширенных гипервариабельных областях. Каждый из переменных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре каркасные области, которые в основном принимают конфигурацию β -складок, соединенных тремя CDR, которые образуют петли, которые соединяются с, а в некоторых случаях образуют часть структуры β -складков. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости от областей FR в порядке FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 и, вместе с CDR из других цепей антитела, способствуют образованию целевого сайта связывания антител (см. Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institute of Health, Bethesda, Md. 1987; включено в данный документ в посредством ссылки).

В контексте данного документа нумерация аминокислотных остатков иммуноглобулина осуществляется в соответствии с системой нумерации аминокислотных остатков иммуноглобулина Kabat *et al.*, если не указано иное.

В контексте данного документа, термины «консервативная мутация», «консервативная замена» или «консервативная аминокислотная замена» относятся к замене одной или нескольких аминокислот одной или несколькими разными

аминокислотами, которые проявляют сходные физико-химические свойства, такие как полярность, электростатический заряд и стерический объем. Эти свойства обобщены для каждой из двадцати встречающихся в природе аминокислот в Табл. 1 ниже. Из этой таблицы следует, что семейства консервативных аминокислот включают (i) G, A, V, L и I; (ii) D и E; (iii) C, S и T; (iv) H, K и R; (v) N и Q; и (vi) F, Y и W. Консервативная мутация или замена, таким образом, представляет собой мутацию, при которой одна аминокислота заменяется представителем того же семейства аминокислот (например, замена Ser на Thr или Lys на Arg).

Таблица 1. Типичные физико-химические свойства встречающихся в природе аминокислот

Аминокислота	3-буквенный код	1-буквенный код	Полярность боковой цепи	Электростатический характер при физиологическом значении pH (7,4)	Стерический объем[†]
Аланин	Ala	A	неполярный	нейтральный	маленький
Аргинин	Arg	R	полярный	катионный	большой
Аспарагин	Asn	N	полярный	нейтральный	промежуточный
Аспарагиновая кислота	Asp	D	полярный	анионный	промежуточный
Цистеин	Cys	C	неполярный	нейтральный	промежуточный
Глутаминовая кислота	Glu	E	полярный	анионный	промежуточный
Глутамин	Gln	Q	полярный	нейтральный	промежуточный
Глицин	Gly	G	неполярный	нейтральный	маленький
Гистидин	His	H	полярный	Обе нейтральные и катионные формы находятся в равновесии при pH 7,4.	большой
Изолейцин	Ile	I	неполярный	нейтральный	большой

Аминокислота	3-буквенный код	1-буквенный код	Полярность боковой цепи	Электростатический характер при физиологическом значении pH (7,4)	Стерический объем[†]
Лейцин	Leu	L	неполярный	нейтральный	большой
Лизин	Lys	K	полярный	катионный	большой
Метионин	Met	M	неполярный	нейтральный	большой
Фенилаланин	Phe	F	неполярный	нейтральный	большой
Пролин	Pro	P	неполярный	нейтральный	промежуточный
Серин	Ser	S	полярный	нейтральный	маленький
Треонин	Thr	T	полярный	нейтральный	промежуточный
Триптофан	Trp	W	неполярный	нейтральный	объемный
Тирозин	Tyr	Y	полярный	нейтральный	большой
Валин	Val	V	неполярный	нейтральный	промежуточный

[†]на основе объема в Å³: 50-100 является маленьким, 100-150 является промежуточным, 150-200 является крупным и >200 является объемным

В контексте данного документа «делетировать», «делеция» и т.п. относятся к модификациям гена или регуляторного элемента, ассоциированного с ним или функционально связанного с ним (например, сайта связывания фактора транскрипции, такого как промотор или элемент энхансера), которые deletируют ген или иным образом делают ген нефункциональным. Иллюстративные делеции, описанные в данном документе, включают полное удаление нуклеиновой кислоты, кодирующей ген, представляющий интерес, от стартового кодона до стоп-кодона целевого гена. Другие примеры делеций, описанных в данном документе, включают удаление части нуклеиновой кислоты, кодирующей целевой ген (например, одного или нескольких кодонов или их части, такой как делеция одного нуклеотида), так что при экспрессии частично deletированного целевого гена продукт (например, РНК-транскрипт, белковый продукт или регуляторная РНК) является нефункциональным или менее функциональным, чем форма целевого гена дикого типа. Иллюстративные делеции, описанные в данном документе, включают удаление всего или части регуляторного

(регуляторных) элемента (элементов), ассоциированного (ассоциированных) с геном, представляющим интерес, такого как все или часть нуклеиновых кислот промотора и/или энхансера, которые регулируют экспрессию целевого гена.

В конкретных вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины, описанный в настоящем изобретении, содержит делеции в одном или нескольких из следующих генов: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R (в 3' ITR), B22R (в 3' ITR), B23R (в 3' ITR), B24R (в 3' ITR), B25R (в 3' ITR), B26R (в 3' ITR), B27R (в 3' ITR), B28R (в 3' ITR) и B29R (в 3' ITR). В конкретном варианте осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины, описанный в настоящем изобретении, содержит делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; и делеции в следующих генов в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В конкретных вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины, описанный в настоящем изобретении, содержит делеции в одном или нескольких из следующих генов: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B20R, B21R (в 3' ITR), B22R (в 3' ITR), B23R (в 3' ITR), B24R (в 3' ITR), B25R (в 3' ITR), B26R (в 3' ITR), B27R (в 3' ITR), B28R (в 3' ITR) и B29R (в 3' ITR), и также содержит делецию в гене B8R.

В некоторых вариантах осуществления делеция гена приводит к удалению всей последовательности гена. В других вариантах осуществления делеция гена представляет собой частичную делецию, т.е. делецию, которая приводит к удалению части последовательности гена. В одном варианте осуществления делеция гена представляет собой частичную делецию, которая приводит к удалению по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% последовательности гена. В одном варианте осуществления делеция гена представляет собой частичную делецию, которая приводит к удалению по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% последовательности гена, кодирующей белок. В других вариантах осуществления делеция гена приводит к удалению 100% последовательности гена. В еще одних вариантах осуществления делеция гена приводит к удалению 100% последовательности гена, кодирующей белок. В одном варианте осуществления делеция гена приводит к удалению по меньшей мере 50, по меньшей мере

100, по меньшей мере 200, по меньшей мере 300, по меньшей мере 400, по меньшей мере 500, по меньшей мере 600, по меньшей мере 700, по меньшей мере 800, по меньшей мере 900 или по меньшей мере 1000 нуклеотидов последовательности гена. В другом варианте осуществления делеция гена представляет собой частичную делецию, которая приводит к удалению по меньшей мере 50, по меньшей мере 100, по меньшей мере 200, по меньшей мере 300, по меньшей мере 400, по меньшей мере 500, по меньшей мере 600, по меньшей мере 700, по меньшей мере 800, по меньшей мере 900 или по меньшей мере 1000 нуклеотидов последовательности гена. В конкретном варианте осуществления частичная делеция в гене приводит к образованию части гена.

В контексте данного документа термин «дериватизированные антитела» относится к антителам, которые модифицированы химической реакцией таким образом, что они способны отщеплять остатки или добавлять химические фрагменты, не являющиеся нативными для выделенного антитела. Дериватизированные антитела можно получить путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации путем добавления известных химических защитных/блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком. Любые из множества химических модификаций могут быть выполнены известными методиками, включая, но не ограниваясь ими, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. с использованием установленных процедур. Кроме того, производное может содержать одну или несколько не встречающихся в природе аминокислот, например, с использованием технологии амбер-супрессии (см., например, патент США № 6964859; включено в данный документ посредством ссылки).

В контексте данного документа термин «диатела» относится к бивалентным антителам, содержащим две полипептидные цепи, в которых каждая полипептидная цепь содержит домены VH и VL, соединенные слишком коротким линкером (например, линкером, состоящим из пяти аминокислот) для того, чтобы обеспечить внутримолекулярную ассоциацию доменов VH и VL в одной пептидной цепи. Эта конфигурация вынуждает каждый домен связываться с дополнительным доменом на другой полипептидной цепи с образованием гомодимерной структуры. Соответственно термин «триатела» относится к трехвалентным антителам, содержащим три пептидные цепи, каждая из которых содержит один домен VH и один домен VL, соединенный слишком коротким линкером (например, линкером, состоящим из 1-2 аминокислот) для того, чтобы обеспечить внутримолекулярную ассоциацию доменов VH и VL в одной пептидной цепи. Для сворачивания в свою нативную структуру, пептиды, имеющую

такую конфигурацию, обычно тримеризируются таким образом, чтобы расположить домены VH и VL соседних пептидных цепей пространственно проксимальнее друг по отношению к другу так, чтобы обеспечить надлежащую укладку (см. Holliger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993; включено в данный документ посредством ссылки).

В контексте данного документа термин «иммуноглобулин с двойным варибельным доменом» («DVD-Ig») относится к антителу, которое объединяет связывающие мишень варибельные домены двух моноклональных антител посредством линкеров с образованием четырехвалентного одного средства с двойным нацеливанием. (Gu *et al.*, Meth. Enzymol., 502:25-41, 2012; включено в данный документ посредством ссылки).

В контексте данного документа термин «эндогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в естественных условиях в конкретном организме (например, у человека) или в конкретном месте в организме (например, органе, ткани или клетке, такой как клетка человека).

В контексте данного документа термин «экзогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая не встречается в природе в конкретном организме (например, у человека) или в конкретном месте внутри организма (например, органе, ткани или клетке, такой как клетка человека). Экзогенные материалы включают материалы, которые поступают из внешнего источника в организм или извлекаются из культурального вещества.

В контексте данного документа термин «каркасная область» или «область FW» включает аминокислотные остатки, которые примыкают к CDR. Остатки области FW могут присутствовать, например, в человеческих антителах, антителах грызунов (например, мышинных антителах), гуманизированных антителах, приматизированных антителах, химерных антителах, фрагментах антител (например, Fab-фрагментах), фрагментах одноцепочечных антител (например, , scFv-фрагментах), доменах антител и биспецифических антителах, среди прочего.

В контексте данного документа термин «гетероспецифические антитела» относится к моноклональным, предпочтительно человеческим или гуманизированным антителам, которые обладают специфичностями связывания по меньшей мере с двумя разными антигенами. Традиционно рекомбинантное продуцирование гетероспецифических антител основано на коэкспрессии двух пар тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина, где две тяжелые цепи имеют разные специфичности (Milstein *et al.*, Nature 305:537, 1 983). Подобные процедуры раскрыты, например, в WO 93/08829, патентах США №№ 6210668; 6193967; 6132992; 6106833; 6060285; 6037453; 6010902; 5989530; 5959084; 5959083; 5932448; 5833985; 5821333; 5807706; 5643759; 5601819; 5582996, 5496549, 4676980, WO

91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker *et al.*, EMBO J. 10:3655 (1991), Suresh *et al.*, Methods in Enzymology 121 :210 (1986); включено в данный документ посредством ссылки. Гетероспецифические антитела могут содержать мутации Fc, которые обеспечивают правильную ассоциацию цепей в мультиспецифических антителах, как описано в Klein *et al.*, mAbs 4(6):653-663, 2012; включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «человеческое антитело» относится к антителу, в котором практически каждая часть белка (например, CDR, каркас, домены C_L, C_H (например, C_H1, C_H2, C_H3), шарнир, (V_L, V_H)) в значительной степени неиммуногенна для человека, лишь с незначительными изменениями или вариациями последовательности. Человеческое антитело может быть продуцировано в клетке человека (например, путем рекомбинантной экспрессии) или отличного от человека животного, или прокариотической или эукариотической клетке, которая способна экспрессировать функционально реаранжированные гены иммуноглобулина человека (например, тяжелую цепь и/или легкую цепь). Кроме того, когда человеческое антитело является одноцепочечным антителом, оно может содержать линкерный пептид, который не встречается в нативных человеческих антителах. Например, Fv может содержать линкерный пептид, например, от двух до приблизительно восьми остатков глицина или других аминокислот, который соединяет вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение. Человеческие антитела могут быть получены различными способами, известными в данной области техники, включая способы фагового дисплея с использованием библиотек антител, полученных из последовательностей иммуноглобулина человека. См. патенты США №№ 4444887 и 4716111; и публикации PCT WO 1998/46645; WO 1998/50433; WO 1998/24893; WO 1998/16654; WO 1996/34096; WO 1996/33735; и WO 1991/10741; включено в данный документ посредством ссылки. Человеческие антитела также могут быть продуцированы с использованием трансгенных мышей, которые неспособны экспрессировать функциональные эндогенные иммуноглобулины, но которые могут экспрессировать гены иммуноглобулинов человека. См., например, публикации PCT WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; Патенты США № 5413923; 5625, 126; 5633425; 5,569,825; 5,661,016; 5,545,806; 5,814,318; 5,885,793; 5,916,771; и 5 939 598; включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «гуманизированные» антитела относится к формам отличным от человеческих (например, мышинных) антител, которые представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулинов или их фрагменты (такие

как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие связывающие мишень субдомены антител), которые содержат минимальные последовательности, полученные из отличного от человеческого иммуноглобулина. Как правило, гуманизированное антитело будет содержать практически все из по меньшей мере одного, а обычно двух переменных доменов, в которых все или практически все области CDR соответствуют отличному от человеческого иммуноглобулину. Все или практически все области FR могут также быть участками последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело также может содержать по меньшей мере часть константной области (Fc) иммуноглобулина, как правило, иммуноглобулина консенсусную последовательность человека. Способы получения гуманизации антител известны в данной области техники. См., например, Riechmann *et al.*, Nature 332:323-7, 1988; патенты США №№: 5530101; 5585089; 5693761; 5693762; и 6180370 за авторством Queen *et al.*; EP239400; публикацию PCT WO 91/09967; патенты США №№ 5225539; EP592106; и EP519596; включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из одного клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, а не к способу, с помощью которого его получают. В контексте данного документа термин «мультиспецифические антитела» относится к антителам, которые проявляют аффинность более чем к одному целевому антигену. Мультиспецифические антитела могут иметь структуры, подобные полноценным молекулам иммуноглобулинов, и содержать Fc-области, к примеру Fc-области IgG. Такие структуры могут включать, но не ограничиваясь ими, IgG-Fv, IgG-(scFv)₂, DVD-Ig, (scFv)₂-(scFv)₂-Fc и (scFv)₂-Fc-(scFv)₂. В случае IgG-(scFv)₂ scFv может быть присоединен либо к N-концу, либо к C-концу тяжелой цепи или легкой цепи. Иллюстративные мультиспецифические молекулы были рассмотрены Kontermann, 2012, mAbs 4(2):182-197, Yazaki *et al.*, 2013, Protein Engineering, Design & Selection 26(3):1 87-1 93, and Grote *et al.*, 2012, в Proetzl & Ebersbach (eds.), Antibody Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology vol. 901, chapter 16:247-263; включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные мультиспецифические молекулы, в которых отсутствуют Fc-области и в которые могут быть включены антитела или фрагменты антител, включают димеры scFv (диатела), тримеры (триатела) и тетрамеры (тетратела), димеры Fab (конъюгаты адгезивных полипептидных или белковых доменов) и тримеры Fab (химически конъюгированные), которые описаны Hudson and Souriau, 2003, Nature Medicine 9:129-134; включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «процент (%) идентичности последовательностей» относится к проценту аминокислотных остатков (или остатков нуклеиновой кислоты) последовательности-кандидата, которые идентичны аминокислотным остаткам (или остаткам нуклеиновой кислоты) эталонной последовательности после выравнивания последовательностей и введение гэпов, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательностей (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из последовательностей-кандидатов и эталонных последовательностей для оптимального выравнивания, а негомологичные последовательности можно не принимать во внимание для целей сравнения). Выравнивание в целях определения процента идентичности последовательностей можно осуществлять различными способами, находящимися в компетенции специалиста в данной области техники, например, с помощью общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, ALIGN или Megalign (ONASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, эталонная последовательность, выравненная для сравнения с последовательностью-кандидатом, может показать, что последовательность-кандидат демонстрирует от 50% до 100% идентичности последовательности по всей длине последовательности-кандидата или выбранной части смежных аминокислотных остатков (или остатков нуклеиновой кислоты) последовательности-кандидата. Длина последовательности-кандидата, выравненной для целей сравнения, может составлять, например, по меньшей мере 30% (например, 30%, 40, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%) от длины эталонной последовательности. Когда положение в последовательности-кандидате занято тем же аминокислотным остатком, что и соответствующее положение в эталонной последовательности, то молекулы в этом положении идентичны.

В контексте данного документа термин «приматизированное антитело» относится к антителу, содержащему каркасные области из антител, полученных из приматов, и другие области, такие как CDR и константные области, из антител из отличного от приматов источника. Способы получения приматизированных антител известны в данной области техники. См., например, патенты США №№ 5658570; 5681722; и 5693780; включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «функционально связанный» в контексте полинуклеотидного фрагмента предназначен для обозначения того, что два полинуклеотидных фрагмента соединены таким образом, что аминокислотные

последовательности, кодируемые двумя полинуклеотидными фрагментами, остаются в рамке считывания.

В контексте данного документа термины «регуляторный элемент» и т.п. относятся к промоторам, энхансерам и другим элементам контроля экспрессии (например, сигналам полиаденилирования), которые контролируют транскрипцию или трансляцию генов цепей антитела. Такие регуляторные последовательности описаны, например, в Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185 (Academic Press, San Diego, CA, 1990); включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» относятся к организму, который получает лечение по поводу конкретного заболевания или состояния, описанного в данном документе (например, рака или инфекционного заболевания). Примеры субъектов и пациентов включают млекопитающих, таких как люди, получающих лечение по поводу заболеваний или состояний, например, нарушений пролиферации клеток, таких как рак.

В контексте данного документа термин «scFv» относится к антителу с одноцепочечным Fv, в котором переменные домены тяжелой цепи и легкой цепи антитела соединены с образованием одной цепи. Фрагменты scFv содержат одну полипептидную цепь, которая содержит переменную область легкой цепи (VL) антитела (например, CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3) и переменную область тяжелой цепи антитела (VH) (например, CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3), разделенные линкером. Линкер, который соединяет области VL и VH scFv-фрагмента, может представлять собой пептидный линкер, состоящий из протеиногенных аминокислот. Альтернативные линкеры могут быть использованы для увеличения устойчивости scFv-фрагмента к протеолитическому расщеплению (например, линкеры, содержащие D-аминокислоты), чтобы повысить растворимость scFv-фрагмента (например, гидрофильные линкеры, такие как полиэтиленгликоль-содержащие линкеры или полипептиды, содержащие повторяющиеся остатки глицина и серина), для улучшения биофизической стабильности молекулы (например, линкер, содержащий остатки цистеина, которые образуют внутримолекулярные или межмолекулярные дисульфидные связи), или для ослабления иммуногенности scFv-фрагмента (например, линкеры, содержащие сайты гликозилирования). Молекулы scFv известны в данной области техники и описаны, например, в патенте США 5892019, Flo *et al.*, (*Gene* 77:51, 1989); Bird *et al.*, (*Science* 242:423, 1988); Pantoliano *et al.*, (*Biochemistry* 30:10117, 1991); Milenic *et al.*, (*Cancer Research* 51:6363, 1991); и Takkinen *et al.*, (*Protein Engineering* 4:837, 1991). Домены VL и VH молекулы scFv могут происходить от одной или нескольких молекул антител.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что переменные области молекул scFv по настоящему изобретению могут быть модифицированы таким образом, чтобы они отличались по аминокислотной последовательности от молекулы антитела, из которой они были получены. Например, в некоторых вариантах осуществления могут быть произведены нуклеотидные или аминокислотные замены, приводящие к консервативным заменам или изменениям в аминокислотных остатках (например, в остатках CDR и/или каркасной области). В качестве альтернативы или в качестве дополнения мутации выполняют в отношении аминокислотных остатков CDR для оптимизации связывания антигена с использованием признанных в данной области техники методик. scFv-фрагменты описаны, например, в WO 2011/084714; включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа фраза «специфически связывает» относится к реакции связывания, которая является определяющей для присутствия антигена в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, распознаваемых, например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, в частности. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с антигеном, может связываться с антигеном с K_D , составляющим менее 100 нМ. Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с антигеном, связывается с антигеном с K_D , составляющим до 100 нМ (например, между 1 пМ и 100 нМ). Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который не проявляет специфического связывания с конкретным антигеном или его эпитопом, может демонстрировать K_D , составляющий более 100 нМ (например, более 500 нМ, 1 мкМ, 100 мкМ, 500 мкМ или 1 мМ) для этого конкретного антигена или его эпитопа. Для выбора антител, специфически иммунореактивных в отношении конкретного белка или углевода, можно использовать различные форматы иммуноанализа. Например, твердофазный иммуноферментный анализ ELISA обычно используется для выбора антител, специфически иммунореактивных в отношении белка или углевода. См. Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) and Harlow & Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1999) касательно описания форматов иммуноанализа и условий, которые можно использовать для определения специфической иммунореактивности.

В контексте данного документа термин «трансфекция» относится к любой из широкого разнообразия методик, обычно используемых для введения экзогенной ДНК в прокариотическую или эукариотическую клетку-хозяина, например, электропорации, липофекции, осаждению фосфатом кальция, трансфекции DEAE-декстраном и т.п.

В контексте данного документа термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, цель которого состоит в том, чтобы предупредить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое изменение или нарушение, такое как прогрессирование нарушения пролиферации клеток, такого как рак. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. Лица, нуждающиеся в лечении, включают тех, кто уже имеет состояние или нарушение, а также тех, кто склонен к состоянию или нарушению, или тех, у кого состояние или нарушение необходимо предупредить.

В контексте данного документа термин «вектор» относится к вектору нуклеиновой кислоты, например, ДНК-вектору, такому как плаزمид, РНК-вектору, вирусу или другому подходящему репликону (например, вирусному вектору). Разнообразные векторы были разработаны для доставки полинуклеотидов, кодирующих экзогенные белки, в прокариотическую или эукариотическую клетку. Примеры таких векторов экспрессии раскрыты, например, в WO 1994/1 1026; включено в данный документ посредством ссылки. Векторы экспрессии по настоящему изобретению могут содержать один или несколько дополнительных элементов последовательности, используемых для экспрессии белков и/или интеграции этих полинуклеотидных последовательностей в геном клетки-хозяина, такой как клетка млекопитающего (например, клетка человека). Иллюстративные векторы, которые можно использовать для экспрессии антител и фрагментов антител, описанных в данном документе, включают плазмиды, которые содержат регуляторные последовательности, такие как промоторные и энхансерные области, которые направляют транскрипцию генов. Векторы могут содержать нуклеиновые кислоты, которые модулируют скорость трансляции целевого гена или улучшают стабильность или ядерный экспорт mRNA, являющийся результатом транскрипции гена. Эти элементы последовательности могут включать, содержать, 5'- и 3'-нетранслируемые области, внутренний сайт связывания рибосомы (IRES) и сайт сигнала полиаденилирования для того, чтобы управлять эффективной транскрипцией гена, переносимого в векторе экспрессии. Векторы, описанные в данном документе, могут также содержать полинуклеотид, кодирующий маркер для отбора клеток, которые содержат такой вектор. Примеры подходящего маркера включают гены, кодирующие

устойчивость к антибиотикам, таким как ампициллин, хлорамфеникол, канамицин или нурсеотрицин.

В контексте данного документа термин «VH» относится к вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина антитела, включая тяжелую цепь Fv, scFv или Fab. Ссылки на «VL» относятся к вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, включая легкую цепь Fv, scFv, dsFv или Fab. Антитела (Ab) и иммуноглобулины (Ig) представляют собой гликопротеины, имеющие одинаковые структурные характеристики. Хотя антитела проявляют специфичность связывания с конкретной мишенью, иммуноглобулины включают как антитела, так и другие подобные антителам молекулы, которые не обладают специфичностью в отношении мишени. Нативные антитела и иммуноглобулины обычно представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины, составляющие приблизительно 150000 дальтон, состоящие из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Каждая тяжелая цепь нативного антитела имеет вариабельный домен (VH) на аминоконце, за которым следует ряд константных доменов. Каждая легкая цепь структуре нативного антитела имеет вариабельный домен (VL) на аминоконце и константный домен на карбоксиконце.

3.2. Определения генов

В контексте данного документа термин «B8R» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует секретируемый белок, гомологичный рецептору гамма-интерферона (IFN- γ). Неограничивающий пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном B8R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21004 и воспроизведен ниже:

MRYSILAVLFINSIHAKITSYKFESVNFDSKIEWTGDGLYNISLKNYGIKTWQTMVTNP
EGTYDISAFPKNDFVSFWVKFEQGDYKVEEYCTGLCVEVKIGPPTVTLTEYDDHINLYIE
HPYATRGSKKIPIYKRGDMCDIYLLYTANFTFGDSEEPVTYDIDDYDCTSTGCSIDFATTE
KVCVTAQGATEGFLEKITPWSSEVCLTPKKNVYTCAIRSKEDVPNFKDKMARVIKRKFN
KQSQSYLTKFLGSTSNDVTTFLSMLNLTKYS (SEQ ID NO: 1).

Термин «B8R» может также включать фрагменты или варианты белка, представленного выше, или гомологичных генов из другого штамма вируса осповакцины. Варианты включают, но не ограничиваясь ими, те последовательности, которые на 85 процентов или больше идентичны последовательностям, раскрытым в данном документе. В контексте данного документа термин «B14R» относится к гену ортопоксвируса (например, вируса осповакцины, например, Copenhagen). Пример последовательности

белка, кодируемой иллюстративным геном B14R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P20842 и воспроизведен ниже:

MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGELFNHASVKE
SFGNFSIHELPHYVGDTSMMLVLPDKIDGLESIEQNLDTNFKKWCNSLDAMFIDVHIPKFK
VTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSDAMHKTYIDVNEEYTEAAAAT
CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC (SEQ ID NO: 2).

В контексте данного документа термин «**B15R**» относится к гену ортопоксвируса (например, вируса осповакцины, например, Copenhagen). Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном B15R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21089 и воспроизведен ниже:

MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRD
DAELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH
PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN (SEQ ID NO: 3).

В контексте данного документа термин «**B16R**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор IL-1-бета. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном B16R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21116 и воспроизведен ниже:

MSILPVIPLP IFFYSSFVQT FNASECIDKG (SEQ ID NO: 4).

В контексте данного документа термин «**B17L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вируса осповакцины, например, Copenhagen). Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном B17L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21075 и воспроизведен ниже:

MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRR
ALDSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKVFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRN
LDKVSVKTYKGVKVKKLNRCAHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRDITP
VEAPLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPFP
DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHE
YVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV (SEQ ID NO: 5).

В контексте данного документа термин «**B18R**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует белок с анкириновым повтором. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном B18R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21076 и воспроизведен ниже:

MSRRLIYVLNINRKSTH KIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQHVTGYTA
 LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHDVNVMTKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDK
 NHLSHRDYSNLLLEYIKSRYM L LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCL
 AHVYKPGECRK PITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHM TKM
 LLTFNP NF KICNNHGLTPILCYITS DYIQHDILVMLIH HYETNVGEMPIDERRMIVFEFIKT
 YSTRPADSITYLMNRFKNIN IYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDNN
 KHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIDIKSF EK FISYCILLDD
 TFYDRHVKNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAVLRC
 HNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDKN
 CLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV (SEQ ID NO: 6).

В контексте данного документа термин «**B19R**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует рецептор IFN-альфа-бета-подобный секретируемый гликопротеин. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном B19R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21077 и воспроизведен ниже:

MTMKMMVHIYFVSL SLLLLLFHSY AIDIENEITEFFNKMRDTLP AKDSKWLNPACMFGG
 TMNDMATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVS NKRVKHGDLWI
 ANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGIL
 YAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIHNPELED SGRYDCYVHYDDVRIKNDIV
 VSRCKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLIDDV LIEWENPSGWLIGF
 DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNY YFEKTLTTTVVLE (SEQ ID
 NO: 7).

В контексте данного документа термин «**B20R**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует белок с анкириновым повтором. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном B20R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21078 и воспроизведен ниже:

MDEDTRL SRYLYLTDREHINVDSIKQLCKISDPNACYRCGCTALHEYFYNYRSVNGKYK
 YRYNGYYQYYSSSDYENYNEYYYDDYDRTGMNSES DSESDNISIKTEYENEYEFYDET
 QDQSTQHNDL (SEQ ID NO: 8).

В контексте данного документа термин «**C1L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вируса осповакцины, например, Copenhagen). Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном C1L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21036 и воспроизведен ниже:

MVKNNKISNSCRMIMSTNPNILMRHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSDSDYTSITKET
LVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTEDIKLTDLV
RHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPNRF
FCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAIFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK (SEQ ID NO: 9).

В контексте данного документа термин «**C2L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует kelch-подобный белок, который влияет на кальций-независимую адгезию к внеклеточному матриксу. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном C2L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21037 и воспроизведен ниже:

MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYMRWKK
INITINNEMILVAAVIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNASMS
EIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH
PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGN
TDRQFYANANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEVSTCVN
DGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDIYVMGGVYTT
YEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDYVITGITHETRNLYKYIV
KEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEYYD
MFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ (SEQ ID NO: 10).

В контексте данного документа термин «**F1L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор каспазы-9. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном F1L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P68450 и воспроизведен ниже:

MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDY
LSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMY
DMASTKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHT
ICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG (SEQ ID NO: 11).

В контексте данного документа термин «**F2L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует дезоксиуридинтрифосфатазу (dUTPазу). Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном F2L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P68634 и воспроизведен ниже:

MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISM SMP
KICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIY
YPELEEVQSLDSTNRGDQGFSTGLR (SEQ ID NO: 12).

В контексте данного документа термин «**F3L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует kelch-подобный белок, который представляет собой модификатор врожденного иммунного ответа и фактор вирулентности. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном F3L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21013 и воспроизведен ниже:

MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSFYFRTHLRQKYTKNKDP
VTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDFRKEY
CVECYYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDY
VVDFVIKWIYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSY
KYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNIAVNYISNNWIPIPP
MNSPRLYATGIPANNKLYVVGGLPNPTSVRFHGDAAWVNMPDLLKPRCNPVAVASIN
NVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRFLVGRNAEFY
CESSNTWTLIDDPYPRDNPELIIVDNKLLLLIGGFYRGSYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK
(SEQ ID NO: 13).

В контексте данного документа термин «**K1L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор NF-κB. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном K1L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P20632 и воспроизведен ниже:

MDLSRINTWWSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNL
LENEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKK
NWRLMFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCHTTIKNGHVD
MILLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMQLALFKYDINIYSVNLENVLLDDAEIT
KMPIEKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKK (SEQ ID NO:
14).

В контексте данного документа термин «**K2L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор сериновой протеазы, которая предупреждает слияние клеток. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном K2L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P20532 и воспроизведен ниже:

MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIE
LLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPLYYYQQYHRF
GLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT
KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNITITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDN
MTHFTDSITA AKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASF
KHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDIT
GFILFMGKVESP (SEQ ID NO: 15).

В контексте данного документа термин «**K3L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор PKR. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном K3L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P20639 и воспроизведен ниже:

MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKL
VGKTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ (SEQ ID NO: 16).

В контексте данного документа термин «**K4L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ДНК-модифицирующую нуклеазу (например, ДНК-никующую нуклеазу). Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном K4L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P20537 и воспроизведен ниже:

MNPDNITIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGT
IILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWIS
DNTHIYLG SANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLG VNNLPYNWKN
FYPSYYNTDHP LSINVSGVPHSVFIASAPQQ LCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVM
NFIPHIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVS VKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSKNI
DIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPDDG
LGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEY
SLE (SEQ ID NO: 17).

В контексте данного документа термин «**K5L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует предполагаемую моноглицеридлипазу. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном K5L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21084 и воспроизведен ниже:

MGATISILASYDNPNTFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTITPNAPVGKLCPEVS
SRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPRLSYSREQTMRLV
MFQVHIISCNMQIVIEK (SEQ ID NO: 18).

В контексте данного документа термин «**K6L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует предполагаемую моноглицеридлипазу. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном K6L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P68465 и воспроизведен ниже:

MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG
HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY (SEQ ID NO: 19).

В контексте данного документа термин «**K7R**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор NF-κB и IRF3. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном K7R в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P68467 и воспроизведен ниже:

MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF
DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINF TKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISESR
FQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN (SEQ ID NO: 20).

В контексте данного документа термин «**M1L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует белок с анкириновым повтором. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном M1L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P20640 и воспроизведен ниже:

MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS
GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYP LHIASKINNNRIVAMLLT
HGADPNACDKHNKTPLYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLA CTDP S
ERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHHRHLSMDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPL
HIVCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV
NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE
YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIE
KDKLDKSIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF (SEQ ID
NO: 21).

В контексте данного документа термин «**M2L**» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор NF-κB и апоптоза. Пример последовательности белка, кодируемой

иллюстративным геном M2L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB Q1PJ18 и воспроизведен ниже:

MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE
SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNI
SVTITCMEMNCGTTTYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK
YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE (SEQ ID NO: 22).

В контексте данного документа термин «N1L» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует BCL-2-подобный белок, который ингибирует NF-κB и апоптоз. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном N1L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P21054 и воспроизведен ниже:

MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLS DGPLLD
RLNQPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDL MIDLYGEK
(SEQ ID NO: 23).

В контексте данного документа термин «N2L» относится к гену ортопоксвируса (например, вирусу осповакцины, например, Copenhagen), такому как ген, который кодирует ингибитор IRF3. Пример последовательности белка, кодируемой иллюстративным геном N2L в штамме Copenhagen вируса осповакцины, приведен в записи базы данных UniProtKB P20641 и воспроизведен ниже:

MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSI IAILNRFL
TMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRTP
YDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF (SEQ ID
NO: 26).

Нуклеотидные последовательности иллюстративного штамма Copenhagen кодирующих последовательностей (CDS) генов, описанных в данном документе, представлены в Табл. 42 ниже. Нуклеотидная последовательность генома иллюстративного штамма Copenhagen вируса осповакцины дикого типа также представлена в Табл. 42 ниже. Геном другого иллюстративного штамма Copenhagen вируса осповакцины дикого типа представлен собой SEQ ID NO: 590 (как указано в Табл. 42), но с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или всеми нуклеотидными полиморфизмами, указанными в Табл. 46. В определенных вариантах осуществления CDS генов, описанных в данном документе, имеют нуклеотидные последовательности, которые идентичны нуклеотидным последовательностям,

представленным в Табл. 42, за исключением 1, 2, 3 или более нуклеотидных полиморфизмов, идентифицированных в Табл. 46.

4. Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 изображен филогенетический анализ 59 штаммов поксвируса, включая штаммы ортопоксвируса.

На Фиг. 2 изображена численность различных вирусных штаммов после пассирования 5 вирусов осповакцины в различных типах опухолей.

На Фиг. 3 изображена способность штаммов осповакцины дикого типа к репликации в биоптатах опухолей различных пациентов.

На Фиг. 4 изображены измерения размера бляшек различных штаммов осповакцины дикого типа.

На Фиг. 5 изображена геномная структура делеции 5p (CopMD5p) и делеции 3p (CopMD3p). Как CopMD5p, так и CopMD3p скрещивали с получением CopMD5p3p.

На Фиг. 6 изображена тепловая карта, показывающая гибель раковых клеток после инфицирования либо штаммом Copenhagen, либо штаммом CopMD5p3p в различных дозах.

На Фиг. 7 изображены кривые роста репликации штамма Copenhagen и штамма CopMD5p3p в 4 различных линиях раковых клеток.

На Фиг. 8 изображена способность штамма Copenhagen и штамма CopMD5p3p реплицироваться в образцах ex vivo пациентов, как показано с помощью титрования.

На Фиг. 9 изображено, что модифицированный вирус штамма CopMD5p3p образует бляшки, отличные от исходного вируса. Бляшки штамма CopMD5p3p гораздо более четкие в середине, с видимым синцитием (слиянием клеток).

На Фиг. 10 изображено, что штамм CopMD5p3p индуцирует образование синцития (слияние клеток) в клетках 786-O.

На Фиг. 11 изображено, что штамм CopMD5p3p способен контролировать рост опухоли аналогично штамму Copenhagen дикого типа, но не вызывает потери веса.

На Фиг. 12 изображено, что штамм CopMD5p3p не вызывает образования очагов оспы по сравнению с двумя другими штаммами осповакцины (Copenhagen и Wyeth), несущими онколитический нокаут тимидинкиназы.

На Фиг. 13 изображено биораспределение штамма осповакцины по IVIS после системного введения бестимусным мышам CD-1. Штамм CopMD5p3p, кодирующий люциферазу (ТК КО), является опухолеспецифичным и не реплицируется в нецелевых тканях.

На Фиг. 14 изображено биораспределение вируса осповакцины после системного введения. Штамм CopMD5p3p реплицируется аналогично другим онколитическим вирусам осповакцины в опухоли, но меньше реплицируется в нецелевых тканях/органах.

На Фиг. 15 изображена иммуногенность вируса осповакцины в РВМС человека. Способность штамма CopMD5p3p индуцировать активацию клеток врожденного иммунитета человека является более сильной, чем у штамма Copenhagen дикого типа.

На Фиг. 16 изображена иммуногенность вируса осповакцины в спленоцитах мыши. Способность штамма CopMD5p3p индуцировать активацию клеток врожденного иммунитета мыши является более сильной, чем у штамма Copenhagen.

На Фиг. 17 изображена иммуногенность вируса осповакцины в клетках человека. Способность штамма CopMD5p3p активировать фактор иммунной транскрипции NF- κ B является более сильной, чем у штаммов Copenhagen или VVdd, но аналогичной способности MG-1.

На Фиг. 18 изображена синергия с ингибитором иммунных контрольных точек, антителом к CTLA-4, на модели агрессивной меланомы (модель сингенной меланомы B16-F10 у мышей C57BL6). Эффективность *in vivo* измеряли по выживаемости на модели иммунокомпетентных мышей, обработанных вирусом осповакцины и ингибитором иммунных контрольных точек, антителом к CTLA-4 осповакцины.

На Фиг. 19 изображена синергия с ингибитором иммунных контрольных точек, антителом к CTLA-4. Эффективность *in vivo* измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на модели иммунокомпетентных мышей, обработанных вакциной и ингибитором иммунных контрольных точек, антителом к CTLA-4. Штамма CopMD5p3p (левый столбец) сравнивают с онколитическим штаммом Copenhagen ТК КО (правый столбец).

На Фиг. 20 изображена синергия с ингибитором иммунных контрольных точек, антителом к PD1. Эффективность *in vivo* измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на модели иммунокомпетентных мышей, обработанных вакциной и ингибитором иммунных контрольных точек, антителом к PD1. Штамма CopMD5p3p (левый столбец) сравнивают с онколитическим штаммом Copenhagen ТК КО (правый столбец).

На Фиг. 21 изображена синергия с ингибиторами иммунных контрольных точек, антителом к PD1 и антителом к CTLA-4. Эффективность *in vivo* измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на модели иммунокомпетентных мышей, обработанных вакциной и ингибиторами иммунных контрольных точек,

антителом к PD1 и антителом к CTLA-4. Штамма CopMD5p3p (левый столбец) сравнивают с онколитическим штаммом Copenhagen TK KO (правый столбец).

На Фиг. 22 изображена схема получения векторов на основе модифицированных поксвирусов (например, векторов на основе модифицированных вирусов осповакцины, таких как векторы на основе штамма Copenhagen модифицированных вирусов осповакцины), несущих 5' («5p») основной делеционный локус (слева) и 3' («3p») основной делеционный локус (справа). Нацеливающая конструкция 5p состоит из области, гомологичной C2L размером 1 т.п.н., за которой следует трансген, экспрессирующий eGFP, и области, гомологичной F3L размером 1 т.п.н. Нацеливающая конструкция 3p состоит из области, гомологичной B14R размером 729 п.о., за которой следует трансген, экспрессирующий mCherry, и области, гомологичной B29R размером 415 п.н.

На Фиг. 23 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины к пролиферации в различных клеточных линиях.

На Фиг. 24 изображены цитотоксические эффекты штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины дикого типа и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины в отношении различных клеточных линий, оцененные с помощью анализа с кристаллическим фиолетовым (верхние панели) и аламаровым синим (нижняя панель). Порядок штаммов, перечисленных для каждой клеточной линии вдоль оси x диаграммы, показанной на нижней панели, следующий: слева направо, CopMD5p, CopMD5p3p, CopMD3p и CopWT (штамм Copenhagen дикого типа вируса осповакцины).

На Фиг. 25 изображено распределение штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины при введении мышам.

На Фиг. 26 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины активировать естественные клетки-киллеры (NK) и способствовать противоопухолевому иммунитету.

На Фиг. 27 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины усиливать опосредованную NK-клетками дегрануляцию в отношении клеток HT29, что является показателем активности NK-клеток и противоопухолевого иммунитета.

На Фиг. 28 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины примировать Т-клетки с иницированием противоопухолевого иммунного ответа.

На Фиг. 29 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины распространяться в отдаленные участки от начальной точки инфицирования.

На Фиг. 30 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen вируса осповакцины образовывать бляшки, что является показателем вирусной пролиферации.

На Фиг. 31 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины образовывать бляшки в клетках U2OS.

На Фиг. 32 изображена способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины образовывать бляшки в клетках 786-O.

На Фиг. 33 изображен процент генов, делетированных в штамме CopMD5p3p, в геномах различных поксвирусов.

На Фиг. 34 изображено инфицирование нормальных и злокачественных клеточных линий вируса SKV-B8R+.

На Фиг. 35 изображено, что SKV-B8R+ не нарушает передачу сигналов с участием интерферона.

На Фиг. 36 изображена стратегия нацеливания на рекомбинацию B8R для трансгенов FLt3-LG и IL-12-TM.

На Фиг. 37 изображено, что SKV (CopMD5p3p-B8R-) имеет аналогичную эффективность в борьбе с опухолью по сравнению с SKV-B8R+.

На Фиг. 38 изображена линейная анимационная схема, представляющая геномную организацию онколитической платформы SKV-123v2 по сравнению с базовым геномом штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины. FRT представляет собой сайт распознавания фермента флиппазы.

На Фиг. 39 изображен SKV, сконструированный для экспрессии 2 иммунотерапевтических трансгенов и антитела.

На Фиг. 40 изображен SKV, сконструированный для экспрессии 2 иммунотерапевтических трансгенов и антитела.

На Фиг. 41 изображена количественная оценка продуцирования hIL-12 для различных вирусов SKV, экспрессирующих трансгены.

На Фиг. 42 изображено иммуноокрашивание поверхности клеток p35 IL-12 (IL-12) на живых клетках Vero, инфицированных SKV-123, SKV-3 и контрольными вирусами SKV-eGFP (MOI 0,1, 24 часа после инфицирования).

На Фиг. 43 изображено, что SKV, экспрессирующий мембраносвязанный мышинный p35 IL-12, обладает большей эффективностью в борьбе с опухолями у мышей.

На Фиг. 44 изображено, что основные двойные делеции, сконструированные в различных штаммах вируса осповакцины, усиливают уничтожение раковых клеток *in vitro*.

На Фиг. 45 изображена фенотипическая характеристика клеток HeLa, инфицированных различными штаммами осповакцины.

На Фиг. 46 изображено, что штаммы 5p3p вируса осповакцины не вызывают потери веса по сравнению со штаммами дикого типа. Представлены измерения массы тела мышей. Бестимусным мышам CD-1 вводили 1×10^7 pfu (бляшкообразующих единиц) посредством внутривенной инъекции в хвостовую вену и проводили измерения в указанные моменты времени.

На Фиг. 47 изображено, что штаммы 5p3p вируса осповакцины не вызывают очагов оспы по сравнению со штаммами дикого типа. Показана оценка наличия очагов оспы. Бестимусным мышам CD-1 вводили 1×10^7 pfu указанных штаммов вируса осповакцины посредством внутривенной инъекции в хвостовую вену. Через 6 дней после инъекции мышей обследовали в отношении очагов оспы.

На Фиг. 48А-48Н изображен объем опухоли в динамике и кривые выживаемости в восьми моделях мышей с ксенотрансплантатом, обработанных 0,05 мл SKV (вируса осповакцины) (доза: 1×10^7 pfu). На Фиг. 48А изображены результаты, полученные на модели мыши с ксенотрансплантатом MiaPaca-2. На Фиг. 48В изображены результаты, полученные на модели мыши с ксенотрансплантатом PC-3. На Фиг. 48С изображены результаты, полученные на модели с ксенотрансплантатом U87MG. На Фиг. 48D изображены результаты, полученные на модели с ксенотрансплантатом UACC-62. На Фиг. 48Е изображены результаты, полученные на модели с ксенотрансплантатом UM-UC-3. На Фиг. 48F изображены результаты, полученные на модели мыши с ксенотрансплантатом COLO-205. На Фиг. 48G изображены результаты, полученные на модели мыши с ксенотрансплантатом NCI-H460. На Фиг. 48Н изображены результаты, полученные на модели с ксенотрансплантатом HT29.

На Фиг. 49 изображены средние объемы опухолей в динамике и кривые выживаемости в модели трансгенных мышей C57/BL6, экспрессирующих CTLA-4 человека, с опухолями

MC-38, обработанными SKV, кодирующими активные трансгены. Затем животных рандомизировали в 5 групп обработки и затем обрабатывали PBS, PBS с ипилимумабом, SKV, антителом к PD-1, SKV-12m3v2-eGFP или SKV-12m3v2-eGFP с антителом к PD-1. SKV-12m3v2-eGFP представляет собой SKV, экспрессирующий человеческое антитело к CTLA-4, лиганд Flt3 человека и мышинный IL-12 TM p35.

На Фиг. 50 изображены индивидуальные объемы опухолей в эксперименте, показанном на фиг. 49.

На Фиг. 51 изображены средние объемы опухолей в динамике в моделях мышей MC-38, обработанных либо мембраносвязанным мышинным p35 IL-12, либо мембраносвязанным мышинным p70 IL-12.

На Фиг. 52 изображены результаты гетерологичной схемы введения онколитической вакцины «прайм:буст» с использованием вируса (SKVB^{8R+TK-}, кодирующий антиген OVA).

На Фиг. 53A-53F изображено биораспределение FLT3-L и антитела к CTLA-4 в сыворотке крови и ткани мышей BALB/c, которым прививали опухолевые клетки CT26 и которым вводили SKV-123v2 либо IT, либо внутривенно.

На Фиг. 54A-54D изображено биораспределение IL-12-TM в сыворотке крови и ткани мышей BALB/c, которым прививали опухолевые клетки CT26 и которым вводили SKV-123v2 либо IT, либо внутривенно.

На Фиг. 55 изображен объем опухоли у мышей NGS, не обработанных или обработанных SKV-123v2.

На Фиг. 56 изображена кинетика жизнеспособности инфицированных вирусом SKV-123v2 раковых клеток с использованием аламарового синего (верхние панели) и нормальных клеток (нижние панели).

На Фиг. 57 изображены кривые роста репликации вируса в инфицированных вирусом SKV-123v2 раковых клетках (786-O, HeLa) и нормальных клетках (PBMC, PrEC).

На Фиг. 58 изображены уровни экспрессии антитела к CTLA-4 в инфицированных вирусом SKV-123v2 раковых клетках (786-O, HeLa) и нормальных клетках (PBMC, PrEC).

На Фиг. 59 изображены уровни экспрессии FLT3L в инфицированных вирусом SKV-123v2 раковых клетках (786-O, HeLa) и нормальных клетках (PBMC, PrEC).

На Фиг. 60 изображен дизайн нацеливающей конструкции для вставки трансгена в геном вируса осповакцины. Конструкция может быть либо продуктом амплификации ПЦР, либо частью бактериальной плазмиды. Количество трансгенов, а также их ориентация являются поддаются изменениям. Порядок трансгенов и флуоресцентного маркера поддается изменениям.

5. Подробное описание сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены генетически модифицированные ортопоксвирусы, такие как вирусы осповакцины (например, Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированные вирусы осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1), а также их применение для лечения различных видов рака. Настоящее изобретение частично основано на обнаружении того, что ортопоксвирусы, такие как Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированные вирусы осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1 демонстрируют заметно улучшенную онколитическую активность, репликацию в опухолях, инфекционность, ускользание от иммунитета, устойчивость в опухоли, способность к включению экзогенных последовательностей ДНК и пригодность для крупномасштабного производства, когда вирусы сконструированы так, чтобы содержать делеции в одном или нескольких или всех генах C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G и копиях ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированные ортопоксвирусы содержат делецию гена B8R. Будучи неактивным у мышей, ген B8R нейтрализует противовирусную активность IFN- γ человека. В различных вариантах осуществления по меньшей мере один трансген впоследствии вставляется в локус гена B8R (в данном случае делетированного) с помощью стратегии нацеливания на гомологичную рекомбинацию. В различных вариантах осуществления модифицированный ортопоксвирус экспрессирует по меньшей мере один из трех трансгенов: IL-12-TM, FLT3-L и антитело к CLTA4. В контексте данного документа FLT3L, лиганд Flt-3, FLT3LG, FLT3-LG, FLT3-L являются синонимами и все относятся к FMS-подобному лиганду тирозинкиназы 3.

Ортопоксвирусы, описанные в данном документе, можно вводить пациенту, такому как пациент-млекопитающее (например, пациент-человек), для лечения различных нарушений пролиферации клеток, включая широкий спектр видов рака. В следующих разделах описываются ортопоксвирусы и их генетические модификации, а также способы получения и размножения генетически модифицированных ортопоксвирусов и способы их введения пациенту.

5.1. Поксвирус

Как правило, вирусная частица поксвируса имеет овальную или кирпичную форму и ее длина составляет приблизительно 200-400 нм. Наружная поверхность является ребристой

с параллельными рядами, иногда расположенными по спирали. Такие частицы чрезвычайно сложны и содержат более 100 различных белков. Внеклеточные формы содержат две мембраны (EEV: внеклеточные оболочечные вирионы), тогда как внутриклеточные частицы имеют только внутреннюю мембрану (IMV: внутриклеточные зрелые вирионы). Наружная поверхность состоит из липидов и белков, которые окружают кор, который состоит из плотно сжатого нуклеопротеина. В антигенном отношении поксвирусы также очень сложны и индуцируют как специфические, так и перекрестно реагирующие антитела. В частице присутствует по меньшей мере десять ферментов, в основном связанных с метаболизмом нуклеиновых кислот/репликацией генома.

Геном поксвируса дикого типа представляет собой линейную двухцепочечную ДНК размером 130-300 т.п.н. Концы генома имеют концевую шпильку с несколькими последовательностями тандемных повторов. Было секвенировано несколько геномов поксвирусов, при этом большинство основных генов расположено в центральной части генома, а второстепенные гены расположены на концах. В геноме поксвируса имеется приблизительно 250 генов. Репликация происходит в цитоплазме, поскольку вирус достаточно сложен, чтобы приобрести все функции, необходимые для репликации генома. Имеет место некоторое содействие со стороны клетки, однако природа этого содействия не ясна. Однако, хотя экспрессия гена поксвируса и репликация генома происходят в энуклеированных клетках, созревание блокируется, что указывает на некоторую роль клетки.

Попав в цитоплазму клетки, экспрессия гена осуществляется вирусными ферментами, ассоциированными с кором. Экспрессия делится на 2 фазы: ранние гены, которые составляют приблизительно 50% генома и экспрессируются до репликации генома, и поздние гены, которые экспрессируются после репликации генома. Временной контроль экспрессии обеспечивается поздними промоторами, активность которых зависит от репликации ДНК. Полагают, что репликация генома включает самопримирование, приводящее к образованию высокомолекулярных конкатемеров, которые впоследствии расщепляются и восстанавливаются с образованием вирусных геномов. Сборка вирусов происходит в цитоскелете и, вероятно, включает взаимодействия с белками цитоскелета (например, актин-связывающими белками). В цитоплазме образуются включения, которые созревают в вирусные частицы. Распространение от клетки к клетке может обеспечить альтернативный механизм распространения инфекции. В целом репликация этого большого и сложного вируса происходит довольно быстро, в среднем всего за 12 часов. По меньшей мере девять различных поксвирусов вызывают заболевания у человека, но

наиболее известны вирус натуральной оспы и осповакцины. Штаммы вируса натуральной оспы делятся на *Variola major* (смертность 25-30%) и *Variola minor* (такие же симптомы, но уровень смертности менее 1%). Инфицирование обоими вирусами происходит естественным путем через дыхательные пути и носит системный характер, вызывая различные симптомы, но в первую очередь характерные для натуральной оспы пустулы и рубцы на коже.

5.2. Ортопоксвирус

5.2.1. Вирус осповакцины

Вирус осповакцины является представителем семейства поксвирусов или Poxviridae, подсемейства Chordopoxvirinae и рода Orthopoxvirus. Ортопоксвирус является относительно более однородным, чем другие представители подсемейства Chordopoxvirinae, и включает 11 различных, но близкородственных видов, в том числе вирус осповакцины, вирус натуральной оспы (возбудитель натуральной оспы), вирус коровьей оспы, вирус оспы буйволов, вирус оспы обезьян, вирус оспы мышей и виды вируса оспы лошадей, а также другие (см. Moss, 1996).

Вирус осповакцины представляет собой большой сложный оболочечный вирус, имеющий линейный геном с двухцепочечной ДНК размером приблизительно 190 т.п.н. и кодирующий примерно 250 генов. Вирус осповакцины хорошо известен своей ролью в качестве вакцины, которая способствовала устранению натуральной оспы. После устранения натуральной оспы ученые изучали возможность использования вируса осповакцины в качестве инструмента для доставки генов в биологические ткани (генная терапия и генная инженерия). Вирус осповакцины является уникальным среди ДНК-вирусов, поскольку он реплицируется только в цитоплазме клетки-хозяина. Следовательно, требуется большой геном для кодирования различных ферментов и белков, необходимых для репликации вирусной ДНК. Во время репликации вирус осповакцины продуцирует несколько инфекционных форм, которые различаются своими внешними мембранами: внутриклеточный зрелый вирион (IMV), внутриклеточный оболочечный вирион (IEV), ассоциированный с клеткой оболочечный вирион (CEV) и внеклеточный оболочечный вирион (EEV). IMV представляет собой самую распространенную инфекционную форму, которая, как полагают, ответственна за распространение между хозяевами. С другой стороны, считается, что CEV играет роль в распространении от клетки к клетке, и считается, что EEV важен для распространения на большие расстояния в организме-хозяине.

Вирус осповакцины тесно связан с вирусом, вызывающим коровью оспу. Точное происхождение вируса осповакцины неизвестно, но наиболее распространено мнение, что вирус осповакцины, вирус коровьей оспы и вирус натуральной оспы (возбудитель натуральной оспы) произошли от общего предкового вируса. Также имеется предположение, что вирус осповакцины был первоначально выделен от лошадей. Инфекция вирусом осповакцины протекает в легкой форме и, как правило, бессимптомно у здоровых людей, но может вызывать легкую сыпь и лихорадку с чрезвычайно низким уровнем летальности. Иммунный ответ, генерируемый против инфекции вирусом осповакцины, защищает человека от смертельной инфекции натуральной оспы. По этой причине вирус осповакцины был использован в качестве живой вирусной вакцины против натуральной оспы. Вакцина против вируса осповакцины безопасна, поскольку не содержит вируса натуральной оспы, но иногда могут возникать определенные осложнения и/или побочные эффекты вакцины, особенно если вакцина вводится лицу с ослабленным иммунитетом.

Иллюстративные штаммы вируса осповакцины включают, но не ограничиваясь ими, Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированный вирус осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

5.2.2. Мутанты тимидинкиназы и мутанты гемагглютиниона

Несколько текущих клинических исследований, посвященных тестированию вируса осповакцины в качестве онколитического вируса, включают делеции в гене вирусной тимидинкиназы (ТК). Эта делеция ослабляет вирус, делая вирус зависимым от активности клеточной тимидинкиназы в отношении репликации ДНК и, тем самым, размножение вируса. Клеточная тимидинкиназа экспрессируется при низком уровне в большинстве нормальных тканей и при повышенном уровне во многих раковых клетках. Посредством метаболического нацеливания ТК-вирусы могут расти в клетках с высокой скоростью метаболизма (например, в здоровых клетках или опухолевых клетках) и слабо расти в клетках с низким уровнем тимидинкиназы. Поскольку существуют покоящиеся опухолевые клетки (например, раковые стволовые клетки), ТК-вирусы, вероятно, не обладают способностью уничтожить эту популяцию раковых клеток, так же как химиотерапия в значительной степени является неэффективной. В некоторых вариантах осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, сохраняют синтетический аппарат вируса (включая ТК) и могут размножаться в покоящихся раковых клетках. В таких вариантах осуществления вирусные модификации по настоящему изобретению могут позволить вирусу быть

высокоселективным без удаления ТК или других ферментов, метаболизирующих ДНК (например, рибонуклеотидредуктазы), и могут быть более эффективными в опухолях с низкой скоростью метаболизма. В некоторых вариантах осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат функциональный ген ТК (например, ген ТК дикого типа). В других вариантах осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат делецию (делеции) или мутацию (мутации) потери функции в гене ТК.

Аналогично инактивация гена гемагглютинаина (НА) вируса осповакцины может приводить к аттенуации вируса. В некоторых вариантах осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат функциональный ген НА (например, ген НА дикого типа). В других вариантах осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат делецию (делеции) или мутацию (мутации) потери функции в гене НА.

В конкретном варианте осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат функциональный ген ТК (например, ген ТК дикого типа) и функциональный ген НА (например, ген НА дикого типа). В другом конкретном варианте осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат функциональный ген ТК (например, ген ТК дикого типа) и делецию (делеции) или мутацию (мутации) потери функции в гене НА. В другом конкретном варианте осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат делецию (делеции) или мутацию (мутации) потери функции в гене ТК и функциональном гене НА (например, гене НА дикого типа). В другом конкретном варианте осуществления модифицированные вирусные векторы, описанные в настоящем изобретении, содержат делецию (делеции) или мутацию (мутации) потери функции в гене ТК и делецию (делеции) или мутацию (мутации) потери функции в гене НА.

5.2.3. Геном рекомбинантных ортопоксвирусов

В одном аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3'-концевом инвертированном повторе (ITR): B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и (с) первый трансген, содержащий первую

нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4); где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет одинаковую ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же

ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В предпочтительных вариантах осуществления эндогенные гены, которые фланкируют нуклеотидную последовательность (т.е. фланкирующие эндогенные гены нуклеотидной последовательности) в настоящем раскрытии, представляют собой два эндогенных гена, наиболее близких к нуклеотидной последовательности (один выше нуклеотидной последовательности и другой ниже нуклеотидной последовательности). Эндогенные гены могут представлять собой частичные или полноразмерные гены.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), и пилимумаба. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); и (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет

собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют одинаковую ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), ипилиумаба. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID

NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид интерлейкина 12 (IL-12); где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий

эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека), IL-12 р40 (например, р40 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с

второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R.

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный

ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека), IL-12 р40 (например, р40 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и (с) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3L); где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью,

представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, при по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере

25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный,

цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный,

цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) третий транскрипционный элемент, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; и (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью,

представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный

домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной

последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); и (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:

563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие

эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), и пилимуаба. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека), IL-12 р40 (например, р40 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); и (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор рS или промотор LEO; и/или (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет

собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного

вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), и пилимуаба. В

конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека), IL-12 р40 (например, р40 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор рS или промотор LEO. В другом варианте осуществления по меньшей мере один

промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления,

когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины

являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), и пилимумаба. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего

трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, при по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом

варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере

95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере

25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный,

цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело

или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO; и/или (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную

последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие

эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), и пилимуаба. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, при по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере

25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный,

цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный,

цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В конкретном варианте осуществления фланкирующими

эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья

нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека), IL-12 р40 (например, р40 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере

мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, при по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15,

16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R

вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; и/или (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию

относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека), IL-12 р40 (например, р40 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, при по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере

25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный,

цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный,

цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса

осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса

осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления

фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), ипилиумаба. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека), IL-12 р40 (например, р40 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) или р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной

последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный

домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной

последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (с) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (е) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор рS или промотор LEO; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; и/или (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:

567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью представляет собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В определенных вариантах осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-

концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими

эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления

фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R.

В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит 6 областей, определяющих комплементарность (CDR), ипилимумаба. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.

В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит p35 IL-12 (например, p35 IL-12 человека), IL-12 p40 (например, p40 IL-12 человека) или p70 IL-12 (например, p70 IL-12 человека). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 является мембраносвязанным и содержит p35 IL-12 (например, p35 IL-12 человека) или p70 IL-12 (например, p70 IL-12 человека), а также трансмембранный домен и цитоплазматический домен (например, трансмембранный и цитоплазматический домены B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215. В конкретных вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах

осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, при по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10,

10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей

мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по

меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит

последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В конкретном варианте осуществления первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В дополнительном конкретном варианте осуществления третий трансген расположен выше второго трансгена.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 30% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 40% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 50% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 60% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 70% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 80% последовательности гена B8R. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из 30%-90%, 30%-85%, 40%-90%, 40%-85%, 50%-90%, 50%-85%, 60%-90%, 60%-85%, 70%-90%, 70%-85%, 75%-90%, 75%-85% или 80%-85% последовательности гена B8R. В конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 75% последовательности гена B8R. В другом конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 80% последовательности гена B8R. В другом конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 82% последовательности гена B8R.

Например, в некоторых вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 30% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 40% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 50% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 60% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 70% нуклеотидной

последовательности SEQ ID NO: 591. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 80% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из 30%-90%, 30%-85%, 40%-90%, 40%-85%, 50%-90%, 50%-85%, 60%-90%, 60%-85%, 70%-90%, 70%-85%, 75%-90%, 75%-85% или 80%-85% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 75% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В другом варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 80% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591. В другом варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 82% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 591.

В другом примере в некоторых вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 30% нуклеотидной последовательности ACAACACCATGAGATATATTATA

ATTCTCGCAGTTTTGTTTCAATTAATAGTATACACGCTAAAATAACTAGTTATAAGTTTG
AATCCGTCAATTTTGATTCCAAAATTGAATGGACTGGGGATGGTCTATACAATATAT
CCCTTAAAAATTATGGCATCAAGACGTGGCAAACAATGTATACAAATGTACCAGAA
GGAACATACGACATATCCGCATTTCCAAAGAATGATTTTCGTATCTTTCTGGGTAAA
TTTGAACAAGGCGATTATAAAGTGGAAGAGTATTGTACGGGACTATGCGTCTGAAGT
AAAAATTGGACCACCGACTGTAACATTGACTGAATACGACGACCATATCAATTTGTA
CATCGAGCATCCGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAAAGATTCCTATTTACAAACGCG
GTGACATGTGTGATATCTACTTGTGTATACGGCTAACTTCACATTCGGAGATTCTG
AAGAACCAGTAACATATGATATCGATGACTACGATTGCACGTCTACAGGTTGCAGC
ATAGACTTTGCCACAACAGAAAAAGTGTGCGTGACAGCACAGGGAGCCACAGAAG
GGTTTCTCGAAAAAATTACTCCATGGAGTTCGGAAGTATGTCTGACACCTAAAAAGA
ATGTATATACATGTGCAATTAGATCCAAAGAAGATGTTCCCAATTTCAAGGACAAA
ATGGCCAGAGTTATCAAGAGAAAAATTTAATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAA
TTTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTACCACTTTTCTTAGCATGCTTAACTTGACTA
AATATTCATAA (SEQ ID NO: 550. В других вариантах осуществления делеция в гене

B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 40% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 50% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 60% нуклеотидной

последовательности SEQ ID NO: 550. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 70% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 80% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550. В других вариантах осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из 30%-90%, 30%-85%, 40%-90%, 40%-85%, 50%-90%, 50%-85%, 60%-90%, 60%-85%, 70%-90%, 70%-85%, 75%-90%, 75%-85% или 80%-85% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550. В конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 75% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550. В другом варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 80% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550. В другом варианте осуществления делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 82% нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 550.

В определенных вариантах осуществления делеция в гене B8R не нарушает функцию гена B9R генома вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления делеция в гене B8R не нарушает экспрессию гена B9R. В определенных вариантах осуществления делеция в гене B8R не устраняет промотор (промоторы) гена B9R. В определенных вариантах осуществления делеция в гене B8R не устраняет транскрипционные регуляторные последовательности гена B9R. В конкретном варианте осуществления единственная последовательность гена B8R, которая остается после делеции, представляет собой последовательность, необходимую для надлежащей функции и/или экспрессии B9R. В конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R не устраняет нуклеотидную последовательность, содержащую AAAATTTAATAACA (SEQ ID NO: 551). В другом конкретном варианте осуществления делеция в гене B8R не устраняет нуклеотидную последовательность AAAATTTAATAACA (SEQ ID NO: 551). В конкретном варианте осуществления единственная оставшаяся последовательность гена B8R представляет собой нуклеотидную последовательность GATGTTCCCAATTTCAAGGACAAAATGGCCAGAGTTATCAAGAGAAAATTTAATAA ACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAATTTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTACCACT TTTCTTAGCATGCTTAACTTGACTAAATATTCATAA (SEQ ID NO: 552).

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины происходит из генома вируса осповакцины штамма Copenhagen. В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в

данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины происходит из нуклеотидной последовательности из GenBank под № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590). В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность из GenBank под № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590).

В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46. В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 1-3, 1-5, 2-4, 2-5, 1-9, 2-8, 4-8, 6-8, 1-9, 2-9, 4-9, 6-9, 7-9, 1-10, 2-10, 5-10 или 8-10 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46. В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46. В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 11-20, 12-15, 15-20 или 18-20 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46. В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 1-20, 1-15, 5-20 или 10-20 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46. В некоторых вариантах осуществления и аспектах,

предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит все нуклеотидные полиморфизмы, определенные в Табл. 46. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса может быть сконструирован таким образом, что он содержит 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит делеции в C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R и следующих генах в 3' инвертированном концевом повторе (ITR): B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R, и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе.

В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 1, 2, 3 или 4 нуклеотидных полиморфизма, определенных в Табл. 46, которые представляют собой синонимичные варианты. В некоторых вариантах

осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46, которые не находятся в области, кодирующей белок. В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46, которые приводят к изменению аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит 1 или 2 нуклеотидных полиморфизма, определенных в Табл. 46, которые приводят к сдвигу рамки считывания. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса может быть сконструирован таким образом, что он содержит 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L,

B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит делеции в C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R и следующих генах в 3' инвертированном концевом повторе (ITR): B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R, и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе.

В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидные полиморфизмы, встречающиеся в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 генах, определенных в Табл. 46. В некоторых вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидные полиморфизмы, встречающиеся в 8, 9, 10, 11, 12, 12 или 13 генах, определенных в Табл. 46. В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидные полиморфизмы, встречающиеся во всех генах, определенных в Табл. 46. В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидные полиморфизмы, встречающиеся в 1-5, 5-10, 1-13, 5-13 или 10-13 генах, определенных в Табл. 46. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R,

B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса может быть сконструирован таким образом, что он содержит 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит делеции в C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R и следующих генах в 3' инвертированном концевом повторе (ITR): B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R, и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе.

В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит (нуклеотидный) нуклеотидные (полиморфизм) полиморфизмы, встречающийся (встречающиеся) в Табл. 46, для гена вируса осповакцины C14L, C2L, C1L, N2L, F3L, F13L, F16L, G7L, L3L, J3R, D6R, A41L или A46R. В некоторых вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидные полиморфизмы, встречающиеся в Табл. 46, для гена вируса осповакцины C14L, C2L, C1L, N2L, F3L, F13L, F16L, G7L, L3L, J3R, D6R, A41L и A46R. В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную

последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидные полиморфизмы, определенные в Табл. 46 для 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из следующих генов вируса осповакцины: C14L, C2L, C1L, N2L, F3L, F13L, F16L, G7L, L3L, J3R, D6R, A41L и A46R. В определенных вариантах осуществления и аспектах, предложенных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, идентичную нуклеотидной последовательности из GenBank с № доступа M35027.1 (SEQ ID NO: 590), за исключением того, что нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидные полиморфизмы, определенные в Табл. 46 для 8, 9, 10, 11, 12 или 13 из следующих генов вируса осповакцины: C14L, C2L, C1L, N2L, F3L, F13L, F16L, G7L, L3L, J3R, D6R, A41L и A46R. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса может быть сконструирован таким образом, что он содержит 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В определенных таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32 делеций в генах вируса осповакцины, определенных в данном документе (например, C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R), и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины может быть сконструирован таким образом, что он содержит делеции в C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R и следующих генах в 3' инвертированном концевом повторе (ITR):

B19R, B20R, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R, и вставки из одного, двух или трех трансгенов, описанных в данном документе.

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 210. В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, которая идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 210, за исключением 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и (b) одно, два или три из следующего: (i) первого трансгена, содержащего первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека) (например, где первая нуклеотидная последовательность содержит указанную нуклеотидную последовательность в SEQ ID NO: 214); (ii) второго трансгена, содержащего вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12 (например, где вторая нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215); и (iii) третьего трансгена, содержащего третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L (например, где третья нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216).

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и (b) два или три из следующего: (i) первого трансгена, содержащего первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека) (например, где первая нуклеотидная последовательность содержит указанную нуклеотидную последовательность в SEQ ID NO: 214); (ii) второго трансгена, содержащего вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12 (например, где вторая нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215); и (iii) третьего трансгена,

содержащего третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L (например, где третья нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216).

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и (b): (i) первого трансгена, содержащего первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека) (например, где первая нуклеотидная последовательность содержит указанную нуклеотидную последовательность в SEQ ID NO: 214); (ii) второго трансгена, содержащего вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12 (например, где вторая нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215); и (iii) третьего трансгена, содержащего третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L (например, где третья нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216).

В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую промотор H5R, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую поздний промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую промотор B8R, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую промотор B19R, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую

промотор B8R и промотор B19R, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, имеют ту же ориентацию, и первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, имеют ту же ориентацию, и вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, имеют ту же ориентацию, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность. В конкретном варианте осуществления вышеуказанного нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 624. В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность, которая идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 624, за исключением 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных полиморфизмов, определенных в Табл. 46.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 624; и (b) одно, два или три из следующего: (i) первого трансгена, содержащего первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека) (например, где первая нуклеотидная последовательность содержит указанную нуклеотидную последовательность в SEQ ID NO: 214); (ii) второго трансгена, содержащего вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12 (например, где вторая нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215); и (iii) третьего трансгена, содержащего третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L (например, где третья нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216). В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, или промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с третьим промотором. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, и промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с третьим промотором. В конкретных вариантах осуществления первый трансген, второй трансген и/или третий трансген вставлены в локус или локусы, описанные в данном документе.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 624; и (b) два или три из следующего: (i) первого трансгена, содержащего первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека) (например, где первая нуклеотидная последовательность содержит указанную нуклеотидную последовательность в SEQ ID NO: 214); (ii) второго трансгена, содержащего вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12 (например, где вторая нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215); и (iii) третьего трансгена, содержащего третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L (например, где третья нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную

последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216). В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, или промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с третьим промотором. В конкретных вариантах осуществления два или три трансгена вставлены в локус или локусы, описанные в данном документе.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 624; и (b): (i) первого трансгена, содержащего первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека) (например, где первая нуклеотидная последовательность содержит указанную нуклеотидную последовательность в SEQ ID NO: 214); (ii) второго трансгена, содержащего вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12 (например, где вторая нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215); и (iii) третьего трансгена, содержащего третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L (например, где третья нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216). В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, или промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с третьим промотором. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, и промотор, такой как описанный в данном документе, функционально связанный с третьим промотором. В конкретных вариантах осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены в локус или локусы, описанные в данном документе.

В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую промотор H5R, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую поздний промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую промотор B8R, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую промотор B19R, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую промотор B8R и промотор B19R, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, имеют ту же ориентацию, и первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, имеют ту же ориентацию, и вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления вышеуказанного эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, имеют ту же ориентацию, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит делецию в гене B8R. В

конкретном варианте осуществления вышеуказанного нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, дополнительно содержит делецию в гене B8R, и первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека); (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию,

что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен выше второго трансгена. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен ниже второго трансгена. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в ген B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и

B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую

FLT3L; где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность находится в той же ориентации, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген находится ниже второго трансгена; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую

полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (е) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность находится в той же ориентации, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген находится выше второго трансгена; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R; (b) делеции в следующих генах в 3' ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; (с) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая

нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины; (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность находится в той же ориентации, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген находится ниже второго трансгена; и где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит делецию в гене B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит

делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид интерлейкин 12 (IL-12), где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3L), где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами первой нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного

вируса осповакцины, примыкающие к первой нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к первой нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами второй нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к второй нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к второй нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В некоторых вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующие эндогенные гены

вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют ту же ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет обратную ориентацию относительно фланкирующих эндогенных генов вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 5'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В других вариантах осуществления, когда фланкирующие эндогенные гены третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины имеют противоположную ориентацию, третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и фланкирующий эндогенный ген вируса осповакцины, который находится ближе к 3'-концу генома рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C2L и F3L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены C3L и F4L. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B14R и B29R. В другом конкретном варианте осуществления фланкирующими эндогенными генами третьей нуклеотидной последовательности вируса осповакцины являются гены B13R и B29R. В еще одном варианте осуществления третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, примыкающие к третьей нуклеотидной последовательности. В конкретном варианте осуществления эндогенный ген осповакцины, примыкающий к третьей нуклеотидной последовательности, представляет собой ген B13R. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO. В другом варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей

антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R (например, ранний промотор H5R, поздний промотор H5R, ранний промотор H5R или поздний промотор H5R).

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, представляет собой поздний промотор. В дополнительном конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L. В другом дополнительном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В другом варианте осуществления промотор F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В еще одном варианте осуществления промотор D13L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 562.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L и/или промотор B2R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B19R. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В определенном варианте осуществления промотор E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567. В определенном варианте осуществления промотор F11L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 568. В определенном варианте

осуществления промотор B2R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 569.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210 и второй трансген и третий трансген вставлены в

локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210 и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен выше второго трансгена. В конкретных вариантах осуществления третий трансген расположен ниже второго трансгена. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую

по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины,

которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a)

нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит

нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью,

представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная

последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в

SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор,

который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L

и F3L в SEQ ID NO: 210; (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную

последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной

последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины,

которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R. В конкретных вариантах осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4

(например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную

последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей

мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины,

которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R. В конкретных вариантах осуществления ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную

последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины C2L и F3L в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных

вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей

мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий: (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R; (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4 (например, CTLA-4 человека), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген вставлен между частями генов осповакцины B14R и B29R в SEQ ID NO: 210; (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R; и (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит: (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS; (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563. В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так,

что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген, второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, второй трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, третий трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген и второй трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены так, что

примыкают к части гена F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген и второй трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген и второй трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, первый трансген и третий трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, первый трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R deletированы, второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и первый

трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, первый трансген вставлен в локус в гене B8R и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов,

описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и второй трансген, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R deletированы, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так,

что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, первый трансген вставлен в локус в гене B8R и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген и третий трансген, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части

гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен в локус в гене B8R и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит второй трансген и третий трансген, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена F3L вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины. В других вариантах осуществления различных вариантов

осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген, второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к гену B13R.

В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, и первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины, и первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины и первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R. В других

[illegible]

третий трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины, и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена F3L вируса осповакцины, и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины и первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины; и второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины, вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлены так, что примыкают к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины; и первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины, вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлены так, что примыкают к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген и второй трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L

вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины; и первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины, вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлены так, что примыкают к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген и второй трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины, вставлены так, что примыкают к части гена F3L вируса осповакцины или вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины; и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген и третий трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины, вставлены так, что примыкают к части гена F3L вируса осповакцины или вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины; и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена C2L вируса осповакцины, вставлены так, что примыкают к части гена F3L вируса осповакцины или вставлены между генами C3L и F4L вируса осповакцины; и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса

осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген вставлен в локус в гене B8R и второй трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и второй трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен в локус в гене B8R и первый трансген и третий трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген и третий трансген вставлены так, что примыкают к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, третий трансген вставлен в локус в гене B8R и первый трансген и второй трансген вставлены между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R, и первый трансген и второй трансген вставлены так, что примыкают к гену B13R. В

других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген и второй трансген вставлены в локус делеции в гене B8R и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и второй трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген и второй трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и третий трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген и третий трансген вставлены в локус в гене B8R и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, первый трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и второй трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, второй трансген и третий трансген вставлены в локус в гене B8R и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины. В определенных вариантах осуществления, где гены с B14R по B29R делетированы, второй трансген и третий трансген вставлены в локус делеции в гене B8R, и первый трансген вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, первый трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, третий трансген вставлен в локус в гене B8R и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, первый трансген вставлен в локус в гене B8R и третий трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая

кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, второй трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, третий трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, первый трансген вставлен в локус в гене B8R и второй трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, первый трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и второй трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R. В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансген, второй трансген и третий трансген, третий трансген вставлен между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и первый трансген вставлен между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины. В другом варианте осуществления третий трансген вставлен так, что примыкает к части гена C2L вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена F3L вируса осповакцины или вставлен между генами C3L и F4L вируса осповакцины, второй трансген вставлен в локус делеции в гене B8R и первый трансген вставлен так, что примыкает к части гена B14R вируса осповакцины, вставлен так, что примыкает к части гена B29R вируса осповакцины или, когда гены с B14R по B29R делетированы, вставлен так, что примыкает к гену B13R.

В различных вариантах осуществления и аспектах, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 210, часть генов C2L и F3L представляют собой часть генов C2L и F3L вируса осповакцины в

SEQ ID NO: 210. В различных вариантах осуществления и аспектах, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 210, часть генов B14R и B29R представляют собой часть генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

В различных вариантах осуществления и аспектах, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 624, часть генов C2L и F3L представляют собой часть генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 624. В различных вариантах осуществления и аспектах, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 624, часть генов B14R и B29R представляют собой часть генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 624.

В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, вставка в части генов C2L и F3L вируса осповакцины представляет собой вставку в пределах делеции 5p, присутствующей в геноме рекомбинантного вируса осповакцины. В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, вставка в части генов B14R и B29R вируса осповакцины представляет собой вставку в пределах делеции 3p, присутствующей в геноме рекомбинантного вируса осповакцины.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой полноразмерное антитело (например, полноразмерное человеческое антитело, полноразмерное гуманизированное антитело или полноразмерное мышиное антитело). В конкретном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который содержит тяжелую цепь и легкие цепи ипилимумаба, связанные расщепляемым пептидом, например, саморасщепляемым пептидом, таким как саморасщепляющийся пептид 2A (например, пептид T2A). В другом конкретном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который содержит сигнальный пептид тяжелой цепи и тяжелую цепь, и сигнальный пептид легкой цепи и легкую цепь ипилимумаба, связанные расщепляемым пептидом, например, саморасщепляемым пептидом, например, саморасщепляющимся пептидом 2A (например, пептидом T2A). В других вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой одноцепочечное антитело (например,

одноцепочечное человеческое антитело, одноцепочечное гуманизированное антитело или одноцепочечное мышинное антитело, такое как, например, 9D9).

В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой промотор B8R. В другом конкретном варианте осуществления различных вариантов и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой промотор H5R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564.

В некоторых вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, пептид IL-12, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой мембраносвязанную версию цитокина. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) и трансмембранный домен. В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 состоит из р35 IL-12 (например, р35 IL-12 человека) и трансмембранного домена (IL12-TM_{p35}). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12), трансмембранный домен и цитоплазматический домен. В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 состоит из р35 IL-12 (например, р35 IL-12), трансмембранного домена и цитоплазматического домена. Трансмембранный домен может происходить из любого мембраносвязанного белка (например, B7-1, мембраносвязанного TNF α или мембраносвязанного FLT3L). Цитоплазматический домен может происходить из любого белка, который содержит цитоплазматический домен (например, B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 (например, р35 IL-12) и цитоплазматический и мембранный домен B7 из антигена B7-1, обычно используемого элемента для отображения на поверхности млекопитающих. В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 состоит из р35 IL-12 (например, р35 IL-12) и цитоплазматического и мембранного домена B7 из антигена B7-1. В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит р70 IL-12 (например, р70 IL-12), который содержит субъединицу р40 (например, р40 IL-12) и субъединицу р35 (например, р35 IL-12 человека) и трансмембранный домен. В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 состоит из р70 IL-12 (например, р70 IL-12 человека), который содержит

субъединицу p40 (например, p40 IL-12 человека) и субъединицу p35 (например, p35 IL-12 человека) и трансмембранный домен (IL12-TMr70 или p40-p35-TM). В конкретных вариантах осуществления полипептид IL-12 содержит p70 IL-12 (например, p70 IL-12), который содержит субъединицу p40 (например, p40 IL-12) и субъединицу p35 (например, p35 IL-12 человека) и трансмембранный домен и цитоплазматический домен. В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 содержит p70 IL-12 (например, p70 IL-12), который содержит субъединицу p40 (например, p40 IL-12) и субъединицу p35 (например, p35 IL-12 человека) и трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Трансмембранный домен может происходить из любого мембраносвязанного белка (например, B7-1, мембраносвязанного TNF α или мембраносвязанного FLT3L). Цитоплазматический домен может происходить из любого белка, который содержит цитоплазматический домен (например, B7-1, TNF α или FLT3L). В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 содержит p70 IL-12 (например, p70 IL-12), который содержит субъединицу p40 (например, p40 IL-12) и субъединицу p35 (например, p35 IL-12 человека) и цитоплазматический домен и мембранный домен B7 из антигена B7-1. В конкретном варианте осуществления полипептид IL-12 состоит из p70 IL-12 (например, p70 IL-12 человека), который содержит субъединицу p40 (например, p40 IL-12 человека) и субъединицу p35 (например, p35 IL-12 человека) и цитоплазматический и мембранный домен B7 из антигена B7-1. В определенных вариантах осуществления полипептид IL-12 представляет собой полипептид IL-12 человека (например, IL12-TMr35 человека или IL12-TMr70 человека). В определенных вариантах осуществления полипептид IL-12 представляет собой полипептид IL-12 мыши (например, IL12-TMr35 мыши или IL12-TMr70 мыши).

В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, представляет собой поздний промотор, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12 или промотор B8R. В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, представляет собой поздний промотор, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, и

промотор B8R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564.

В конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека. В определенных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой растворимую форму FLT3L человека, указанную в GenBank под № доступа U03858.1. Например, в конкретных вариантах осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В других примерах FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L (например, трансмембранного домена FLT3L человека, указанного в GenBank под № доступа U03858.1). В одном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и всего цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, при по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков FLT3L цитоплазматического домена. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3 или 4 N-концевых аминокислотных остатка цитоплазматического домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и

аспектах трансмембранный и цитоплазматический домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 11, 12, 13, 14, 15,

16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена, всего цитоплазматического домена FLT3L и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, всего цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом

варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-

10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет всего трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В другом варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, не имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% трансмембранного домена FLT3L, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 или 15 N-концевых аминокислотных остатков цитоплазматического домена и 1-5, 1-10, 5-10, 10-20, 15-20, 1-

20, 5-20 или 10-20 аминокислот от карбоксиконца внеклеточного домена FLT3L. В определенных вариантах осуществления и аспектах трансмембранный, цитоплазматический и внеклеточный домены имеют последовательность FLT3L, указанную в GenBank под № доступа U03858.1.

В конкретном варианте осуществления FLT3L, кодируемый третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой изоформу X7, и в третьей нуклеотидной последовательности отсутствует последовательность из 179 нуклеотидов, как описано в работе Lyman *et al.*, 1994, Blood 83:2795-2801. В конкретных вариантах осуществления FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216. В конкретных вариантах осуществления третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L или промотор B8R. В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L или промотор B19R. В конкретном варианте осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R или промотор B19R. В определенном варианте осуществления промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564. В определенном варианте осуществления промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

В настоящем изобретении также предполагаются нуклеиновые кислоты, описанные в данном документе, которые дополнительно содержат четвертый трансген, содержащий четвертую нуклеотидную последовательность, кодирующую детектируемый маркер, например флуоресцентный маркер (например, зеленый флуоресцентный белок (GFP), такой как усиленный GFP (eGFP)). В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с четвертой нуклеотидной последовательностью, кодирующей флуоресцентный маркер. В определенных вариантах осуществления четвертая нуклеотидная последовательность,

кодирующая флуоресцентный маркер, связана и расположена ниже одной из первой, второй и третьей нуклеотидных последовательностей.

В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с четвертой нуклеотидной последовательностью, кодирующей флуоресцентный маркер, представляет собой промотор E3L. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с четвертой нуклеотидной последовательностью, кодирующей флуоресцентный маркер, представляет собой промотор p7.5.

В конкретных вариантах осуществления в данном документе предложен вектор, содержащий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 210 или SEQ ID NO: 624 с трансеном (трансенами), определенным (определенными) в Табл. 45, вставленным (вставленными) в locus (locus), определенный (определенные) в Табл. 45, и функционально связанным (связанными) с промотором (промоторами), определенным (определенными) в Табл. 45. В конкретных вариантах осуществления в данном документе предложен вектор, описанный в Табл. 45.

Также предполагается, что первый трансен, второй трансен, третий трансен и/или четвертый трансен могут быть вставлены в locus гена ТК. Другие трансены (при наличии) могут быть вставлены в другие locus, например, между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, в locus делеции в гене B8R, между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины и/или в locus гена НА. В некоторых вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит делецию в гене ТК. В конкретном варианте осуществления первый трансен, второй трансен, третий трансен и/или четвертый трансен вставлен в locus делеции в гене ТК. В других вариантах осуществления ген ТК не делетирован, но первый трансен, второй трансен, третий трансен и/или четвертый трансен вставлен в ген ТК и нарушает функцию гена ТК.

В других вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит функциональный ген ТК, например, дикого типа, и ни один из трансенов не вставлен в locus гена ТК. Ген ТК дикого типа включает ген ТК, встречающийся в природе в геноме вируса осповакцины.

Также предполагается, что первый трансен, второй трансен, третий трансен и/или четвертый трансен могут быть вставлены в locus гена НА. Другие трансены (при наличии) могут быть вставлены в другие locus, например, между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, в locus делеции в гене B8R, между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины и/или в locus гена ТК. В некоторых вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит делецию в гене НА. В конкретном

варианте осуществления первый трансген, второй трансген, третий трансген и/или четвертый трансген вставлен в локус делеции в гене НА. В других вариантах осуществления ген НА не делетирован, но первый трансген, второй трансген, третий трансген и/или четвертый трансген вставлен в ген НА и нарушает функцию гена НА.

В других вариантах осуществления геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит функциональный ген НА, например, дикого типа, и ни один из трансгенов не вставлен в локус гена НА. Ген НА дикого типа включает ген НА, встречающийся в природе в геноме вируса осповакцины.

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор функционально связан с первой нуклеотидной последовательностью, второй нуклеотидной последовательностью и/или третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор представляет собой ранний промотор, поздний промотор или ранний/поздний промотор. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор представляет собой ранний промотор и поздний промотор. В конкретных вариантах осуществления поздний промотор может содержать нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631).

В определенных вариантах осуществления различных вариантов и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой ранний промотор, поздний промотор или ранний/поздний промотор. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один промотор представляет собой ранний промотор и поздний промотор. В конкретных вариантах осуществления поздний промотор может содержать нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631). В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAAATGAAAATAAA (SEQ ID NO. 630) или TAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTT (SEQ ID NO. 553), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631), TCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 632)

или AAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 554), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAAATGAAAATAAA (SEQ ID NO. 630) или TAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTT (SEQ ID NO. 553), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности), поздний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631), TCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 632) или AAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 554), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). Когда поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631), в одном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит промежуточную последовательность между TAAAT и кодоном инициации трансляции ATG (например, промежуточную последовательность, длина которой составляет приблизительно 10, 20, 30 или 40 нуклеотидов); в другом варианте осуществления отсутствует промежуточная последовательность между TAAAT и кодоном инициации трансляции ATG (например, последние два нуклеотида TAAAT представляют собой первые два нуклеотида кодона инициации трансляции ATG). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор pS (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAATTGAAATTTTA (SEQ ID NO. 555)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор pS (например, содержащий нуклеотидную последовательность TTTTATTTTTTTTTTTTGGAAATATAAATA (SEQ ID NO. 556)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний/поздний промотор pS (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAATTGAAATTTTATTTTTTTTTTTTGGAAATATAAATA (SEQ ID NO. 557)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний LEO

(например, содержащий нуклеотидную последовательность TTTTATTTTTTTTTTTTGGGAATATAAATA (SEQ ID NO. 556)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний LEO (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAATTGAAAAAATA (SEQ ID NO. 558)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний/поздний LEO (например, содержащий нуклеотидную последовательность TTTTATTTTTTTTTTTTGGGAATATAAATATCCGGTAAAATTGAAAAAATA (SEQ ID NO. 559)).

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, представляет собой поздний промотор. В конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность TTNTTTTTTNTTTTTTTNNNTATAAAT (SEQ ID NO: 560, где N представляет собой любой нуклеотид). В другом конкретном варианте осуществления поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность TTGTATTTTCTTTTGTTGGCATATAAAT (SEQ ID NO: 561). В другом конкретном варианте осуществления поздний промотор представляет собой промотор D13L (например, содержащий нуклеотидную последовательность TTTATTGTAAGCTTTTCCATTTTAAAT (SEQ ID NO. 562)). В другом конкретном варианте осуществления поздний промотор представляет собой промотор F17R (например, содержащий нуклеотидную последовательность TCATTTTGTTTTTTTCTATGCTATAAAT (SEQ ID NO. 563)).

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой ранний промотор, поздний промотор или ранний/поздний промотор. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой B8R (например, содержащий нуклеотидную последовательность TAAAAATTTAAATATATTATCACTTCAGT (SEQ ID NO. 564)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R (например, содержащий нуклеотидную последовательность

AAAAAAGCTGATATTATATAAATATTTTAGT (SEQ ID NO. 565)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, содержит нуклеотидную последовательность NNAAAANTGAAAANATANNNNNNNNNNNNN (SEQ ID NO. 566, где N представляет собой любой нуклеотид). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAAAAATGATAAAGTAGGTTTCAGTTTAT (SEQ ID NO. 567)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F11L (например, содержащий нуклеотидную последовательность TAAAAAGTGAAAAACAATATTATTTTATC (SEQ ID NO. 568)). В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B2R (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAATTAAAAAATAACTTAATTTATTATTG (SEQ ID NO. 569)).

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, последовательность промотора перекрывается кодоном инициации трансляции транскрипта, с которым промотор функционально связан, или находится в пределах приблизительно 100 нуклеотидов от него. В конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 80 нуклеотидов от кодона инициации трансляции транскрипта, с которым промотор функционально связан. В конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 70 нуклеотидов от кодона инициации трансляции транскрипта, с которым промотор функционально связан. В конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 60 нуклеотидов от кодона инициации трансляции транскрипта, с которым промотор функционально связан. В конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 50 нуклеотидов от кодона инициации трансляции транскрипта, с которым промотор функционально связан. В другом конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 40 нуклеотидов от кодона инициации трансляции транскрипта, с которым промотор функционально связан. В другом конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 30 нуклеотидов от кодона инициации трансляции транскрипта, с которым промотор функционально связан. В

другом конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 20 нуклеотидов от кодона инициации трансляции трансгена, с которым промотор функционально связан. В другом конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 10 нуклеотидов от кодона инициации трансляции трансгена, с которым промотор функционально связан. В другом конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах приблизительно 5 нуклеотидов от кодона инициации трансляции трансгена, с которым промотор функционально связан. В другом конкретном варианте осуществления последовательность промотора находится в пределах 2 нуклеотидов от кодона инициации трансляции трансгена, с которым промотор функционально связан. В другом конкретном варианте осуществления последовательность промотора перекрывается кодоном инициации трансляции трансгена, с которым промотор функционально связан.

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит трансген, содержащий нуклеотидную последовательность, нуклеиновая кислота может дополнительно содержать нуклеотидную последовательность, содержащую нетранслируемую область (UTR), например, UTR H5R или ее часть, например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% UTR H5R, функционально связанной с нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления UTR H5R или ее часть содержит ранний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAAATGAAAATAAA (SEQ ID NO. 630) или TAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTT (SEQ ID NO. 553), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В другом варианте осуществления UTR H5R или ее часть содержит поздний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631), TCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 632) или AAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 554), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В другом варианте осуществления UTR H5R или ее часть содержит ранний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAAATGAAAATAAA (SEQ ID NO. 630) или TAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTT (SEQ ID NO. 553), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или более нуклеотидами выше и/или ниже последовательности) и поздний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную

последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631), TCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 632) или AAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 554), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В другом конкретном варианте осуществления UTR H5R содержит нуклеотидную последовательность TTAAGTTACAAACAAGTAGGAAATTGGTTTATGATGTATAATTTTTTTAGTTTTTATAGATTCTTTATTCTATACTTAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATTATTTTCATTATCGCGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTA (SEQ ID NO. 626).

В конкретных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, где нуклеиновая кислота содержит первый трансен, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, нуклеиновая кислота может дополнительно содержать нуклеотидную последовательность кодирующую нетранслируемую область (UTR). Например, UTR может содержать UTR H5R или ее часть (например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% UTR H5R), функционально связанную с первой нуклеотидной последовательностью. В конкретном варианте осуществления UTR H5R содержит ранний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAAATGAAAATAAA (SEQ ID NO. 630) или TAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTT (SEQ ID NO. 553), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В другом варианте осуществления UTR H5R содержит поздний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631), TCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 632) или AAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 554), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В другом конкретном варианте осуществления UTR H5R содержит ранний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность AAAAATGAAAATAAA (SEQ ID NO. 630) или TAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTT (SEQ ID NO. 553), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или более нуклеотидами выше и/или ниже последовательности) и поздний промотор H5R (например, содержащий нуклеотидную последовательность TAAAT (SEQ ID NO. 631),

TCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 632) или AAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAAT (SEQ ID NO. 554), необязательно с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью нуклеотидами выше и/или ниже последовательности). В другом конкретном варианте осуществления UTR H5R содержит нуклеотидную последовательность

TTAAAGTTACAAACAAC TAGGAAATTGGTTTATGATGTATAATTTTTTTTAGTTTTTAT
AGATTCTTTATTCTATACTTAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTG
TGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATTATTTTCATTATCGCGATATCCGTTA
AGTTTGTATCGTA (SEQ ID NO. 626).

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, по меньшей мере один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, двадцать, тридцать, сорок, пятьдесят, шестьдесят, семьдесят, восемьдесят, девяносто или сто или все следующие гены не делетированы из генома рекомбинантного вируса осповакцины: C3L, C4L, C5L, C6L, C7L, C8L, C9L, C10L, C11R, C12L, C13L, C14L, C15L (в 5' ITR), C16L (в 5' ITR), C17L (в 5' ITR), C18L (в 5' ITR), C19L (в 5' ITR), C20L (в 5' ITR), C21L (в 5' ITR), C22L (в 5' ITR), C23L (в 5' ITR), F4L, F5L, F6L, F7L, F8L, F9L, F10L, F11L, F12L, F13L, F14L, F15L, F16L, F17R, E1L, E2L, E3L, E4L, E5R, E6R, E7R, E8R, E9L, E10R, E11L, O1L, O2L, I1L, I2L, I3L, I4L, I5L, I6L, I7L, I8R, G1L, G2R, G3L, G4L, G5R, G6R, G7L, G8R, G9R, L1R, L2R, L3L, L4R, L5R, J1R, J2R, J3R, J4R, J5L, J6R, H1L, H2R, H3L, H4L, H5R, H6R, H7R, D1R, D2L, D3R, D4R, D5R, D6R, D7R, D8L, D9R, D10R, D11L, D12L, D13L, A1L, A2L, A3L, A4L, A5R, A6L, A7L, A8R, A9L, A10L, A11R, A12L, A13L, A14L, A15L, A16L, A17L, A18R, A19L, A20R, A21L, A22R, A23R, A24R, A25L, A26L, A27L, A28L, A29L, A30L, A31R, A32L, A33R, A34R, A35R, A36R, A37R, A38L, A39R, A40R, A41L, A42R, A43R, A44L, A45R, A46R, A47L, A48R, A49R, A50R, A51R, A52R, A53R, A54L, A55R, A56R, A57R, B1R, B2R, B3R, B4R, B5R, B6R, B7R, B8R, B9R, B10R, B11R, B12R и B13R (см., например, Goebel *et al.*, 1990, Virology 179(1):247-266 касательно описания генов, которая включена в данный документ посредством ссылки для такого описания).

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, описанную в Табл. 43.

В другом аспекте в данном документе предложена нуклеиновая кислота, описанная в примере в разделе 6.

В одном аспекте предложены нуклеиновые кислоты, содержащие геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, выбранных из группы, состоящей из генов

C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 гена, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 7 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 8 гена, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 9 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 10 гена, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 20 гена, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 21 гена, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 22 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В одном аспекте предложены нуклеиновые кислоты, содержащие геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

В одном аспекте предложены нуклеиновые кислоты, содержащие геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 7 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 8 генов, каждый из которых выбран из группы,

состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 9 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 10 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 11 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 12 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 13 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 14 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых аспектах указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 15 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок,

участвующий во взаимодействии с хозяином. Например, в некоторых вариантах осуществления указанный белок влияет на кальций-независимую адгезию к внеклеточному матриксу. В некоторых вариантах осуществления указанный белок представляет собой ингибитор NF-κB, например, ингибитор NF-κB, кодируемый геном, выбранным из группы, состоящей из генов C2L, N1L, M2L, K1L и K7R. В некоторых вариантах осуществления указанный белок представляет собой ингибитор апоптоза, например, ингибитор каспазы-9 (такой как ингибитор, кодируемый геном F1L), BCL-2-подобный белок (такой как белок, кодируемый N1L). В некоторых вариантах осуществления указанный белок представляет собой ингибитор фактора регуляции интерферона 3 (IRF3) (такой как ингибитор, кодируемый N2L или K7R), ингибитор сериновой протеазы, белок, который предупреждает слияние клеток (такой как белок, кодируемый K2L), активированный РНК ингибитор протеинкиназы (PKR) (такой как ингибитор, кодируемый K1L или K3L), фактор вирулентности (такой как фактор, кодируемый F3L), ингибитор IL-1-бета (такой как ингибитор, кодируемый B16R) или секретируемый IFNα-секвестор (такой как секвестор, кодируемый B19R).

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок, участвующий в репликации ДНК. Например, в некоторых вариантах осуществления указанный белок представляет собой ДНК-модифицирующую нуклеазу (например, белок, кодируемый K4L) или дезоксиуридинтрифосфатазу (dUTPазу) (например, белок, кодируемый F2L).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере вся нуклеотидная последовательность делетированного гена является делетированной. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один делетированный ген делетирован только частично, и частичной делеции достаточно для того, чтобы сделать указанный частично делетированный ген нефункциональным после введения в клетку-хозяина.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит по меньшей мере две копии инвертированных концевых повторов (ITR).

В некоторых вариантах осуществления в геноме указанного рекомбинантного ортопоксвируса отсутствуют какие-либо копии ITR.

В некоторых вариантах осуществления указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию по меньшей мере в одной копии ITR, выбранной из группы, состоящей из B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию по меньшей мере во всех следующих копиях ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию в гене B8R.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит интактный ген B8R.

В одном аспекте предложены нуклеиновые кислоты, содержащие геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит (i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R и B8R; и (ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.

В одном аспекте предложены нуклеиновые кислоты, содержащие геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит (i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; и (ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR, где указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит интактный ген B8R.

В некоторых вариантах осуществления предложенные нуклеиновые кислоты дополнительно содержат по меньшей мере один трансген, выбранный из группы, состоящей из трансгена, кодирующего ингибитор иммунной контрольной точки, трансгена, кодирующего интерлейкин (IL), и трансгена, кодирующего цитокин. В некоторых вариантах осуществления предложенные нуклеиновые кислоты дополнительно содержат по меньшей мере два трансгена, выбранные из группы, состоящей из трансгена, кодирующего ингибитор иммунной контрольной точки, трансгена, кодирующего интерлейкин (IL), и трансгена, кодирующего цитокин. В некоторых вариантах осуществления предложенные нуклеиновые кислоты дополнительно содержат трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки, трансген, кодирующий интерлейкин (IL), и трансген, кодирующий цитокин.

Например, в некоторых вариантах осуществления предложенные нуклеиновые кислоты содержат трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор иммунной контрольной точки

выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

Например, в некоторых вариантах осуществления предложенные нуклеиновые кислоты содержат трансген, кодирующий интерлейкин (IL). В некоторых вариантах осуществления указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых вариантах осуществления указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12. В некоторых вариантах осуществления указанный интерлейкин является мембраносвязанным. В некоторых вариантах осуществления указанный интерлейкин представляет собой мембраносвязанный p70 IL-12. В некоторых вариантах осуществления указанный интерлейкин представляет собой мембраносвязанный p35 IL-12.

Например, в некоторых вариантах осуществления предложенные нуклеиновые кислоты содержат трансген, кодирующий цитокин. В некоторых вариантах осуществления указанный цитокин представляет собой интерферон (IFN). В некоторых вариантах осуществления интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF. В некоторых вариантах осуществления белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

В некоторых вариантах осуществления цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и c-kit. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой лиганд Flt3.

В некоторых вариантах осуществления указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию в гене B8R, и по меньшей мере один трансген вставлен в делецию в гене B8R. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два трансгена вставлены в делецию в гене B8R. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три трансгена вставлены в делецию в гене B8R. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один трансген вставлен в локус, который не находится в делеции в гене B8R, например, в локус на границе делеции на 5'-конце генома ортопоксвируса или в локус на границе делеции на 3'-конце генома ортопоксвируса.

В одном аспекте предложены нуклеиновые кислоты, содержащие геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит (i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R и B8R; (ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR; (iii) трансген IL-12-TM, вставленный в делецию в гене B8R; (iv) трансген лиганда Flt3, вставленный в делецию в гене B8R; и (v) одно из: (a) трансгена, кодирующего одноцепочечное антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, или (b) (i) трансгена, кодирующего тяжелую цепь антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, и (ii) трансгена, кодирующего легкую цепь антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, где трансген (трансгены) в части (v) вставлен/вставлены в пределах делеции 5p, присутствующей в геноме рекомбинантного ортопоксвируса, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент способен связывать CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления геном ортопоксвируса происходит из последовательности SEQ ID NO: 210, где (a) указанная полученная последовательность содержит делецию гена B8R и трансген IL-12-TM, трансген лиганда Flt3 и трансген (трансгены), кодирующий (кодирующие) одноцепочечное или двухцепочечное антитело к CTLA-4; (b) трансген IL-12-TM кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212; (c) трансген лиганда Flt3 кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213; и (d) антитело к CTLA-4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления предложенных нуклеиновых кислот нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген, например опухолеассоциированный антиген, указанный в любой из Табл. 3-30. В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген,

выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAP α , FR α , CA-9, PDGFR α , PDGFR β , FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой один или несколько белков папилломавируса человека (HPV) или их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления белки HPV или их фрагменты представляют собой один или несколько из (i) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV16 и (ii) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV18. В некоторых вариантах осуществления последовательности указанных белков или фрагментов HPV раскрыты в международной патентной публикации WO/2014/127478, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой белок Brachyury или один или несколько его фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

Когда в геном рекомбинантного ортопоксвируса (например, геном рекомбинантного вируса осповакцины) вставлено более одного трансгена, описанного в данном документе, трансгены могут быть вставлены в один или несколько локусов (например, два локуса или три локуса). Когда два или более трансгенов, описанных выше, вставлены в одни и те же локусы, трансгены могут быть вставлены с той же ориентацией или разными ориентациями относительно одного или обоих фланкирующих эндогенных генов ортопоксвируса (например, генов вируса осповакцины), а также относительно друг друга. Также предполагается, что, когда два или более трансгенов вставлены в один и тот же локус, порядок трансгенов, вставленных в один и тот же локус генома рекомбинантного ортопоксвируса (например, генома рекомбинантного вируса осповакцины), может быть различным.

В определенных вариантах осуществления различных вариантов осуществления и аспектов, описанных в данном документе, нуклеотидная последовательность, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с

CTLA-4, кодирует тяжелую и легкую цепи антитела к CTLA-4 (например, ипилимумаб), разделенные расщепляющимся пептидом, например, саморасщепляющимся пептидом, например, саморасщепляющимся пептидом 2A. В конкретном варианте осуществления саморасщепляющийся пептид 2A представляет собой пептид T2A. В определенном варианте осуществления пептид T2A содержит аминокислотную последовательность GSGEGRGSLTCDGVEENPGP (SEQ ID NO: 570). В определенном варианте осуществления пептид T2A содержит аминокислотную последовательность PRGSGEGRGSLTCDGVEENPGP (SEQ ID NO: 571). В другом определенном варианте осуществления пептид T2A содержит аминокислотную последовательность EGRGSLTCDGVEENPGP (SEQ ID NO: 572). В другом конкретном варианте осуществления саморасщепляющийся пептид 2A представляет собой пептид P2A. В определенном варианте осуществления пептид P2A содержит аминокислотную последовательность GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 573). В другом определенном варианте осуществления пептид P2A содержит аминокислотную последовательность ATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 574). В другом конкретном варианте осуществления саморасщепляющийся пептид 2A представляет собой пептид E2A. В определенном варианте осуществления пептид E2A содержит аминокислотную последовательность GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 575). В другом определенном варианте осуществления пептид E2A содержит аминокислотную последовательность QCTNYALLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 576). В другом конкретном варианте осуществления саморасщепляющийся пептид 2A представляет собой пептид F2A. В определенном варианте осуществления пептид F2A содержит аминокислотную последовательность GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 577). В другом определенном варианте осуществления пептид F2A содержит аминокислотную последовательность VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 578). Связывание тяжелой и легкой цепей антитела саморасщепляющимся пептидом 2A позволяет трансену антитела транслироваться в одной открытой рамке считывания и саморасщепление происходит котрансляционным образом, что приводит к равным количествам коэкспрессируемых тяжелых и легких цепи. В конкретном варианте осуществления антитело к CTLA-4, кодируемое нуклеотидной последовательностью, описанной в данном документе, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211.

В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота, предложенная в данном документе, представляет собой рекомбинантную нуклеиновую кислоту.

5.2.4. Модифицированные ортопоксвирусы

В одном аспекте в данном документе предложен вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, описанную в разделе 5.2.3. В конкретном варианте осуществления в данном документе предложен вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, описанную в разделе 5.2.3, где нуклеиновая кислота содержит геном рекомбинантного вируса осповакцины, который содержит второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую мембраносвязанный полипептид IL-12.

В другом аспекте в данном документе предложен вирус, описанный в примере в разделе 6.

В другом аспекте предложены вирусы, содержащие нуклеиновую кислоту, содержащую рекомбинантный геном ортопоксвируса, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления а) геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, выбранных из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; b) указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; или c) указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

В некоторых вариантах осуществления указанный вирус происходит от вируса осповакцины. В некоторых вариантах осуществления указанный вирус осповакцины происходит из штамма, выбранного из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированного вируса осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1. В некоторых вариантах осуществления указанный вирус осповакцины происходит из штамма, выбранного из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister. В некоторых вариантах осуществления указанный вирус осповакцины происходит из штамма Copenhagen вируса осповакцины.

В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно содержит ген тимидинкиназы (ТК). В некоторых вариантах осуществления указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно содержит ген рибонуклеотидредуктазы.

В некоторых вариантах осуществления предложенных вирусов при приведении популяции клеток (например, клеток млекопитающих) в контакт с указанным вирусом

популяция клеток (например, клеток млекопитающих) демонстрирует повышенное образование синцития по сравнению с популяцией клеток (например, клеток млекопитающих) того же типа, приведенной в контакт с формой вируса, которая не содержит указанной делеции.

В некоторых вариантах осуществления предложенных вирусов при приведении популяции клеток (например, клеток млекопитающих) в контакт с указанным вирусом популяция клеток (например, клеток млекопитающих) демонстрирует повышенное распространение вируса по сравнению с популяцией клеток (например, клеток млекопитающих) того же типа, приведенной в контакт с формой вируса, которая не содержит указанной делеции.

В некоторых вариантах осуществления предложенных вирусов указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор оказывает повышенное цитотоксическое действие на популяцию клеток (например, клеток млекопитающих) по сравнению с таковым формы вируса, не содержащей указанной делеции.

В некоторых вариантах осуществления указанные клетки млекопитающих представляют собой клетки человека.

В некоторых вариантах осуществления указанные клетки человека представляют собой раковые клетки.

В некоторых вариантах осуществления указанные клетки млекопитающих происходят из линии клеток, выбранной из группы, состоящей из U2OS, 293, 293T, Vero, HeLa, A549, BHK, BSC40, CHO, OVCAR-8, 786-0, NCI-H23, U251, SF-295, T-47D, SKMEL2, BT-549, SK-MEL-28, MDA-MB-231, SK-OV-3, MCF7, M14, SF-268, CAKI-1, HPAV, OVCAR-4, HCT15, K-562 и HCT-116.

В некоторых вариантах осуществления предложенных вирусов вирус дополнительно содержит трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген, например опухолеассоциированный антиген, указанный в любой из Табл. 3-30. В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAP α , FR α , CA-9, PDGFR α , PDGFR β , FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой один или несколько белков папилломавируса человека (HPV) или их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления белки HPV или их фрагменты представляют собой один или несколько из (i) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV16 и (ii) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV18. В некоторых вариантах осуществления последовательности указанных белков или фрагментов HPV раскрыты в международной патентной публикации WO/2014/127478, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой белок Brachyury или один или несколько его фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

В определенных вариантах осуществления вирус, предложенный в данном документе, является выделенным. В определенных вариантах осуществления вирус, предложенный в данном документе, является очищенным.

В различных вариантах осуществления вирус, предложенный в данном документе, представляет собой рекомбинантный вирус.

В некоторых вариантах осуществления вирус, предложенный в данном документе, не приводит к образованию очагов оспы при введении пациенту (например, пациенту-млекопитающему). В определенных вариантах осуществления вирус, предложенный в настоящем документе, способен реплицироваться *in vitro* и/или при введении пациенту (например, пациенту-млекопитающему). В определенных вариантах осуществления вирус, предложенный в данном документе, способен экспрессировать трансген (трансгены), описанный (описанные) в данном документе, *in vitro* и/или при введении пациенту (например, пациенту-млекопитающему). В определенных вариантах осуществления вирус, предложенный в данном документе, способен уничтожать целевые опухолевые клетки (например, проявляет цитотоксичность в отношении раковых клеток) *in vitro* и/или при введении пациенту (например, пациенту-млекопитающему). См. примеры в разделе 6 касательно иллюстративных анализов, которые можно применять для определения образования очагов оспы, репликации, экспрессии трансгена или уничтожения целевых опухолевых клеток (например, цитотоксичности в отношении раковых клеток).

5.2.5. Анализы для измерения характеристик вирусов

В определенных вариантах осуществления вирусы, описанные в данном документе, были протестированы в отношении их способности к репликации/распространению, жизнеспособности, экспрессии трансгена и/или способность уничтожать целевые опухолевые клетки (например, цитотоксичность в отношении раковых клеток) с помощью способа, известного в данной области техники. См. примеры в разделе 6 касательно иллюстративных анализов, которые можно применять для определения репликации/распространения, жизнеспособности, экспрессии трансгена или уничтожения целевых опухолевых клеток (например, цитотоксичности в отношении раковых клеток). Анализы, известные в данной области техники для измерения распространения опухоли и вирулентности вируса, включают, но не ограничиваясь ими, измерение размера бляшек, образование синцития и/или анализы комет (EEV). Анализы, известные в данной области техники для измерения иммуностимулирующей активности вируса включают, но не ограничиваясь ими, активацию NK (измеренную в % экспрессии CD69), дегрануляцию NK (измеренную в кратном увеличении CD107a) и/или анализы примирования Т-клеток. Анализы, известные в данной области техники для измерения селективности вируса включают, но не ограничиваясь ими, очаги оспы в области хвоста, биораспределение и/или измерения массы тела.

5.2.6. Клетки, клеточные линии и пакующие клеточные линии

В одном аспекте в данном документе предложена клетка, содержащая нуклеиновую кислоту, описанную в разделе 5.2.3. В другом аспекте в данном документе предложена клетка, содержащая вирус, описанный в разделе 5.2.4. В определенных вариантах осуществления клетка, предложенная в данном документе, представляет собой клетку млекопитающего (например, клетку человека). В определенных вариантах осуществления клетка, предложенная в данном документе, представляет собой клетку-хозяина (например, клетку-хозяина, описанную в разделе 5.4).

В одном аспекте в данном документе предложена клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту, описанную в разделе 5.2.3. В другом аспекте в данном документе предложена клеточная линия, содержащая вирус, описанный в разделе 5.2.4. В определенных вариантах осуществления клеточная линия, предложенная в данном документе, представляет собой линию клеток млекопитающих (например, линию клеток человека).

В одном аспекте в данном документе предложена пакующая клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту, описанную в разделе 5.2.3. В другом аспекте в данном документе предложена пакующая клеточная линия, содержащая вирус, описанный в разделе 5.2.4. Пакующая клеточная линия может представлять собой любую клеточную линию, подходящую для упаковки ортопоксвирусных вирусов (например, вирусов осповакцины). В определенных вариантах осуществления пакующая клеточная линия, предложенная в данном документе, представляет собой пакующую линию клеток млекопитающих (например, пакующую линию клеток человека).

Иллюстративные клетки, которые можно использовать для культивирования вируса, описанного в данном документе, включают, например, клетки HeLa, клетки U2OS, клетки 293T, клетки NIH3T3, клетки Jurkat, клетки 293, клетки COS, клетки CHO, клетки Saos, клетки PC12 и фибробласты куриных эмбрионов (CEF). Иллюстративные пакующие линии клеток, которые можно использовать для упаковки вируса, описанного в данном документе, включают, например, линию клеток HeLa, линию клеток U2-OS, линию клеток HEK293T, линию клеток 786-О, линию клеток A549 или линию адгезивных раковых клеток человека. В определенных вариантах осуществления клетки также экспрессируют один или нескольких факторов, необходимых для репликации и/или упаковки вируса осповакцины, или выполнены с возможностью их экспрессии.

В некоторых вариантах осуществления клетка, клеточная линия или пакующая клеточная линия, предложенные в данном документе, представляют собой клетку, клеточную линию или пакующую клеточную линию, описанные в примере в разделе 6.

5.2.7. Примеры белков, кодируемых генами ортопоксвирусов

Примеры белков, кодируемых генами ортопоксвирусов, описанными в настоящем изобретении, воспроизведены в Табл. 31-40 ниже. В контексте данного документа термин «положение» относится к положению гена по отношению к делетированным нуклеиновым кислотам в иллюстративных векторах на основе ортопоксвируса, описанных в данном документе. Для различных генов предложена информация об аминокислотных последовательностях и ID номера доступа к белкам.

5.3. Способы генетической модификации

Способы вставки или делетирования нуклеиновых кислот из целевого генома включают способы, описанные в данном документе и известные в данной области техники. Способы доставки нуклеиновой кислоты для осуществления экспрессии композиций по настоящему изобретению, как полагают, включают практически любой

способ, с помощью которого нуклеиновая кислота (например, ДНК, включая вирусные и невирусные векторы) может быть введена в органеллу, клетку, ткань или организм, как описано в данном документе или как известно специалисту в данной области техники. Такие способы включают, но не ограничиваясь этим, прямую доставку ДНК, например, путем инъекции (патенты США №№ 5994624, 5981274, 5945100, 5780448, 5736524, 5702932, 5656610, 5589466 и 5580859, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки), включая микроинъекцию (Harland and Weintraub, 1985; патент США № 5789215, включено в данный документ посредством ссылки); электропорацию (патент США № 5384253, включено в данный документ посредством ссылки); осаждение фосфатом кальция (Graham and Van Der Eb, 1973; Chen and Okayama, 1987; Rippe et al., 1990); использованием DEAE-декстрана с последующим использованием полиэтиленгликоля (Gopal, 1985); прямую звуковую нагрузку (Fechheimer et al., 1987); трансфекцию, опосредованную липосомами (Nicolau and Sene, 1982; Fraley et al., 1979; Nicolau et al., 1987; Wong et al., 1980; Kaneda et al., 1989; Kato et al., 1991); бомбардировку микрочастицами (заявки РСТ № WO 94/09699 и 95/06128; патенты США №№ 5610042; 5322783, 5563055, 5550318, 5538877 и 5538880, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки); перемешивание с волокнами карбида кремния (Kaeppler et al., 1990; патенты США №№ 5302523 и 5464765, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки); трансформацию, опосредованную *Agrobacterium* (патенты США №№ 5591616 и 5563055, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки); или ПЭГ-опосредованную трансформацию протопластов (Omirulleh et al., 1993; патенты США №№ 4684611 и 4952500, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки); поглощение ДНК, опосредованное сушкой/ингибированием (Potrykus et al., 1985). Посредством применения таких методик, органелла (органеллы), клетка (клетки), ткань (ткани) или организм (организмы) могут быть стабильно или временно трансформированы.

Ниже представлены кластеры deletированных генов и их функции в вирусах CopMD5p, CopMD3p и CopMD5p3p. Гены ITR (обозначенные в Табл. 2 «-ITR» и «*») deletированы в одной копии, правом ITR генома. Однако эти гены имеют вторую копию в левом ITR, которая остается интактной в этих вирусах. Делеции были подтверждены полногеномным секвенированием. Большинство deletированных генов либо участвуют в блокировании ответа хозяина на вирусную инфекцию, либо выполняют неизвестную функцию.

Таблица 2: Делетированные гены в вирусах осповакцины

Название	Категория	Функция	Делеции вируса	
C2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB	CopMD5p	CopMD5p3p
C1L	Неизвестно	Неизвестно		
N1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и апоптоз		
N2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует IRF3		
M1L	Неизвестно	Неизвестно		
M2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и апоптоз		
K1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует PKR и NF-kB		
K2L	Взаимодействие с хозяином	Предупреждает слияние клеток		
K3L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует PKR		
K4L	Репликация ДНК	ДНК-модифицирующая нуклеаза		
K5L	Псевдоген	Псевдоген		
K6L	Псевдоген	Псевдоген		
K7R	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и IRF3		
F1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует апоптоз		
F2L	Репликация ДНК	Дезоксиуридинтрифосфатаза		
F3L	Взаимодействие с хозяином	Фактор вирулентности		
B14R	Псевдоген	Псевдоген	CopMD3p	
B15R	Неизвестно	Неизвестно		
B16R	Взаимодействие с хозяином	Ингибитор IL-1-бета		
B17L	Неизвестно	Неизвестно		

Название	Категория	Функция	Делеции вируса	
B18R	Неизвестно	Анкирин-подобный белок		
B19R	Взаимодействие с хозяином	Секретируемый IFN α -секвестор		
B20R	Неизвестно	Анкирин-подобный белок		
B21R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B22R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B23R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B24R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B25R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B26R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B27R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B28R-ITR*	Псевдоген	Рецептор TNF- α		
B29R-ITR*	Взаимодействие с хозяином	Секретируемый СС-хемокин-секвестор		

В различных вариантах осуществления ортопоксвирусы дополнительно генетически модифицированы таким образом, что они содержат делеции в гене B8R. Ген B8R вируса осповакцины кодирует секретируемый белок, гомологичный рецептору гамма-интерферона (IFN- γ). In vitro белок B8R связывается и нейтрализует противовирусную активность гамма-интерферона нескольких видов, включая гамма-интерферон человека и крысы; однако он не связывается в значительной степени с IFN- γ мыши. Делетирование гена B8R предупреждает нарушение IFN- γ у человека. В различных вариантах осуществления один, два или три трансгена вставлены в локус делетированного гена B8R. В некоторых штаммах, помимо трансгена (трансгенов), присутствующего (присутствующих) в сайте делеции B8R, штамм также имеет по

меньшей мере один трансген, вставленный в дополнительный locus ортопоксвируса, который не является locusом делетированного гена B8R. В различных вариантах осуществления по меньшей мере один трансген вставлен в пределах делеций 5p, по меньшей мере один трансген вставлен в пределах делеций 3p или и того, и другого. В различных вариантах осуществления в модифицированный геном ортопоксвируса вставлены по меньшей мере три, четыре, пять или более трансгенов.

В различных вариантах осуществления последовательность модифицированного вектора на основе ортопоксвируса представляет собой последовательность, представленную ниже в Табл. 43 в виде SEQ ID NO: 210. В некоторых вариантах осуществления последовательность модифицированного вектора на основе ортопоксвируса представляет собой производное SEQ ID NO: 210. Например, как отмечено в данном документе, модифицированный вектор на основе ортопоксвируса может быть модифицирован для экспрессии одного или нескольких трансгенов, как обсуждается в данном документе.

В различных вариантах осуществления последовательность модифицированного вектора на основе ортопоксвируса представляет собой последовательность, представленную ниже в Табл. 43 в виде SEQ ID NO: 624. В некоторых вариантах осуществления последовательность модифицированного вектора на основе ортопоксвируса представляет собой производное SEQ ID NO: 624. Например, как отмечено в данном документе, модифицированный вектор на основе ортопоксвируса может содержать делецию последовательности B8R и/или может быть модифицирован для экспрессии одного или нескольких трансгенов, как обсуждается в данном документе.

В различных вариантах осуществления модифицированный ортопоксвирус экспрессирует по меньшей мере один из трех трансгенов: IL-12-TM, FLT3-L и антитело к CLTA4. Неограничивающие примеры последовательностей этих трансгенов и/или аминокислотных последовательностей, кодируемых ими, описаны ниже:

Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи и пилимумаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями)	
Нуклеотид SEQ ID NO: 214	ATGGAAACAGACACCCTATTATTATGGGTTTTGCTTCTATGGGTGCCA GGATCTACGGGTCAGGTTTCAGCTAGTCGAATCGGGTGGAGGAGTCGT GCAGCCGGGACGTTCTTACGTTTATCTTGCGCAGCGTCTGGTTTTAC TTTCTCGTCCTACACTATGCATTGGGTTTCGTCAGGCTCCGGGAAAGG GATTGGAGTGGGTAACATTTATAAGTTACGACGGTAATAATAAATAC

TATGCAGACAGTGTGAAGGGACGTTTCACTATATCTCGAGATAATAG
 TAAGAACACTTTGTATTTGCAGATGAATTCATTGAGAGCGGAAGATA
 CAGCAATTTACTACTGCGCCAGAACCGGATGGTTGGGTCCCTTTGAC
 TATTGGGGACAGGGTACTCTTGTTACGGTGTCTTCTGCTTCAACAAAG
 GGTCCCTCTGTCTTCCCGCTTGCGCCCTCATCAAAATCGACGTCGGGT
 GGAACCGCTGCCTTGGGATGCTTGGTTAAGGACTATTTCCCCGAACC
 TGTCACCGTGTCTTGGAATTCCGGTGCTCTAACGTCTGGTGTGCACAC
 TTTCCCTGCCGTTTTACAAAGTTCCGGACTATATTCATTTTCGTCCGT
 AGTAACTGTTCCAAGTTCGTCCCTTGGAACACAGACCTATATATGCA
 ACGTAAACCACAAACCCTCCAATACCAAAGTCGATAAAAGAGTTGA
 GCCTAAATCCTGCGACAAAACACACACCTGCCCACCTTGCCCCGGCCC
 CTGAACTTCTTGGAGGACCATCTGTATTCTTTTCCCACCGAAGCCTA
 AGGACACCTTGATGATATCCAGAACTCCCGAAGTCACGTGCGTAGTA
 GTCGATGTGAGTCACGAAGATCCGGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGT
 AGACGGAGTAGAGGTTTCATAACGCCAAGACCAAGCCAAGAGAAGAA
 CAATATAACTCGACTTACAGAGTCGTGTCTGTATTAACCGTCTTGCAT
 CAGGACTGGTTAAACGGTAAAGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAATA
 AAGCCCTACCTGCCCCCATCGAAAAAACCATATCCAAGGCTAAGGGT
 CAGCCTAGAGAACCTCAAGTTTACACATTACCGCCCAGTAGAGATGA
 ACTTACGAAGAATCAAGTGAGTCTAACCTGCCTTGTTAAAGGATTCT
 ACCCCAGTGACATAGCGGTGGAGTGGGAGTCCAACGGTCAACCCGA
 GAACAATTATAAGACGACACCGCCCGTTCTTGACAGTGACGGATCGT
 TCTTTCTATACTCTAAGTTGACTGTGGATAAATCCCGATGGCAGCAG
 GGAAACGTATTCTCTTGCTCAGTGATGCATGAGGCGTTGCACAATCA
 TTACACCCAAAAGTCTTTGTCGCTAAGTCCAGGTAAACCGCGGGGCA
 GCGGAGAGGGCAGAGGAAGCCTGCTGACTTGTGGCGATGTGGAAGA
 GAACCCTGGCCCTAAGCTTATGGCTTGGACACCAGGAATCTTCATGG
 TACTTAGTTACTTGACAGGATCTTCTCGGAAATAGTCTTAACTCAGT
 CACCGGGTACACTTTCCCTTTTCGCCCCGAGAGCGTGCGACCCTATCG
 TGTCGAGCTTCCCAGTCGGTTGGTTCTTCGTATCTTGCTTGGTATCAG
 CAGAAGCCCGGACAAGCTCCTCGTCTTTTGATCTACGGTGCGTTTTCG
 AGAGCGACTGGTATCCCGGATAGATTTTCTGGATCGGGTTCTGGTAC
 TGATTTCACTTTAACGATTTTCGAGACTAGAGCCCGAAGATTTTGCTGT
 GTATTATTGCCAGCAATATGGATCTAGTCCGTGGACGTTCCGGTCAGG

	GTACCAAGGTCGAGATAAAAAGAACTGTGGCCGCACCCTCCGTGTTT ATCTTTCCCCCTTCCGACGAACAGCTAAAGTCGGGTACTGCATCGGT GGTATGTTTACTTAACAACCTTTTACCCACGAGAGGCCAAGGTACAAT GGAAGGTGGATAACGCCTTACAATCAGGAAACTCACAAGAGTCCGT CACCGAGCAAGATTCCAAGGACAGTACATACTCGTTATCCTCGACAT TAACATTGAGTAAGGCGGATTATGAGAAGCATAAAGGTTTACGCATGC GAAGTGACGCACCAAGGACTTTCATCCCCCGTCACCAAGTCTTTCAA TCGTGGTGAGTGCTGA
Аминокис лота SEQ ID NO: 211	METDTLLLWVLLLWVPGSTGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKPRGSGEGRGSLLTCGDVE ***** ENPGPKLMAWTPGIFMVLSYLTGSFSE<u>IVLTQSPGTL</u><u>SLSPGERATL</u><u>SCR</u> <u>ASQS</u> ***** <u>VGSSYLAWYQOKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT</u> <u>ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD</u> <u>EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS</u> <u>KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u> (курсивом: последовательность сигнального пептида; последовательность, имеющая * под буквами: Последовательность T2A (включая линкер PRGSG (SEQ ID NO: 589)); жирным шрифтом: последовательность тяжелой цепи; жирным шрифтом и подчеркиванием: последовательность легкой цепи)
Тяжелая цепь	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEW VTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYC

(аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO: 217)	ARTGWLGPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPRGSGEGRGSLLTCGDVEENPG
Легкая цепь (аминокислотная последовательность) (SEQ ID NO: 218)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Антитело к CTLA-4 (одноцепочечное человека)	
Нуклеотид SEQ ID NO: 579	ATGGAGACAGATACTCTATTGCTATGGGTTTTGTTATTATGGGTGCCCGGGTCCACGGGAATTCGTCGTGCTGACATTGTTTTAACACAGTCTCCAGGTACCCTATCATTGTCCCCTGGTGAGCGTGCCACGCTTAGTTGCAGAGCCTCTCAGTCTGTGGGATCAAGTTATTTAGCTTGGTATCAACAAAACCTGGACAAGCACCTCGTTTGTTAATATATGGTGCATTCAAGTAGAGCAACTGGAATTCCTGATCGATTCTCAGGATCTGGATCTGGAACAGACTTCACACTTACCATCTCACGTCTTGAACCCGAGGACTTTGCGGTCTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCGCCTTGGACTTTCGGACAAGGAACCAAAGTTGAAATCAAGCGAGGAGGAGGTGGATCGGGTGGTGGAGGATCCGGTGGAGGTGGAAGTGAAGCGAAGCTAGTCGAATCTGGAGGTGGTGTAGTGCAGCCTGGACGTTTCGCTTCGACTATCCTGTGCTGCTTCAAGATTACCTTTTCATCTTACACGATGCACTGGGTGCGTCAAGCGCCTGGTAAAGGACTAGAGTGGGTACGTTTATCTCATACGACGGTAATAACAAGTATTATGCTGATTCCGTAAAGGGACGTTTCACCATATCGCGTGACAATTCTAAGAATACCTTGTATCTTCAAATGAATAGTCTTAGAGCTGAAGACACTGCCATTTACTATTGTGCACGAACGGGATGGCTTGGACC

	TTTTGATTATTGGGGTCAGGGTACTTTGGTCACCGTCTCCACAGCGAA GACAACACCTCCCTCAGTCTATCCACTTGCTCCGCGTAGTTAA
Аминокис лота SEQ ID NO: 580	METDTLLLWVLLLWVPGSTGIRRADIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAS QSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRGGGSGGGGSGGGGS EAKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWV TFISYDGNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCA RTGWLGPFDYWGGQGLVTVSTAKTTPPSVYPLAPRS
Антитело к CTLA-4 (одноцепочечное мыши)	
Нуклеотид SEQ ID NO: 581	ATGGAAACCGATACTTTGCTTCTATGGGTCCTTTTGCTATGGGTGCCC GGATCAACCGGAATAAGACGTGCTGATATCGTTATGACCCAGACCAC GCTATCATTACCAGTTAGTCTAGGTGACCAGGCCAGTATCAGTTGCC GTTTCATCTCAGTCCATTGTACACTCAAACGGAAACACCTACTTGGAG TGGTATCTTCAGAAACCTGGTCAATCTCCCAAGCTTCTAATTTACAAA GTGTCTAACCGATTTTCTGGTGTGCCGGATCGATTTTCGGGTTCTGGT AGTGGAACGGATTTACGCTAAAAATATCCCGAGTCGAAGCTGAAG ACCTAGGAGTATATTATTGCTTTCAAGGATCTCACGTCCCGTACACCT TTGGTGGAGGAACCAAGCTTGAAATAAAGCGAGGAGGTGGAGGATC AGGAGGAGGTGGTTCGGGTGGTGGTGGTTCGAGGCGAAGTTACAG GAGTCGGGACCCGTATTAGTGAAGCCTGGTGCGAGTGTCAAAATGAG TTGCAAAGCCAGTGGTTACACCTTCACAGACTATTACATGAACTGGG TGAAGCAGTCTCACGGAATAATCTTTAGAGTGGATAGGAGTAATTAAC CCGTACAATGGTGATACGAGTTACAACCAGAAGTTCAAAGGTAAGG CGACCTTGACGGTCGATAAATCCTCTAGTACTGCGTACATGGAAC TA AACTCTTTAACCTCTGAGGATTCTGCCGTATATTATTGTGCCAGATAT TATGGTTCGTGGTTCGCATATTGGGGACAGGGAAC TTTAATTACGGT CTCGACAGCCAAAACGACTCCCCCCTCAGTTTATCCCCTTGCTCCTAG AAGTTAA
Аминокис лота SEQ ID NO: 582	METDTLLLWVLLLWVPGSTGIRRADIVMTQTTLSPVSLGDQASISCRSS QSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLG VYYCFQGSHVPYTFGGG TKLEIKRGGGSGGGGSGG GGSEAKLQESGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYIMNWVKQSHGKS LEWIGVINPYNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAV YYCARYYGSWFAYWGQGLITVSTAKTTPPSVYPLAPRS

IL-12 TM p35 человека	
Нуклеотид SEQ ID NO: 215	ATGTGTCCCGCGCGATCGTTATTGTTAGTTGCGACGTTGGTCCTACTT GACCATCTATCACTAGCGCGTAATTTGCCCGTTGCCACACCAGATCC CGGAATGTTTCCTTGCTTACATCATAGTCAGAACTTACTTCGTGCAGT CTCCAACATGTTACAGAAAGCCCCGACAGACCTTAGAGTTCTATCCCT GTACTTCCGAAGAGATAGATCACGAGGACATAACGAAAGACAAAAC ATCGACCGTTGAAGCGTGCTTACCCTTAGAACTAACCAAAAATGAAA GTTGTCTAAACTCTAGAGAAACGAGTTTTATCACCAATGGAAGTTGC TTGGCGTCTAGAAAAACATCATTTATGATGGCCTTGTGTCTTTCCTCC ATATACGAGGACTTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAA CGCGAAATTGCTTATGGACCCCAAACGACAGATATTTTTGGACCAAA ACATGTTAGCTGTTATAGACGAATTGATGCAGGCGCTAAACTTCAAT TCGAAACTGTGCCACAGAAGTCATCCTTAGAGGAGCCCGATTTTAA CAAGACAAAATCAAGTTATGCATTCTTCTTCACGCGTTTAGAATTC GTGCCGTTACGATTGATAGAGTAATGTCGTAATTGAATGCGTCGGGT GGAGGAGGTTCCGGAGGAGGAGGATCCGGAGGAGGTGGATCCTTAC <u>TTCTTCGTGGGCTATAACATTAATCTCCGTTAATGGTATCTTCG</u> <u>TGATTTGCTGTCTAACATACTGCTTTGCATGA</u> (Подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный домен B7-1; жирным шрифтом: цитоплазматический домен B7-1.)
Аминокис лотная последова тельность: SEQ ID NO: 212	MCPARSLLLVATLVLLDHLSLARNLPVATPDPMFPC LHHSQNLLRAVS NMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNS RETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMD PKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCIL LHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGGSGGGGS<u>LLPSWAITLISVN</u> <u>GIFVICCLTYCFA</u> (Подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный домен B7-1; жирным шрифтом: цитоплазматический домен B7-1.)
IL-12 TM p70 человека	
Нуклеотид SEQ ID NO: 583	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTG GCATCTCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGT CGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCC

TCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGAC
 CAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAACCCCTGACCATCCAAGT
 CAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGC
 GAGGTTCTAAGCCATTTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGG
 AATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATA
 AGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACC
 TGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAA
 AAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCT
 GCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATG
 AGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAG
 GAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTTACAAGCTCAA
 GTATGAAAACCTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAC
 CTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG
 CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACA
 TTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAA
 GAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACG
 GTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCG
 CTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTG
 TTCCTGGAGTAGGGGTACCTGGGGTGGGCGCCAGAAACCTCCCCGTG
 GCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCCAAA
 CCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTC
 TAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATC
 ACAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATT
 AACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAA
 CTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCC
 CTGTGCCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGA
 GTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAG
 ATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCA
 GGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTG
 AAGAACCGGATTTTTATAAACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTT
 CATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTA
 TCTGAATGCTTCCGGAGGAGGTGGATCGGGTGGTGGAGGATCTGGTG
 GAGGTGGAAGTCTGCTCCCATCCTGGGCCATTACCTTAATCTCAG
TAAATGGAATTTTTGTGATATGCTGCCTGACCTACTGCTTTGCCT

	AA (Подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный домен B7-1; жирным шрифтом: цитоплазматический домен B7-1.)
Аминокислотная последовательность: SEQ ID NO: 584	MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVVELDWYPDAPGEMVVL TCDTPEEDGITWTLTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVL SHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLT TISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVVRGDNKEYEYSVECQE DSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSFFIRDIIPDPPKNLQLKPL KNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSVPGVGVPGVGARNLP VATPDPGMFPCLEHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGGS GGGGSGGGGS<u>LLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFA</u> (Подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный домен B7-1; жирным шрифтом: цитоплазматический домен B7-1.)
IL-12 TM p35 мыши	
Нуклеотидная последовательность: SEQ ID NO: 585	ATGTGTCAGTCTCGATACCTTCTTTTCCTAGCAACCTTAGCGTTATTG AATCATCTTTTCATTAGCGCGTGTCAATCCGGTCTCCGGTCCCGCCCGT TGCCTTTCGCAAAGTCGTAACCTTGCTTAAGACTACGGATGATATGGT CAAAACTGCTAGAGAAAAGTTAAACACTACTCGTGTACGGCTGAA GACATAGACCACGAAGACATCACGCGAGATCAAACAAGTACCCTAA AGACTTGCTTACCGCTAGAGCTTCATAAAAACGAGAGTTGCCTAGCG ACCCGAGAGACATCTTCAACAACCAGAGGATCTTGTCTACCCCTCA GAAGACTTCTCTAATGATGACCTTGTGCCTTGGTAGTATATATGAAG ATTTAAAGATGTACCAGACTGAATTTTCAGGCAATCAATGCGGCATTA CAAAACCACAACCATCAGCAGATAATATTAGATAAAGGAATGCTTGT AGCCATTGACGAACCTTATGCAGTCTCTAAACCACAACGGTGAGACAC TTCGTCAGAAACCTCCGGTTGGTGAGGCAGATCCTTACCGTGTGAAA ATGAAGTTGTGCATTCTATTGCATGCATTTTCGACGCGTGTGGTCACC ATCAACAGAGTCATGGGTTATCTAAGTTCTGCTGGTGGAGGTGGAAG

	TGGAGGTGGAGGAAGTGGTGGAGGAGGAAGT<u>ACCTTAGTGTTGTTT</u> <u>GGAGCAGGTTTCGGTGCAGTCATAACGGTTGTCGTTATCGTGGT</u> <u>GATCATAAAATGTTTCTGCAAGTGA</u> (подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный и цитоплазматический домен.)
Аминокислотная последовательность: SEQ ID NO: 586	MCQSRYLFLATLALLNHLSLARVIPVSGPARCLSQSRNLLKTDDMVK TAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETS STTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQ IILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHA FSTRVVTINRVMGYLSSAGGGGSGGGGSGGGGS<u>TLVLFGAGFGAVITV</u> <u>VVIVVIKCFCK</u> (подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный и цитоплазматический домен.)
IL-12 TM p70 мыши	
Нуклеотид SEQ ID NO: 587	ATGTGCCCCCAAAGTTGACCATCTCATGGTTCGCAATTGTACTACTA GTGAGTCCCTTGATGGCAATGTGGGAGCTTGAAAAGGACGTCTATGT GGTGGAGGTTGACTGGACGCCCGATGCGCCAGGAGAAACAGTGAAT CTAACTTGCGACACACCTGAAGAGGATGACATAACGTGGACATCTGA TCAAAGACATGGTGTGATAGGTTCTGGTAAGACACTTACGATTACCG TCAAGGAATTTTGGACGCTGGACAATACACTTGTCACAAAGGAGGT GAAACACTATCGCATTACACCTACTTTTACACAAGAAGGAAAATGG TATTTGGAGTACGGAGATCCTAAAGAATTTTAAAAATAAGACCTTTT TAAAGTGCGAAGCACCAAAATTATTCCGGACGATTTACATGTTTCATGG TTAGTTCAACGAAATATGGATTTAAATTCATATCAAGTCAAGTTC TAGTTCCCCGGATTCCCGAGCGGTTACTTGCGGTATGGCCAGTTTGA GTGCCGAGAAAGTCACACTAGACCAGCGAGATTATGAGAAATATTCC GTTTCCTGCCAGGAGGACGTAACCTTGTCGACTGCCGAGGAGACTTT GCCGATAGAGCTTGCCTTAGAGGCCCGACAGCAGAATAAGTACGAG AATTA CTCTACCTCTTTTTTCATCCGAGACATCATCAAACCTGACCCA CCAAAGAATTTGCAAATGAAACCTTAAAAAACTCACAGGTGGAGG TGTCCTGGGAATATCCTGACTCTTGGTCTACCCCCATTCTTACTTTTC CCTTAAGTTCTTCGTTAGAATACAACGTAAAAAAGAGAAGATGAAAG

	AAACGGAAGAAGGTTGCAACCAGAAAGGAGCATTCTAGTTGAAAA GACCTCTACGGAAGTCCAGTGTAAGGTGGAAATGTGTGTGTGCAAG CCCAGGACCGATATTACAACAGTTCGTGTTCTGAAGTGGGCTTGCGTG CCGTGTCTGTCCGATCTGTACCAGGAGTCGGAGTTCCTGGAGTAGG TCGTGTAATACCGGTATCCGGACCAGCTCGTTGCTTATCTCAATCGCG AAACCTACTTAAAACAACCGATGACATGGTGAAGACAGCGAGAGAA AAGCTTAAACATTATTCCTGTACCGCCGAAGACATCGATCATGAGGA TATCACGAGAGACCAGACCTCGACACTTAAGACATGCTTGCCACTAG AACTTCATAAAAATGAGTCTTGCTTAGCAACGCGAGAAACGTCGTCT ACGACGCGTGGTTCATGTTTGCCGCCCCAAAAGACATCCTTGATGAT GACGTTGTGTCTTGGATCCATCTATGAGGATTTAAAAATGTACCAGA CAGAATTCAGGCTATCAATGCAGCTCTACAGAATCATAATCACCAG CAGATTATCTTAGACAAGGGAATGTTAGTAGCAATCGATGAGCTTAT GCAATCCTTGAATCATAACGGAGAAACATTACGACAAAAGCCTCCGG TCGGTGAAGCGGATCCATATCGTGTGAAGATGAAATTATGTATATTG TTGCACGCCTTTAGTACGCGTGTGGTCACCATAAACCGAGTAATGGG ATACTTGTCTCGGCGGGAGGTGGTGGTCTGGTGGAGGTGGATCAG GTGGTGGTGGTTCA<u>ACCTTGGTTCTTTTGGTGCGGGTTTCGGTG</u> <u>CCGTGATTACTGTCGTCGTCATAGTCGTCATTATTAATGTTTT</u> <u>GTAAGTAA</u> (подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный и цитоплазматический домен.)
Аминокис лотная последова тельность: SEQ ID NO: 588	MCPQKLTIWFIAIVLLVSPLMAMWELEKD VYVVEVDWTPDAPGETVNL TCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLS HSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTF LKCEAPNYSGRFTCSWL VQRNM DLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTL DQRDYEKYSVSCQEDVT CPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDI IKPDPPKNLQMKPLKNS QVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFL VEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSPGVGVP GVGRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHE DITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTL CLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLN HNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAG

	GGGSGGGGSGGGG <u>STLVLFAGAGFGAVITVVVIVVVIKCFCK</u> (подчеркиванием и жирным шрифтом: трансмембранный и цитоплазматический домен.)
FLT3-L человека	
Нуклеотид SEQ ID NO: 216	ATGACAGTCTTAGCGCCAGCTTGGAGTCCTACCACATATTTACTACTA TTATTGCTTTTATCTAGTGGTTTATCAGGAACGCAAGACTGCTCATTC CAACATTCACCGATCAGTTCCGACTTTGCAGTTAAGATTCGAGAACT ATCAGACTACCTATTGCAAGACTATCCGGTGACGGTAGCATCGAATC TTCAAGACGAAGAGCTTTGTGGTGGACTATGGCGTCTTGTACTTGCC CAAAGATGGATGGAGCGACTAAAAACCGTTGCCGGTTCAAAGATGC AGGGTTTACTAGAGCGTGTGAATACGGAAATTCATTTTGTACGAAA TGTGCGTTCCAACCCCCACCCAGTTGCTTGCGTTTCGTGCAGACTAAT ATCTCTCGTTTACTACAAGAAACATCCGAGCAACTAGTGGCGCTAAA GCCCTGGATAACACGTCAAACTTTAGTCGTTGCTTGGAGTTACAGT GCCAACCCGGTGCCCCACGACCTCAAAGTCCTGGTCCAGCGGCTTGC GGAGCCCTTACCTGGCCTCGACCGCATCCGGCCGAACCATGA
Аминокис лота SEQ ID NO: 213	MTVLAPAWSPTTYLLLLLLLLSSGLSGTQDCSFQHSPISDFAVKIRELS DYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAGSKMQGLL ERVNTEIHVTKCAFQPPPSCLRQVQTNISRLQETSEQLVALKPWITRQN FSRCLELQCQPGAPRPQSPGPAACGALTWPRPHPAEP

См. Пример 32 в разделе 6.32 касательно иллюстративных способов получения рекомбинантного вируса осповакцины, описанного в данном документе.

5.4. Размножение вируса

В настоящем изобретении предложены рекомбинантные ортопоксвирусы, включая сконструированные с одной или несколькими делециями гена по сравнению с вирусом дикого типа таким образом, что вирус проявляет необходимые свойства для применения в отношении раковых клеток, будучи менее токсичным или нетоксичным для нераковых клеток. В этом разделе обобщены различные протоколы, например, для получения рекомбинантных ортопоксвирусов, описанных в данном документе, такие как способы получения мутировавших вирусов с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

Например, для создания мутаций в геноме ортопоксвируса нативные и модифицированные полипептиды могут кодироваться молекулой нуклеиновой кислоты, содержащейся в векторе. Векторы могут включать, например, плазмиды, космиды, вирусы (бактериофаги, вирусы животных и вирусы растений) и искусственные хромосомы (например, YAC). Специалист в данной области техники будет хорошо подготовлен для конструирования вектора с помощью стандартных рекомбинантных методик, которые описаны в Sambrook *et al.*, (1989) и Ausubel *et al.*, 1994, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Помимо кодирования модифицированного полипептида, вектор может кодировать немодифицированные полипептидные последовательности, такие как метка или нацеливающая молекула.

Для размножения вектора в клетке-хозяине он может содержать один или несколько сайтов точки начала репликации (часто называемых «ori»), которые представляют собой конкретную последовательность нуклеиновой кислоты, в которой начинается репликация. В качестве альтернативы можно использовать автономно реплицирующуюся последовательность (ARS), если клеткой-хозяином являются дрожжи.

В контексте экспрессии последовательности гетерологичной нуклеиновой кислоты «клетка-хозяин» относится к прокариотической или эукариотической клетке и включает любой трансформируемый организм, который способен реплицировать вектор и/или экспрессировать гетерологичный ген, кодируемый вектором. Клетка-хозяин может быть использована и использовалась в качестве реципиента для векторов или вирусов (которые квалифицируются как вектор, если они экспрессируют экзогенный полипептид). Клетка-хозяин может быть «трансфицирована» или «трансформирована», что относится к процессу, посредством которого экзогенная нуклеиновая кислота, такая как модифицированная последовательность, кодирующая белок, переносится или вводится в клетку-хозяина. Трансформированная клетка включает первичную клетку субъекта и ее потомство. Клетки-хозяева могут происходить из прокариот или эукариот, включая дрожжевые клетки, клетки насекомых и клетки млекопитающих, в зависимости от того, является ли необходимый результат репликацией вектора или экспрессией части или всех последовательностей нуклеиновых кислот, кодируемых вектором. Многочисленные клеточные линии и культуры доступны для применения в качестве клетки-хозяина, и их можно получить через Американскую коллекцию типовых культур (ATCC), которая представляет собой организацию, которая служит архивом живых культур и генетических материалов (www.atcc.org). Подходящий хозяин может быть определен специалистом в данной области техники на основе остова вектора и необходимого результата. Например, плазмиду или космиду можно ввести в прокариотную клетку-хозяина для репликации

многих векторов. Бактериальные клетки, используемые в качестве клеток-хозяев для векторной репликации и/или экспрессии, включают DH5 α , JM109 и KCB, а также ряд коммерчески доступных бактериальных клеток-хозяев, таких как SURE® Competent Cells и SOLOPACK™ Gold Cells (STRATAGENE®, Ла-Хойя, Калифорния). В качестве альтернативы бактериальные клетки, такие как *E. coli* LE392, могут быть использованы в качестве клеток-хозяев для фаговых вирусов. Подходящие дрожжевые клетки включают *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces pombe* и *Pichia pastoris*. Примеры эукариотических клеток-хозяев для репликации и/или экспрессии вектора включают HeLa, NIH3T3, Jurkat, 293, COS, CHO, Saos и PC12. Многие клетки-хозяева из различных типов клеток и организмов доступны и будут известны специалисту в данной области техники. Аналогично вирусный вектор можно использовать в сочетании с эукариотической или прокариотической клеткой-хозяином, особенно с клеткой, которая допускает репликацию или экспрессию вектора. Некоторые векторы могут использовать контрольные последовательности, которые позволяют им реплицироваться и/или экспрессироваться как в прокариотических, так и в эукариотических клетках. Специалисту в данной области техники дополнительно будут понятны условия, при которых необходимо инкубировать все описанные выше клетки-хозяева для их поддержания и обеспечения репликации вектора. Также понятны и известны методики и условия, которые обеспечивают крупномасштабное производство векторов, а также производство нуклеиновых кислот, кодируемых векторами, и их когнатные полипептиды, белки или пептиды.

В данном документе также предложены способы размножения вируса, описанные в разделе 5.2.4, с использованием клетки, клеточной линии или пакующей клеточной линии, описанные в разделах 5.2.6 и 5.4. В одном аспекте в данном документе предложен способ размножения вируса, включающий культивирование клетки, клеточной линии или пакующей клеточной линии, инфицированных вирусом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вирус выделяют или очищают после размножения. См. примеры в разделе 6, где приведены иллюстративные способы и методики размножения вирусов.

5.5. Способы лечения

5.5.1. Фармацевтическая композиция, введение и дозы

В данном документе также предложена фармацевтическая композиция, содержащая вирус, описанный в разделе 5.2.4, и физиологически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предложенная в данном документе, содержит терапевтически эффективное количество вируса. В

определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предложенная в данном документе, предназначена для применения в способе лечения, описанном в данном документе.

Терапевтические композиции, содержащие рекомбинантные векторы на основе ортопоксвируса по настоящему изобретению, могут быть приготовлены с использованием способов, известных в данной области техники. Например, такие композиции могут быть приготовлены с использованием, например, физиологически приемлемых носителей, наполнителей или стабилизаторов (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980); включено в данный документ посредством ссылки), и в необходимой форме, например, в форме лиофилизированных составов или водных растворов.

Для индуцирования онколиза, уничтожения клеток, ингибирования роста, ингибирования метастазов, уменьшения размера опухоли и иным образом обращения или уменьшения злокачественного фенотипа опухолевых клеток с помощью способов и композиций по настоящему изобретению, можно приводить опухоль в контакт с модифицированным ортопоксвирусом, например, путем введения ортопоксвируса пациенту, имеющему рак, например, с помощью одного или нескольких способов введения, описанных в данном документе. Путь введения может варьироваться в зависимости от положения и природы рака и может включать, например, внутрикожное, трансдермальное, парентеральное, внутривенное, внутримышечное, интраназальное, подкожное, регионарное (например, вблизи опухоли, в частности, в сосудистой сети или примыкающей сосудистой сети опухоли), чрескожное, интратрахеальное, внутрибрюшинное, внутриартериальное, внутрипузырное, внутриопухолевое, ингаляционное, перфузионное, лаважное и пероральное введение и приготовление составов. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предложенная в данном документе, составлена таким образом, чтобы она подходила для применяемого пути введения.

Термин «внутрисосудистый» относится к доставке в сосудистую сеть пациента, т.е. в направлении сосуда или сосудов пациента, внутри него или них или в него или них. В определенных вариантах осуществления введение осуществляется в сосуд, который считается веной (внутривенно), в то время как в других вариантах осуществления введение осуществляется в сосуд, который считается артерией. Вены включают, помимо прочего, внутреннюю яремную вену, периферическую вену, коронарную вену, печеночную вену, воротную вену, большую подкожную вену, легочную вену, верхнюю полую вену, нижнюю полую вену, желудочную вену, селезеночную вену, нижнюю брыжеечную вену, верхнюю брыжеечную вену, головную вену и/или бедренную вену.

Артерии включают, но не ограничиваясь ими, коронарную артерию, легочную артерию, плечевую артерию, внутреннюю сонную артерию, дугу аорты, бедренную артерию, периферическую артерию и/или цилиарную артерию. Предполагается, что доставка может происходить через артериолу или капилляр или в направлении к ним.

Внутриопухолевая инъекция или инъекция непосредственно в сосудистую сеть опухоли специально предусмотрена для дискретных солидных доступных опухолей. Также может быть целесообразным местное, регионарное или системное введение. Вирусные частицы могут преимущественно быть приведены в контакт путем введения нескольких инъекций в опухоль, при расположении, например, с интервалами примерно 1 см. В случае хирургического вмешательства настоящее изобретение можно применять до операции, например, чтобы подвергнуть неоперабельную опухоль резекции. При необходимости также может применяться непрерывное введение, например, путем имплантации катетера в опухоль или в сосудистую сеть опухоли. Такая непрерывная перфузия может иметь место, например, в течение периода от приблизительно 1-2 часов до приблизительно 2-6 часов, до приблизительно 6-12 часов или приблизительно 12-24 часов после начала лечения. Как правило, доза терапевтической композиции при непрерывной перфузии может быть эквивалентной дозе, вводимой при однократной или многократной инъекции, скорректированной в течение периода времени, в течение которого происходит перфузия. Также предполагается, что перфузия конечностей может использоваться для введения терапевтических композиций по настоящему изобретению, в частности, при лечении меланом и сарком.

Схемы лечения могут различаться и часто зависят от типа опухоли, локализации опухоли, прогрессирования заболевания, состояния здоровья и возраста пациента. Определенные типы опухолей потребуют более агрессивного лечения, в то же время некоторые пациенты не могут переносить более сложные протоколы. Клиницист лучше всего подходит для принятия таких решений на основе известной эффективности и токсичности (если таковая имеется) терапевтических составов. В определенных вариантах осуществления опухоль, которая подлежит лечению, может, по меньшей мере, изначально, не подвергаться резекции. Лечение терапевтическим средством по настоящему изобретению может повысить резектабельность опухоли за счет усадки на краях или за счет удаления некоторых особенно инвазивных частей. После лечения возможна резекция. Дополнительные процедуры после резекции будут служить для устранения микроскопических остаточных признаков заболевания в месте опухоли.

Лечение может включать в себя различные «унифицированные дозы». Унифицированная доза определяется как содержащая заранее определенное количество

терапевтической композиции. Количество, которое необходимо ввести, а также конкретный путь и состав известны специалистам в области медицины. Унифицированную дозу не нужно вводить в виде однократной инъекции, но она может включать непрерывную инфузию в течение установленного периода времени. Унифицированную дозу по настоящему изобретению можно для удобства описать в терминах бляшкообразующих единиц (pfu) для вирусной конструкции. Унифицированные дозы могут варьировать от 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} до 10^{13} pfu и выше. В качестве дополнения или в качестве альтернативы, в зависимости от типа вируса и достижимого титра, можно доставлять от 1 до 100, от 10 до 50, 100-1000 или до приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 1×10^{13} , 1×10^{14} или 1×10^{15} или выше инфекционных вирусных частиц (vp), включая все значения и диапазоны между ними, к опухоли или участку опухоли.

Другой способ доставки рекомбинантного генома ортопоксвируса, раскрытого в данном документе, в раковые или опухолевые клетки может осуществляться посредством внутриопухолевой инъекции. Однако фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут в качестве альтернативы вводиться парентерально, внутривенно, внутрикожно, внутримышечно, трансдермально или даже внутрибрюшинно, как описано в патенте США № 5543158; патенте США № 5641515 и патенте США № 5399363 (каждый из них особо включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Инъекция конструкций нуклеиновых кислот может осуществляться шприцем или любым другим способом, применяемым для инъекции раствора, при условии, что экспрессионная конструкция может проходить через иглу определенного калибра, необходимую для инъекции. Иллюстративная безыгольная инъекционная система, которую можно использовать для введения рекомбинантных ортопоксвирусов, описанных в данном документе, проиллюстрирована в патенте США № 5846233. Эта система имеет сопло, определяющее ампульную камеру для хранения раствора, и энергетическое устройство для выталкивания раствора из сопла к месту доставки. Другой пример шприцевой системы представляет собой систему, которая позволяет многократно вводить заранее определенные количества раствора точно на любой глубине (патент США № 5846225). Смеси вирусных частиц или нуклеиновых кислот, описанных в данном документе, могут быть приготовлены в воде, подходящей для смешивания с одним или несколькими наполнителями, носителями или разбавителями. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать

консервант для предупреждения роста микроорганизмов. Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий (патент США № 5466468, особо включенный в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Во всех случаях форма может быть стерильной и может быть жидкой до такой степени, что ее можно вводить с помощью шприца. Она может быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от контаминирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и/или растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-активных веществ. Предупреждение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические средства, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекций может быть достигнуто за счет использования в композициях средств, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Для парентерального введения в водном растворе, например, раствор может быть подходящим образом забуферен, если необходимо, и жидкий разбавитель сначала становится изотоническим с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Эти определенные водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутриопухолевого и внутрибрюшинного введения. В этой связи стерильные водные среды, которые можно использовать, будут известны специалистам в данной области техники в свете настоящего изобретения. Например, одну дозу можно растворить в 1 мл изотонического раствора NaCl и либо добавить к 1000 мл жидкости для гиподермоклизиса, либо ввести в предполагаемое место инфузии. Некоторое изменение дозировки обязательно будет происходить в зависимости от состояния пациента, подлежащего лечению. Лицо, ответственное за введение, в любом случае определит подходящую дозу для отдельного субъекта. Более того, для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности,

общей безопасности и чистоты, как того требуют стандарты Управления биологических препаратов FDA.

В контексте данного документа термин «носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, носители, покрытия, разбавители, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие всасывание, буферы, растворы носителей, суспензии, коллоиды и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтических активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая стандартная среда или средство несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. Фраза «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» относится к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают аллергической или подобной нежелательной реакции при введении человеку. Приготовление водной композиции, содержащей белок в качестве активного ингредиента, хорошо известно в данной области техники. Обычно такие композиции готовят в виде инъекций, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий; также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией.

5.5.2. Способы лечения

В данном документе также предложены способы лечения нарушения пролиферации клеток, такого как рак, у пациента (например, пациента-млекопитающего, такого как пациент-человек).

В одном аспекте в данном документе предложен способ лечения нарушения пролиферации клеток, такого как рак, у пациента (например, пациента-млекопитающего, такого как пациент-человек), причем способ включает введение пациенту (например, пациенту-млекопитающему, например, пациенту-человеку) терапевтически эффективное количество вируса, описанного в разделе 5.2.4.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения нарушения пролиферации клеток, такого как рак, у пациента (например, пациента-млекопитающего, такого как пациент-человек), причем способ включает введение пациенту (например, пациенту-млекопитающему, например, пациенту-человеку) терапевтически эффективное количество терапевтической композиции, описанной в разделе 5.5.1.

В конкретном варианте осуществления способа лечения, описанного в данном документе, пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

В определенных вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.

В определенных вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), аденокарциномы, лимфомы, связанной со СПИДом, первичной лимфомы ЦНС, рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточная карциномы, рака желчных протоков, внепеченочного рака, семейства сарком Юинга, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, краниофарингиомы, эпендимомы, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной лимфомы, хордомы, хронических миелопролиферативных новообразований, рака толстой кишки, рака внепеченочных желчных протоков, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака маточной трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), эмбрионально-клеточной опухоли яичка, гестационной трофобластической болезни, глиомы, глиомы ствола головного мозга у детей, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипотарингеального рака, опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, опухоли Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоза клеток Лангерганса, мелкоклеточного рака легкого, кожной Т-клеточной лимфомы, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединной линии, синдромов множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы (NHL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), эпителиального рака

яичников, эмбрионально-клеточного рака яичников, рака яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака парашитовидной железы, рака полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевральной бластомы, первичного рака брюшины, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака горла, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеочника, рака уретры, рака эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и макроглобулинемии Вальденстрема.

В определенных вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, вирус и фармацевтическую композицию не вводят в комбинации с другим средством для лечения нарушения пролиферации клеток (такого как рак).

В других вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, вирус или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения нарушения пролиферации клеток (такого как рак), например, одним или несколькими дополнительными средствами, описанными в разделе 5.5.3.

Рекомбинантный ортопоксвирус и фармацевтическая композиция, раскрытые в данном документе, могут быть введены субъекту, например субъекту-млекопитающему, такому как человек, страдающему нарушением пролиферации клеток, таким как рак, например, для уничтожения раковых клеток непосредственно путем онколиза и/или для повышения эффективности адаптивного иммунного ответа против целевых раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления нарушение пролиферации клеток представляет собой рак, такой как лейкоз, лимфома, рак печени, рак костей, рак легкого, рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак матки, рак головы и шеи, рак желчного пузыря, рак гортани, рак губы и полости рта, рак глаза, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак яичек и рак горла. В определенных случаях нарушение пролиферации клеток может представлять собой рак, выбранный из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), аденокарциномы, лимфомы, связанной со СПИДом, первичной лимфомы ЦНС, рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-

клеточная карциномы, рака желчных протоков, внепеченочного рака, семейства сарком Юинга, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, краниофарингиомы, эпендимомы, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной лимфомы, хордомы, хронических миелопролиферативных новообразований, рака толстой кишки, рака внепеченочных желчных протоков, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака маточной трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), эмбрионально-клеточной опухоли яичка, гестационной трофобластической болезни, глиомы, глиомы ствола головного мозга у детей, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, опухоли Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоза клеток Лангерганса, мелкоклеточного рака легкого, кожной Т-клеточной лимфомы, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединной линии, синдромов множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы (NHL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), эпителиального рака яичников, эмбрионально-клеточного рака яичников, рака яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака парашитовидной железы, рака полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевроролечной бластомы, первичного рака брюшины, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака горла, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры, рака эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и макроглобулинемии Вальденстрема.

Врач, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить эффективное количество рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса для введения субъекту, например субъекту-млекопитающему (например, человеку),

нуждающемся в этом. Например, врач может начать прописывать дозы рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса при уровнях ниже, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока необходимый эффект не будет достигнут. В качестве альтернативы врач может начать схему лечения с введения дозы рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса и затем вводить постепенно более низкие дозы до достижения терапевтического эффекта (например, уменьшения объема одной или нескольких опухолей). Как правило, подходящая суточная доза рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по настоящему изобретению будет представлять собой количество рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, которое является самой низкой дозой, эффективной для достижения терапевтического эффекта. Суточная доза терапевтической композиции рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по настоящему изобретению может вводиться в виде однократной дозы или в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более доз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, недели, месяца или года, необязательно, в стандартных лекарственных формах. Хотя рекомбинантный вектора на основе ортопоксвируса по настоящему изобретению можно вводить отдельно, его также можно вводить в виде фармацевтического состава в комбинации с наполнителями, носителями и необязательно дополнительными терапевтическими средствами.

Рекомбинантные вектора на основе ортопоксвируса по настоящему изобретению можно контролировать в отношении их способности ослаблять прогрессирование заболевания пролиферации клеток, такого как рак, любым из множества способов, известных в данной области техники. Например, врач может контролировать реакцию субъекта, например субъекта-млекопитающего (например, человека), на лечение рекомбинантным вектором на основе ортопоксвируса по настоящему изобретению, анализируя объем одной или нескольких опухолей у пациента. В качестве альтернативы врач может контролировать восприимчивость субъекта (например, человека) к лечению рекомбинантным вектором на основе ортопоксвируса по настоящему изобретению путем анализа популяции Трег клеток в лимфе определенного субъекта. Например, врач может взять образец у субъекта, например, у млекопитающего (например, у человека), и определить количество или плотность раковых клеток, используя установленные процедуры, такие как сортировка активированных флуоресценцией клеток. Обнаружение того, что количество раковых клеток в образце уменьшилось (например, на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше) относительно количества раковых клеток в полученном образце от

субъекта до введения рекомбинантного ортопоксвируса может указывать на то, что введение ортопоксвируса приводит к эффективному лечению рака.

5.5.3. Комбинированная терапия

Рекомбинантные векторы на основе ортопоксвируса можно вводить с одним или несколькими дополнительными средствами, такими как ингибитор иммунных контрольных точек. Например, рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса можно вводить одновременно с ингибитором иммунной контрольной точки, в смеси с ним или отдельно от него. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, лиганд OX40, лиганд ICOS, антитело к CD47 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к CD40/CD40L или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к Lag3 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к Tim-3 или его антигенсвязывающий фрагмент. В качестве дополнения или в качестве альтернативы вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с интерлейкином (IL), в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса можно вводить одновременно с интерлейкином, в смеси с ним или отдельно от него. Иллюстративные интерлейкины для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В качестве дополнения или в качестве альтернативы вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с интерфероном, в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса можно вводить одновременно с интерфероном, в смеси с ним или отдельно от него. Иллюстративные интерфероны для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма. В качестве дополнения или в качестве альтернативы вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с белком-представителем суперсемейства TNF, в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса можно вводить одновременно с белком-представителем суперсемейства TNF, в смеси с ним или отдельно от него. Иллюстративные белки-представители суперсемейства TNF для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению

включают, но не ограничиваясь ими, TRAIL, лиганд Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганд 4-1BB. В качестве дополнения или в качестве альтернативы вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с цитокином, в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса можно вводить одновременно с цитокином, в смеси с ним или отдельно от него. Иллюстративные цитокины для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, GM-CSF, лиганд Flt3, лиганд CD40, антитело к TGF-бета, антитело к VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазу).

В качестве дополнения или в качестве альтернативы ингибиторы иммунных контрольных точек могут экспрессироваться в самом ортопоксвирусе. Например, рекомбинантный вектора на основе ортопоксвируса может включать трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, лиганд OX40, лиганд ICOS, антитело к CD47 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к CD40/CD40L или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к Lag3 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к Tim-3 или его антигенсвязывающий фрагмент. В качестве дополнения или в качестве альтернативы интерлейкины могут экспрессироваться в самом ортопоксвирусе. Например, рекомбинантный вектора на основе ортопоксвируса может включать трансген, кодирующий интерлейкин. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В качестве дополнения или в качестве альтернативы интерфероны могут экспрессироваться в самом ортопоксвирусе. Например, рекомбинантный вектора на основе ортопоксвируса может включать трансген, кодирующий интерферон. Иллюстративные интерфероны для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма. В качестве дополнения или в качестве альтернативы белки-представители семейства TNF могут экспрессироваться в самом ортопоксвирусе. Например, рекомбинантный вектора на основе ортопоксвируса может включать трансген, кодирующий белок-представитель семейства TNF. Иллюстративные белки-представители суперсемейства TNF для экспрессии ортопоксвирусом композиций и

способов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, TRAIL, лиганд Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганд 4-1BB. В качестве дополнения или в качестве альтернативы цитокины могут экспрессироваться в самом ортопоксвирусе. Например, рекомбинантный вектора на основе ортопоксвируса может включать трансген, кодирующий цитокин. Иллюстративные цитокины для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, GM-CSF, FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (Flt3), лиганд CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и c-KIT.

В качестве дополнения или в качестве альтернативы опухолеассоциированные антигены могут экспрессироваться в самом ортопоксвирусе. Например, рекомбинантный вектора на основе ортопоксвируса может включать трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген. Иллюстративные опухолеассоциированные антигены для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAP α , FR α , CA-9, PDGFR α , PDGFR β , FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR, NTRK, MAGE-A3, NY-ESO-1, один или несколько белков папилломавируса человека (HPV), белки E6 и E7 HPV16, белки E6 и E7 HPV18, белок Brachyury или простатическую кислую фосфатазу, или один или несколько их фрагментов. Дополнительные примеры опухолеассоциированных антигенов для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают, но не ограничиваясь ими, приведенные в Табл. 3-30.

В определенных вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, способ дополнительно включает введение пациенту (например, пациенту-млекопитающему, такому как пациент-человек) ингибитора иммунных контрольных точек. В конкретных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента. В конкретном варианте осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунных

контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ипилимумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой тремелиумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ниволумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой пембролизумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой цемиплимаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой атезолизумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой авелумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой дурвалумаб.

В определенных вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, способ дополнительно включает введение пациенту (например, пациенту-млекопитающему, такому как пациент-человек) интерлейкина. В конкретных вариантах осуществления интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В конкретных вариантах осуществления интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12. В конкретных вариантах осуществления интерлейкин является мембраносвязанным.

В определенных вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, способ дополнительно включает введение пациенту (например, пациенту-млекопитающему, такому как пациент-человек) интерферона. В конкретных вариантах осуществления интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В определенных вариантах осуществления способа лечения, описанного в данном документе, способ дополнительно включает введение пациенту (например, пациенту-млекопитающему, такому как пациент-человек) цитокина. В конкретных вариантах осуществления цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF. В конкретном варианте осуществления белок-представитель суперсемейства TNF выбран из

группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB. В конкретных вариантах осуществления цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и cKit. В конкретном варианте осуществления цитокин представляет собой лиганд Flt3.

5.6. Наборы

Также в данном документе предложены наборы, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением.

В одном аспекте в данном документе предложен набор, содержащий нуклеиновую кислоту, описанную в разделе 5.2.3, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать нуклеиновую кислоту в клетке-хозяине.

В другом аспекте в данном документе предложен набор, содержащий вирус, описанный в разделе 5.2.4, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать вирус в клетке-хозяине.

В другом аспекте в данном документе предложен набор, содержащий вирус, описанный в разделе 5.2.4, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество вируса пациенту (например, пациенту-млекопитающему, такому как пациент-человек), имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение рака. В определенных вариантах осуществления пациентом-млекопитающим является пациент-человек. Рак, подлежащий лечению, может представлять собой рак, описанный в разделе 5.5.

В предпочтительных вариантах осуществления нуклеиновая кислота или вирус хранится в одном или нескольких контейнерах, подходящих для хранения нуклеиновой кислоты или вируса. В определенных вариантах осуществления наборы, предложенные в данном документе, дополнительно содержат контроли, подходящие для их предполагаемого применения.

5.7. Иллюстративные варианты осуществления

5.7.1. Набор 1

1. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию по меньшей мере 2 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

2. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 1, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
3. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 2, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
4. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 3, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
5. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 4, где указанная делеция содержит по меньшей мере 6 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
6. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 5, где указанная делеция содержит по меньшей мере 7 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
7. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 6, где указанная делеция содержит по меньшей мере 8 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
8. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 7, где указанная делеция содержит по меньшей мере 9 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
9. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 8, где указанная делеция содержит по меньшей мере 10 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
10. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 9, где указанная делеция содержит по меньшей мере 11 генов, каждый из которых независимо выбран из группы,

состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

11. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 10, где указанная делеция содержит по меньшей мере 12 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

12. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 11, где указанная делеция содержит по меньшей мере 13 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

13. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 12, где указанная делеция содержит по меньшей мере 14 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

14. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 13, где указанная делеция содержит по меньшей мере 15 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

15. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 14, где указанная делеция содержит по меньшей мере 16 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

16. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 15, где указанная делеция содержит по меньшей мере 17 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

17. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 16, где указанная делеция содержит по меньшей мере 18 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

18. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 17, где указанная делеция содержит по меньшей мере 19 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

19. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 18, где указанная делеция содержит по меньшей мере 20 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
20. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 19, где указанная делеция содержит по меньшей мере 21 ген, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
21. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 20, где указанная делеция содержит каждый из указанных генов F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.
22. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
23. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-22, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
24. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 23, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
25. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 24, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
26. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 25, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
27. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 26, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
28. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 27, где указанная делеция содержит каждый из указанных генов B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
29. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.

30. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-29, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
31. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 30, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
32. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 31, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
33. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 32, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
34. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 33, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
35. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 34, где указанная делеция содержит по меньшей мере 6 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
36. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 35, где указанная делеция содержит по меньшей мере 7 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
37. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 36, где указанная делеция содержит по меньшей мере 8 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
38. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 37, где указанная делеция содержит по меньшей мере 9 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
39. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 38, где указанная делеция содержит по меньшей мере 10 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
40. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 39, где указанная делеция содержит каждый из указанных генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.

41. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.
42. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-41, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.
43. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 41 или 42, где указанный ген, который кодирует ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.
44. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.
45. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-44, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.
46. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 44 или 45, где указанный ген, который кодирует ингибитор каспазы BCL-2, представляет собой N1L.
47. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует dUTPазу.
48. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-47, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует dUTPазу.
49. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46 или 47, где указанный ген, кодирующий dUTPазу, представляет собой F2L.
50. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует IFN-альфа/бета-рецептор-подобный секретируемый гликопротеин.
51. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-50, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует IFN-альфа/бета-рецептор-подобный секретируемый гликопротеин.
52. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 50 или 51, где указанный ген, который кодирует IFN-альфа/бета-рецептор-подобный секретируемый гликопротеин, представляет собой B19R.

53. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.
54. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-53, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.
55. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 53 или 54, где указанный ген, который кодирует ингибитор кодирует ингибитор IL-1-бета, представляет собой B16R.
56. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует фосфолипазу-D.
57. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-56, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует фосфолипазу-D.
58. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 56 или 57, где указанный ген, который кодирует фосфолипазу-D, представляет собой K4L.
59. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.
60. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-59, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.
61. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 59 или 60, где указанный ген, который кодирует ингибитор PKR, представляет собой K3L.
62. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор сериновой протеазы.
63. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-62, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор сериновой протеазы.
64. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 62 или 63, где указанный ген, который кодирует ингибитор сериновой протеазы, представляет собой K2L.
65. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала с участием TLR.

66. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-65, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала с участием TLR.
67. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 65 или 66, где указанный ген, который кодирует ингибитор передачи сигнала с участием TLR, представляет собой N2L.
68. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок.
69. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-68, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок.
70. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 69, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых кодирует kelch-подобный белок.
71. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 68-70, где указанные гены, которые кодируют kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.
72. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.
73. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-72, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.
74. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 73, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых кодирует моноглицеридлипазу.
75. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 72-74, где указанные гены, которые кодируют моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.
76. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор NF-κB.
77. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-76, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор NF-κB.

78. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 77, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых кодирует ингибитор NF-κB.
79. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 78, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых кодирует ингибитор NF-κB.
80. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 76-79, где указанные гены, которые кодируют ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.
81. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок с анкириновым повтором.
82. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-81, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок с анкириновым повтором.
83. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 82, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором.
84. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором.
85. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-84, где указанные гены, которые кодируют белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.
86. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B15R, B17R и B14R.
87. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-86, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B15R, B17R и B14R.
88. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 87, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B15R, B17R и B14R.
89. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 88, где указанная делеция содержит каждый из указанных генов B15R, B17R и B14R.

90. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-89, где указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
91. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 90, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
92. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 91, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
93. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 92, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 гена, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
94. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 93, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
95. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 94, где указанная делеция содержит по меньшей мере 6 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
96. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 95, где указанная делеция содержит по меньшей мере 7 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
97. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где указанная делеция содержит по меньшей мере 8 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
98. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 97, где указанная делеция содержит каждый из указанных генов B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

99.

100.

102. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 101, где указанный вирус осповакцины представляют собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированного вируса осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

103. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 101, где указанный вирус осповакцины представляют собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

104. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 101, где указанный вирус осповакцины представляет собой штамм Copenhagen вируса осповакцины.

105. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-104, где каждая из указанных делеций представляет собой делецию из всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген.

106. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-104, где каждая из указанных делеций представляет собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, и где указанной делеции достаточно, чтобы сделать указанный ген нефункциональным при введении в клетку-хозяина.

107. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-106, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген.

108. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, представленный в любой из Табл. 3-30.

109. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAP α , FR α , CA-9, PDGFR α , PDGFR β , FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

110. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

111. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов.

112. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой один или несколько белков папилломавируса человека (HPV) или их фрагменты.

113. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой представляет собой (i) белки E6 и E7 или их фрагменты HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты HPV18.

114. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой белок Brachyury или один или несколько его фрагментов.

115. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

116. Способ получения нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 107-115, при этом указанный способ включает:

- a. введение сайта вставки транспозона в нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-106;
- b. приведение нуклеиновой кислоты, образованной на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий указанный опухолеассоциированный антиген, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанную нуклеиновую кислоту; и
- c. извлечение нуклеиновой кислоты, образованной в (b).

117. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек.

118. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 117, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его

антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.

119. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 117, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

120. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 117, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.

121. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 117, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

122. Способ получения нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 117-121, при этом указанный способ включает:

- a. введение сайта вставки транспозона в нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-116;
- b. приведение нуклеиновой кислоты, образованной на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанную нуклеиновую кислоту; и
- c. извлечение нуклеиновой кислоты, образованной в (b).

123. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115 и 117-121, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий интерлейкин (IL).

124. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 123, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из

IL-1-альфа, IL-1-бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

125. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 123, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.

126. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 125, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

127. Способ получения нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 123-126, при этом указанный способ включает:

- a. введение сайта вставки транспозона в нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115 и 117-121;
- b. приведение нуклеиновой кислоты, образованной на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий интерлейкин, за счет чего осуществляется введение указанного ген в указанную нуклеиновую кислоту; и
- c. извлечение нуклеиновой кислоты, образованной в (b).

128. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121 и 123-126, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий интерлейкин (IFN).

129. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 128, где указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

130. Способ получения нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 128 или 129, при этом указанный способ включает:

- a. введение сайта вставки транспозона в нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121 и 123-126;
- b. приведение нуклеиновой кислоты, образованной на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий интерферон, за счет чего осуществляется введение указанного ген в указанную нуклеиновую кислоту; и
- c. извлечение нуклеиновой кислоты, образованной в (b).

131. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128 и 129, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF.

132. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 131, где указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

133. Способ получения нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 131 или 132, при этом указанный способ включает:

- a. введение сайта вставки транспозона в нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128 и 129;
- b. приведение нуклеиновой кислоты, образованной на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий белок-

представитель суперсемейства TNF, за счет чего осуществляется введение указанного ген в указанную нуклеиновую кислоту; и

с. извлечение нуклеиновой кислоты, образованной в (b).

134. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131 и 132, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий цитокин.

135. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 134, где указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, антитела к TGF-бета, антитела к VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

136. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 134, где указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.

137. Способ получения нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 135 или 136, при этом указанный способ включает:

- а. введение сайта вставки транспозона в нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131 и 132;
- б. приведение нуклеиновой кислоты, образованной на стадии (а), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий цитокин, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанную нуклеиновую кислоту; и
- с. извлечение нуклеиновой кислоты, образованной в (b).

138. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, и 134-136, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий микроРНК (miRNA).

139. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 138, где указанная miRNA представляет собой miR-6.

140. Способ получения нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 138 или 139, при этом указанный способ включает:

- а. введение сайта вставки транспозона в нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132 и 134-136;
- б. приведение нуклеиновой кислоты, образованной на стадии (а), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий miRNA, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанную нуклеиновую кислоту; и
- с. извлечение нуклеиновой кислоты, образованной в (b).

141. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, содержащий делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

142. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 141, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

143. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 142, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

144. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 143, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

145. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 144, где указанная делеция содержит по меньшей мере 6 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

146. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 145, где указанная делеция содержит по меньшей мере 7 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

147. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 146, где указанная делеция содержит по меньшей мере 8 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

148. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 147, где указанная делеция содержит по меньшей мере 9 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

149. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 148, где указанная делеция содержит по меньшей мере 10 генов, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

150. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 149, где указанная делеция содержит по меньшей мере 11 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

151. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 150, где указанная делеция содержит по меньшей мере 12 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

152. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 151, где указанная делеция содержит по меньшей мере 13 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

153. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 152, где указанная делеция содержит по меньшей мере 14 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

154. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 153, где указанная делеция содержит по меньшей мере 15 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

155. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 154, где указанная делеция содержит по меньшей мере 16 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

156. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 155, где указанная делеция содержит по меньшей мере 17 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

157. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 156, где указанная делеция содержит по меньшей мере 18 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

158. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 157, где указанная делеция содержит по меньшей мере 19 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

159. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 158, где указанная делеция содержит по меньшей мере 20 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

160. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 159, где указанная делеция содержит по меньшей мере 21 ген, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

161. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 160, где указанная делеция содержит каждый из указанных генов F1L, N1L, B14R, M2L, K1L, K7R, C2L, N2L, M1L, K2L, K3L, F3L, B16R, B19R, K4L, K5L, K6L, F2L, B15R, B17L, B18R и B20R.

162. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, содержащий делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

163. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-162, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

164. Вектор по варианту осуществления 163, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

165. Вектор по варианту осуществления 164, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

166. Вектор по варианту осуществления 165, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

167. Вектор по варианту осуществления 166, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

168. Вектор по варианту осуществления 167, где указанная делеция содержит каждый из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
169. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, содержащий делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
170. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-169, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
171. Вектор по варианту осуществления 170, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
172. Вектор по варианту осуществления 171, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
173. Вектор по варианту осуществления 172, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
174. Вектор по варианту осуществления 173, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
175. Вектор по варианту осуществления 174, где указанная делеция содержит по меньшей мере 6 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
176. Вектор по варианту осуществления 175, где указанная делеция содержит по меньшей мере 7 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
177. Вектор по варианту осуществления 176, где указанная делеция содержит по меньшей мере 8 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
178. Вектор по варианту осуществления 177, где указанная делеция содержит по меньшей мере 9 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.

179. Вектор по варианту осуществления 178, где указанная делеция содержит по меньшей мере 10 генов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
180. Вектор по варианту осуществления 179, где указанная делеция содержит каждый из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L.
181. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, содержащий делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.
182. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-181, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.
183. Вектор по варианту осуществления 181 или 182, где указанный ген, который кодирует ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.
184. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.
185. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-184, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.
186. Вектор по варианту осуществления 184 или 185, где указанный ген, который кодирует ингибитор BCL-2 представляет собой N1L.
187. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует dUTРазу.
188. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-187, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует dUTРазу.
189. Вектор по варианту осуществления 187 или 188, где указанный ген, кодирующий dUTРазу, представляет собой F2L.
190. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует IFN-альфа/бета-рецептор-подобный секретируемый гликопротеин.
191. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-190, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует IFN-альфа/бета-рецептор-подобный секретируемый гликопротеин.

192. Вектор по варианту осуществления 190 или 191, где указанный ген, который кодирует IFN-альфа/бета-рецептор-подобный секретируемый гликопротеин, представляет собой B19R.
193. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.
194. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-193, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.
195. Вектор по варианту осуществления 193 или 194, где указанный ген, который кодирует ингибитор кодирует ингибитор IL-1-бета, представляет собой B16R.
196. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует фосфолипазу-D.
197. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-196, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует фосфолипазу-D.
198. Вектор по варианту осуществления 196 или 197, где указанный ген, который кодирует фосфолипазу-D, представляет собой K4L.
199. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.
200. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-199, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.
201. Вектор по варианту осуществления 199 или 200, где указанный ген, который кодирует ингибитор PKR, представляет собой K3L.
202. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор сериновой протеазы.
203. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-202, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор сериновой протеазы.
204. Вектор по варианту осуществления 202 или 203, где указанный ген, который кодирует ингибитор сериновой протеазы, представляет собой K2L.
205. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала с участием TLR.

206. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-205, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала с участием TLR.
207. Вектор по варианту осуществления 205 или 206, где указанный ген, который кодирует ингибитор передачи сигнала с участием TLR, представляет собой N2L.
208. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок.
209. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-208, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок.
210. Вектор по варианту осуществления 209, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых кодирует kelch-подобный белок.
211. Вектор по любому из вариантов осуществления 208-210, где указанные гены, которые кодируют kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.
212. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.
213. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-212, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.
214. Вектор по варианту осуществления 213, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых кодирует моноглицеридлипазу.
215. Вектор по любому из вариантов осуществления 212-214, где указанные гены, которые кодируют моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.
216. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор NF-κB.
217. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-216, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует ингибитор NF-κB.
218. Вектор по варианту осуществления 217, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых кодирует ингибитор NF-κB.
219. Вектор по варианту осуществления 218, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых кодирует ингибитор NF-κB.

220. Вектор по любому из вариантов осуществления 216-219, где указанные гены, которые кодируют ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.
221. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок с анкириновым повтором.
222. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-221, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок с анкириновым повтором.
223. Вектор по варианту осуществления 222, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором.
224. Вектор по варианту осуществления 223, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 гена, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором.
225. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 221-224, где указанные гены, которые кодируют белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.
226. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B15R, B17R и B14R.
227. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 1-226, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B15R, B17R и B14R.
228. Вектор по варианту осуществления 227, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 гена, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из B15R, B17R и B14R.
229. Вектор по варианту осуществления 228, где указанная делеция содержит каждый из указанных генов B15R, B17R и B14R.
230. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-229, где указанный вектор содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.
231. Вектор по варианту осуществления 230, где указанная делеция содержит по меньшей мере 2 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

232. Вектор по варианту осуществления 231, где указанная делеция содержит по меньшей мере 3 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

233. Вектор по варианту осуществления 232, где указанная делеция содержит по меньшей мере 4 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

234. Вектор по варианту осуществления 233, где указанная делеция содержит по меньшей мере 5 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

235. Вектор по варианту осуществления 234, где указанная делеция содержит по меньшей мере 6 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

236. Вектор по варианту осуществления 235, где указанная делеция содержит по меньшей мере 7 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

237. Вектор по варианту осуществления 236, где указанная делеция содержит по меньшей мере 8 генов, каждый из которых независимо выбран из указанной группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

238. Вектор по варианту осуществления 237, где указанная делеция содержит каждый из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

239.

242. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 241, где указанный вирус осповакцины представляют собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированного вируса осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

243. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 241, где указанный вирус осповакцины представляют собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

244. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 241, где указанный вирус осповакцины представляет собой штамм Copenhagen вируса осповакцины.

245. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-244, где указанные делеции представляет собой делецию из всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген.

246. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-244, где каждая из указанных делеций представляет собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, и где указанной делеции достаточно, чтобы сделать указанный ген нефункциональным при введении в клетку-хозяина.

247. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-246, где указанный вектор дополнительно содержит трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген.

248. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-247, где указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса дополнительно содержит трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген.

249. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, представленный в любой из Табл. 3-30.

250. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD274, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAP α , FR α , CA-9, PDGFR α , PDGFR β , FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

251. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

252. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов.

253. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой один или несколько белков папилломавируса человека (HPV) или их фрагменты.

254. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой (i) белки E6 и E7 или их фрагменты HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты HPV18.

255. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой белок Bcrachyury или один или несколько его фрагментов.

256. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 248, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой простатическую кислоту фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

257. Способ получения рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 248-256, при этом указанный способ включает:

- d. введение сайта вставки транспозона в рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-247;
- e. приведение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий указанный опухолеассоциированный антиген, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса; и
- f. извлечение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного в (b).

258. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, где указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса дополнительно содержит трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек.

259. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 258, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.

260. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 258, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

261. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 258, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.

262. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 258, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

263. Способ получения рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 258-262, при этом указанный способ включает:

- d. введение сайта вставки транспозона в рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-257;
- e. приведение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий указанный ингибитор иммунных контрольных точек, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса; и
- f. извлечение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного в (b).

264. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256 и 258-262, где указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса дополнительно содержит трансген, кодирующий интерлейкин (IL).

265. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 264, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1-альфа, IL-1-бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

266. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 264, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.

267. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 266, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

268. Способ получения рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 264-267, при этом указанный способ включает:

- d. введение сайта вставки транспозона в рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256 и 258-262;
- e. приведение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом,

содержащим ген, кодирующий указанный интерлейкин, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса; и

- f. извлечение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного в (b).

269. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262 и 264-267, где указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса дополнительно содержит трансген, кодирующий интерферон (IFN).

270. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 269, где указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

271. Способ получения рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 269 или 270, при этом указанный способ включает:

- d. введение сайта вставки транспозона в рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262 и 264-267;
- e. приведение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий указанный интерферон, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса; и
- f. извлечение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного в (b).

272. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269 и 270, где указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса дополнительно содержит трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF.

273. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 272, где указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

274. Способ получения рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 272 или 273, при этом указанный способ включает:

- d. введение сайта вставки транспозона в рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269 и 270;
- e. приведение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий указанный белок-представитель семейства TNF, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса; и
- f. извлечение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного в (b).

275. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272 и 273, где указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса дополнительно содержит трансген, кодирующий цитокин.

276. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 275, где указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, антитела к TGF-бета, антитела к VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

277. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 275, где указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.

278. Способ получения рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 276 или 277, при этом указанный способ включает:

- d. введение сайта вставки транспозона в рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272 и 273;
- e. приведение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий указанный цитокин, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса; и
- f. извлечение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного в (b).

279. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273 и 275-277, где указанный

рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса дополнительно содержит трансген, кодирующий микроРНК (miRNA).

280. Рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 279, где указанная miRNA представляет собой miR-6.

281. Способ получения рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 279 или 280, при этом указанный способ включает:

- d. введение сайта вставки транспозона в рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273 и 275-277;
- e. приведение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного на стадии (a), в контакт с транспозируемым элементом, содержащим ген, кодирующий указанный miRNA, за счет чего осуществляется введение указанного гена в указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса; и
- f. извлечение рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса, образованного в (b).

282. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138 и 139, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279 и 280, где указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса содержит ген тимидинкиназы (ТК).

283. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139 и 282, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280 и 282, где указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса содержит ген рибонуклеотидредуктазы.

284. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139, 282 и 283, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280, 282 и 283, где при приведении популяции клеток млекопитающих в контакт с указанной нуклеиновой кислотой или указанным рекомбинантным вектором на основе ортопоксвируса, клетки демонстрируют повышенное образование синцития по сравнению с популяцией клеток млекопитающих

того же типа, приводимых в контакт с формой вектора на основе ортопоксвируса, которая не содержит указанных делеций.

285. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139 и 282-284, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280 и 282-284, где при приведении популяции клеток млекопитающих в контакт с указанной нуклеиновой кислотой или указанным рекомбинантным вектором на основе ортопоксвируса, клетки демонстрируют повышенное распространение вектора на основе ортопоксвируса по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, приводимых в контакт с формой вектора на основе ортопоксвируса, которая не содержит указанных делеций.

286. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139 и 282-285, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280 и 282-285, где указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный вектор оказывает повышенный цитотоксический эффект на популяцию клеток млекопитающих по сравнению с эффектом формы вектора на основе ортопоксвируса, которая не содержит указанных делеций.

287. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 284-286, где указанные клетки млекопитающих представляют собой клетки человека.

288. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по варианту осуществления 287, где указанные клетки человека представляют собой раковые клетки.

289. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 284-286, где указанные клетки млекопитающих происходят из линии клеток, выбранной из группы, состоящей из U2OS, 293, 293T, Vero, HeLa, A549, BHK, BSC40, CHO, OVCAR-8, 786-0, NCI-H23, U251, SF-295, T-47D, SKMEL2, BT-549, SK-MEL-28, MDA-MB-231, SK-OV-3, MCF7, M14, SF-268, CAKI-1, HPAV, OVCAR-4, HCT15, K-562 и HCT-116.

290. Пакующая клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139 и 282-289, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280 и 282-289.

291. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества нуклеиновой кислоты по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139 и 282-289, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280 и 282-289.

292. Способ по варианту осуществления 291, где указанным пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

293. Способ по варианту осуществления 291 или 292, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.

294. Способ по варианту осуществления 291 или 292, где указанный рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), аденокарциномы, лимфомы, связанной со СПИДом, первичной лимфомы ЦНС, рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточная карциномы, рака желчных протоков, внепеченочного рака, семейства сарком Юинга, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, краниофарингиомы, эпендимомы, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной лимфомы, хордомы, хронических миелопролиферативных новообразований, рака толстой кишки, рака внепеченочных желчных протоков, протоковой карциномы in situ (DCIS), рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака маточной трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), эмбрионально-клеточной опухоли яичка, гестационной трофобластической болезни, глиомы, глиомы ствола головного мозга у детей, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипоглоточного рака, опухолей островковых

клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, опухоли Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоза клеток Лангерганса, мелкоклеточного рака легкого, кожной Т-клеточной лимфомы, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединной линии, синдромов множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы (NHL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), эпителиального рака яичников, эмбрионально-клеточного рака яичников, рака яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака парашитовидной железы, рака полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевральной бластомы, первичного рака брюшины, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака горла, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеочника, рака уретры, рака эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и макроглобулинемии Вальденстрема.

295. Способ по любому из вариантов осуществления 291-294, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту ингибитора иммунных контрольных точек.

296. Способ по варианту осуществления 295, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.

297. Способ по варианту осуществления 295, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

298. Способ по варианту осуществления 295, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.

299. Способ по варианту осуществления 295, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.
300. Способ по любому из вариантов осуществления 291-299, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерлейкина.
301. Способ по варианту осуществления 300, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.
302. Способ по варианту осуществления 300, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.
303. Способ по варианту осуществления 301 или 302, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным.
304. Способ по любому из вариантов осуществления 291-303, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерферона.
305. Способ по варианту осуществления 304, где указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.
306. Способ по любому из вариантов осуществления 291-305, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту белка-представителя семейства TNF.
307. Способ по варианту осуществления 306, где указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.
308. Способ по любому из вариантов осуществления 291-307, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту цитокина.
309. Способ по варианту осуществления 308, где указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, антитела к TGF-бета, антитела к VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).
310. Способ по варианту осуществления 308, где указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.
311. Способ по любому из вариантов осуществления 291-310, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту miRNA.
312. Способ по варианту осуществления 311, где указанная miRNA представляет собой mir-6.

313. Набор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139 и 282-289, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280 и 282-289, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя указанного набора о том, как экспрессировать указанную нуклеиновую кислоту или указанный вирус в клетке-хозяине.

314. Набор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-115, 117-121, 123-126, 128, 129, 131, 132, 134-136, 138, 139 и 282-289, или рекомбинантный вектор на основе ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 141-256, 258-262, 264-267, 269, 270, 272, 273, 275-277, 279, 280 и 282-289, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество указанной нуклеиновой кислоты или рекомбинантного вектора на основе ортопоксвируса пациенту-млекопитающему, имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение указанного рака.

315. Набор по варианту осуществления 314, где указанным пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

316. Ортопоксвирус по любому из предыдущих вариантов осуществления, где ген B8R делетирован.

317. Ортопоксвирус по варианту осуществления 316, где по меньшей мере один трансген вставлен в локус делетированного гена B8R.

318. Ортопоксвирус по варианту осуществления 317, где по меньшей мере два трансгена вставлены в локус делетированного гена B8R.

319. Ортопоксвирус по варианту осуществления 318, где по меньшей мере три трансгена вставлены в локус делетированного гена B8R.

320. Ортопоксвирус по любому из вариантов осуществления 316-319, где по меньшей мере один дополнительный трансген вставлен в локус, который не является локусом гена B8R.

321. Ортопоксвирус по варианту осуществления 320, где локус представляет собой границу делеции 5p.

322. Ортопоксвирус по варианту осуществления 321, где локус представляет собой границу делеции 3p.

323. Ортопоксвирус по вариантам осуществления 316-322, где вставлен по меньшей мере один из следующих трансгенов: IL-12TM, FLT3-L или антитело к CLTA-4.

324. Ортопоксвирус по варианту осуществления 323, где гены IL-12-TM и FLT3-L вставлены в локус делетированного гена B8R.

325. Ортопоксвирус по любому из вариантов осуществления 323-324, где антитело к CLTA-4 вставлено в пределах делеции 5p.

326. Ортопоксвирус по любому из вариантов осуществления 323-325, где вирус содержит последовательность SEQ ID NO: 210.

326. Ортопоксвирус по любому из вариантов осуществления 323-325, где антитело к CLTA представляет собой SEQ ID NO: 211.

327. Ортопоксвирус по любому из вариантов осуществления 323-326, где IL-12-TM представляет собой SEQ ID NO: 212.

328. Ортопоксвирус по любому из вариантов осуществления 323-327, где FLT3-L представляет собой SEQ ID NO: 213.

329. Ортопоксвирус, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, где последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой производное SEQ ID NO: 210,

где указанное производное содержит делецию гена B8R SEQ ID NO: 210,

где трансген IL-12-TM и FLT3-L вставлен в локус указанного делетированного гена B8R,

где гены, кодирующие тяжелую и легкую цепи антитела к CLTA-4, встроены в пределах делеции 5p, присутствующей в SEQ ID NO: 210;

где IL-12-TM представляет собой SEQ ID NO: 212;

где FLT3-L представляет собой SEQ ID NO: 213; и

где антитело к CLTA4 кодируется SEQ ID NO: 211.

5.7.2. Набор 2

1. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, выбранных из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

2. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 1, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

3. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 2, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
4. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 3, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
5. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 4, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
6. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 5, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 7 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
7. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 6, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 8 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
8. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 7, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 9 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
9. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 8, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 10 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

10. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 9, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 11 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

11. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 10, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 12 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

12. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 11, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 13 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

13. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 12, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 14 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

14. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 13, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 15 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

15. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 14, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 16 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

16. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 15, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 17 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

17. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 16, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 18 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

18. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 17, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 19 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

19. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 18, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 20 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

20. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 19, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 21 гена, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

21. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 20, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 22 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

22. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 21, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

23. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

24. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 23, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый

из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

25. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 24, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

26. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 25, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

27. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 26, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

28. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 27, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

29. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 28, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

30. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

31. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 30, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

32. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 31, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

33. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 32, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый

из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

34. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 33, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

35. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 34, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

36. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 35, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 7 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

37. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 36, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 8 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

38. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 37, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 9 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

39. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 38, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 10 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

40. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 39, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 11 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

41. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 40, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 12 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

42. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 41, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 13 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
43. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 42, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 14 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
44. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 43, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 15 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
45. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 44, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
46. Нуклеиновая кислота, содержащая рекомбинантный геном ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 1-45, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок, участвующий во взаимодействии с хозяином.
47. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок влияет на кальций-независимую адгезию к внеклеточному матриксу.
48. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор NF-κB.
49. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 48, где указанный белок кодируется геном, выбранным из группы, состоящей из генов C2L, N1L, M2L, K1L и K7R.
50. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор апоптоза.
51. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 47, где указанный ингибитор апоптоза представляет собой ингибитор каспазы-9.
52. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 51, где указанный ингибитор каспазы-9 кодируется геном F1L.
53. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 50, где указанный ингибитор апоптоза представляет собой BCL-2-подобный белок.
54. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 53, где указанный BCL-2-подобный белок кодируется N1L.

55. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор фактора регуляции интерферона 3 (IRF3).
56. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 55, где указанный ингибитор IRF3 кодируется N2L или K7R.
57. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор сериновой протеазы.
58. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок предупреждает слияние клеток.
59. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 58, где указанный белок кодируется K2L.
60. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой активированный РНК ингибитор протеинкиназы (PKR).
61. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 60, где указанный белок кодируется K1L или K3L.
62. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой фактор вирулентности.
63. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 63, где указанный белок кодируется F3L.
64. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор IL-1-бета.
65. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 64, где указанный белок кодируется B16R.
66. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой секретируемый IFN α -секвестор.
67. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 67, где указанный белок кодируется B19R.
68. Нуклеиновая кислота, содержащая рекомбинантный геном ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 1-67, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, кодирующего белок, участвующий в репликации ДНК.
69. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 68, где указанный белок представляет собой ДНК-модифицирующую нуклеазу.
70. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 69, где указанный белок кодируется K4L.

71. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 70, где указанный белок представляет собой дезоксиуридинтрифосфатазу (dUTPазу).
72. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 71, где dUTPаза кодируется F2L.
73. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-72, где по меньшей мере вся нуклеотидная последовательность удаленного гена является делетированной.
74. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-72, где по меньшей мере один делетированный ген делетирован только частично, и где частичной делеции достаточно для того, чтобы сделать указанный частично делетированный ген нефункциональным после введения в клетку-хозяина.
75. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит по меньшей мере две копии инвертированных концевых повторов (ITR).
76. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где в геноме указанного рекомбинантного ортопоксвируса отсутствуют какие-либо копии ITR.
77. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию по меньшей мере в одной копии ITR, выбранной из группы, состоящей из B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.
78. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию в по меньшей мере всех из следующих копий ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.
79. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-78, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию в гене B8R.
80. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-78, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит интактный ген B8R.
81. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит
 - (i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R и B8R; и
 - (ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.
82. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит

(i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; и

(ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR,

где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит интактный ген B8R.

83. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-82, дополнительно содержащая по меньшей мере один трансген, выбранный из группы, состоящей из трансгена, кодирующего ингибитор иммунной контрольной точки, трансгена, кодирующего интерлейкин (IL), и трансгена, кодирующего цитокин.

84. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83, где нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере два трансгена, выбранные из группы, состоящей из трансгена, кодирующего ингибитор иммунной контрольной точки, трансгена, кодирующего интерлейкин (IL), и трансгена, кодирующего цитокин.

85. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 84, где нуклеиновая кислота содержит трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки, трансген, кодирующий интерлейкин (IL), и трансген, кодирующий цитокин.

86. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 83 или 84, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек.

87. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 85 или 86, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.

88. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 87, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

89. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 88, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.

90. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 88, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.
91. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83 или 84, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий интерлейкин (IL).
92. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 85 или 91, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.
93. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 92, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.
94. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 93, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным.
95. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 94, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным p70 IL-12.
96. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83 или 84, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий цитокин.
97. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где указанный цитокин представляет собой интерферон (IFN).
98. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 97, где указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.
99. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где указанный цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF.
100. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 99, где указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.
101. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и c-kit.
102. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 101, где указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.
103. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 83-102, где указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию в гене B8R, и по меньшей мере один трансген вставлен в делецию в гене B8R.

104. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 103, где по меньшей мере два трансгена вставлены в делецию в гене B8R.

105. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 104, где по меньшей мере три трансгена вставлены в делецию в гене B8R.

106. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 103-105, где по меньшей мере один трансген вставлен в локус, который не находится в делеции гена B8R.

107. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 106, где локус находится на границе делеции на 5'-конце генома ортопоксвируса.

108. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 106, где локус находится на границе делеции на 3'-конце генома ортопоксвируса.

109. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит

(i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R и B8R;

(ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR;

(iii) трансген IL-12-TM, вставленный в делецию в гене B8R;

(iv) трансген лиганда Flt3, вставленный в делецию в гене B8R; и

(v) одно из:

(a) трансгена, кодирующего одноцепочечное антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент

или

(b) (i) трансгена, кодирующего тяжелую цепь антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, и

(ii) трансгена, кодирующего легкую цепь антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента,

где трансген (трансгены) в части (v) вставлен/вставлен в пределах делеции 5p, присутствующей в геноме рекомбинантного ортопоксвируса, и

где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать CTLA-4.

110. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 109, где геном ортопоксвируса происходит из последовательности SEQ ID NO: 210, где

(a) указанная полученная последовательность содержит делецию гена B8R и трансген IL-12-TM, трансген лиганда Flt3 и трансген (трансгены), кодирующий (кодирующие) одноцепочечное или двухцепочечное антитело к CTLA-4;

(b) трансген IL-12-TM кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212;

(c) трансген лиганда Flt3 кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213; и

(d) антитело к CTLA-4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211.

111. Вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, содержащую геном рекомбинантного ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 1-110.

112. Вирус по варианту осуществления 111, где

а) указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, выбранных из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;

б) указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; или

с) указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

113. Вирус по варианту осуществления 111 или 112, где указанный вирус происходит от вируса осповакцины.

114. Вирус по варианту осуществления 113, где указанный вирус осповакцины происходит из штамма, выбранного из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированного вируса осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

115. Вирус по варианту осуществления 114, где указанный вирус осповакцины происходит из штамма, выбранного из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

116. Вирус по варианту осуществления 115, где указанный вирус осповакцины происходит из штамма Copenhagen вируса осповакцины.

117. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-116, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно содержит ген тимидинкиназы (ТК).

118. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-117, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно содержит ген рибонуклеотидредуктазы.

119. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-118, где при приведении популяции клеток млекопитающих в контакт с указанным вирусом популяция клеток млекопитающих демонстрирует повышенное образование синцития по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, приведенной в контакт с формой вируса, которая не содержит указанной делеции.

120. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-119, где при приведении популяции клеток млекопитающих в контакт с указанным вирусом популяция клеток млекопитающих демонстрирует повышенное распространение вируса по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, приведенной в контакт с формой вируса, которая не содержит указанной делеции.

121. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-120, где указанный вирус оказывает повышенное цитотоксическое действие на популяцию клеток млекопитающих по сравнению с таковым формы вируса, не содержащей указанной делеции.

122. Вирус по любому из вариантов осуществления 119-121, где указанные клетки млекопитающих представляют собой клетки человека.

123. Вирус по варианту осуществления 122, где указанные клетки человека представляют собой раковые клетки.

124. Вирус по любому из вариантов осуществления 119-121, где указанные клетки млекопитающих происходят из линии клеток, выбранной из группы, состоящей из U2OS, 293, 293T, Vero, HeLa, A549, BHK, BSC40, CHO, OVCAR-8, 786-0, NCI-H23, U251, SF-295, T-47D, SKMEL2, BT-549, SK-MEL-28, MDA-MB-231, SK-OV-3, MCF7, M14, SF-268, CAKI-1, HPAV, OVCAR-4, HCT15, K-562 и HCT-116.

125. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-110 или вирус по любому из вариантов осуществления 111-124, где указанная нуклеиновая кислота или указанный вирус дополнительно содержит трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген.

126. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, представленный в любой из Табл. 3-30.

127. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 126, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAP α , FR α , CA-9, PDGFR α , PDGFR β , FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

128. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.
129. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов.
130. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой один или несколько белков папилломавируса человека (HPV) или их фрагменты.
131. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанные белки HPV или их фрагменты представляют собой один или несколько из (i) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV16 и (ii) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV18.
132. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 131, где последовательности указанных белков или фрагментов HPV раскрыты в международной патентной публикации WO/2014/127478, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.
133. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой белок Brachyury или один или несколько его фрагментов.
134. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.
135. Пакующая клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-110 или вирус по любому из вариантов осуществления 111-124.
136. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества вируса по любому из вариантов осуществления 111-134.
137. Способ по варианту осуществления 136, где указанным пациентом-млекопитающим является пациент-человек.
138. Способ по варианту осуществления изобретения 136 или 137, где вирус применяют в качестве прайма в лечении «прайм:буст».
139. Способ по варианту осуществления 136 или 137, где вирус используется в качестве буста в лечении «прайм-буст».

140. Способ по любому из вариантов осуществления 136-139, где указанный пациент-млекопитающее имеет рак.

141. Способ по варианту осуществления 140, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.

142. Способ по варианту осуществления 140, где указанный рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), аденокарциномы, лимфомы, связанной со СПИДом, первичной лимфомы ЦНС, рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточная карциномы, рака желчных протоков, внепеченочного рака, семейства сарком Юинга, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, краниофарингиомы, эпендимомы, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной лимфомы, хордомы, хронических миелопролиферативных новообразований, рака толстой кишки, рака внепеченочных желчных протоков, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака маточной трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), эмбрионально-клеточной опухоли яичка, гестационной трофобластической болезни, глиомы, глиомы ствола головного мозга у детей, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, опухоли Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоза клеток Лангерганса, мелкоклеточного рака легкого, кожной Т-клеточной лимфомы, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединной линии, синдромов множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской

лимфомы (NHL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), эпителиального рака яичников, эмбрионально-клеточного рака яичников, рака яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака парашитовидной железы, рака полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевральной бластомы, первичного рака брюшины, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака горла, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры, рака эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и макроглобулинемии Вальденстрема.

143. Способ по любому из вариантов осуществления 136-142, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту ингибитора иммунных контрольных точек.

144. Способ по варианту осуществления 143, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.

145. Способ по варианту осуществления 144, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

146. Способ по варианту осуществления 145, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.

147. Способ по варианту осуществления 145, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

148. Способ по любому из вариантов осуществления 136-147, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерлейкина.

149. Способ по варианту осуществления 148, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.
150. Способ по варианту осуществления 149, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.
151. Способ по варианту осуществления 149 или 150, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным.
152. Способ по любому из вариантов осуществления 136-151, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерферона.
153. Способ по варианту осуществления 152, где указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.
154. Способ по любому из вариантов осуществления 136-153, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту цитокина.
155. Способ по варианту осуществления 154, где указанный цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF.
156. Способ по варианту осуществления 155, где указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.
157. Способ по варианту осуществления 154, где указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и cKit.
158. Способ по варианту осуществления 157, где указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.
159. Набор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-110 или вирус по любому из вариантов осуществления 111-134, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя указанного набора о том, как экспрессировать указанную нуклеиновую кислоту или указанный вирус в клетке-хозяине.
160. Набор, содержащий вирус по любому из вариантов осуществления 111-134 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество указанного вируса пациенту-млекопитающему, имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение указанного рака.
161. Набор по варианту осуществления 160, где указанным пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

162. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 94, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным р35 IL-12.

5.7.3. Набор 3

1. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, выбранных из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

2. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 1, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

3. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 2, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

4. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 3, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

5. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 4, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

6. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 5, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 7 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

7. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 6, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 8 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
8. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 7, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 9 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
9. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 8, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 10 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
10. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 9, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 11 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
11. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 10, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 12 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
12. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 11, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 13 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
13. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 12, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 14 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

14. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 13, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 15 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

15. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 14, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 16 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

16. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 15, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 17 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

17. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 16, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 18 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

18. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 17, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 19 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

19. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 18, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 20 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

20. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 19, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 21 гена, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

21. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 20, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 22 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
22. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 21, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
23. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
24. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 23, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
25. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 24, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
26. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 25, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
27. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 26, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
28. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 27, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

29. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 28, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.
30. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
31. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 30, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
32. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 31, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 3 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
33. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 32, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 4 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
34. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 33, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 5 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
35. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 34, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 6 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
36. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 35, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 7 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
37. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 36, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 8 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

38. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 37, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 9 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
39. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 38, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 10 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
40. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 39, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 11 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
41. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 40, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 12 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
42. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 41, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 13 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
43. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 42, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 14 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
44. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 43, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 15 генов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
45. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 44, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.
46. Нуклеиновая кислота, содержащая рекомбинантный геном ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 1-45, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, который кодирует белок, участвующий во взаимодействии с хозяином.

47. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок влияет на кальций-независимую адгезию к внеклеточному матриксу.
48. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор NF- κ B.
49. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 48, где указанный белок кодируется геном, выбранным из группы, состоящей из генов C2L, N1L, M2L, K1L и K7R.
50. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор апоптоза.
51. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 47, где указанный ингибитор апоптоза представляет собой ингибитор каспазы-9.
52. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 51, где указанный ингибитор каспазы-9 кодируется геном F1L.
53. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 50, где указанный ингибитор апоптоза представляет собой BCL-2-подобный белок.
54. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 53, где указанный BCL-2-подобный белок кодируется N1L.
55. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор фактора регуляции интерферона 3 (IRF3).
56. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 55, где указанный ингибитор IRF3 кодируется N2L или K7R.
57. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор сериновой протеазы.
58. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок предупреждает слияние клеток.
59. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 58, где указанный белок кодируется K2L.
60. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой активированный РНК ингибитор протеинкиназы (PKR).
61. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 60, где указанный белок кодируется K1L или K3L.
62. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой фактор вирулентности.
63. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 63, где указанный белок кодируется F3L.

64. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой ингибитор IL-1-бета.
65. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 64, где указанный белок кодируется B16R.
66. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 46, где указанный белок представляет собой секретируемый IFN α -секвестор.
67. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 67, где указанный белок кодируется B19R.
68. Нуклеиновая кислота, содержащая рекомбинантный геном ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 1-67, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, кодирующего белок, участвующий в репликации ДНК.
69. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 68, где указанный белок представляет собой ДНК-модифицирующую нуклеазу.
70. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 69, где указанный белок кодируется K4L.
71. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 70, где указанный белок представляет собой дезоксиуридинтрифосфатазу (dUTPазу).
72. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 71, где dUTPаза кодируется F2L.
73. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-72, где по меньшей мере вся нуклеотидная последовательность удаленного гена является делетированной.
74. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-72, где по меньшей мере один делетированный ген делетирован только частично, и где частичной делеции достаточно для того, чтобы сделать указанный частично делетированный ген нефункциональным после введения в клетку-хозяина.
75. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит по меньшей мере две копии инвертированных концевых повторов (ITR).
76. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где в геноме указанного рекомбинантного ортопоксвируса отсутствуют какие-либо копии ITR.
77. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию по меньшей мере в одной копии ITR, выбранной из группы, состоящей из B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.

78. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-74, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию в по меньшей мере всех из следующих копий ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.

79. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-78, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию в гене B8R.

80. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-78, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит интактный ген B8R.

81. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит

(i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R и B8R; и

(ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR.

82. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит

(i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; и

(ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR,

где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит интактный ген B8R.

83. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-82, дополнительно содержащая по меньшей мере один трансген, выбранный из группы, состоящей из трансгена, кодирующего ингибитор иммунной контрольной точки, трансгена, кодирующего интерлейкин (IL), и трансгена, кодирующего цитокин.

84. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83, где нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере два трансгена, выбранные из группы, состоящей из трансгена, кодирующего ингибитор иммунной контрольной точки, трансгена, кодирующего интерлейкин (IL), и трансгена, кодирующего цитокин.

85. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 84, где нуклеиновая кислота содержит трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки, трансген, кодирующий интерлейкин (IL), и трансген, кодирующий цитокин.

86. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 83 или 84, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек.
87. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 85 или 86, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.
88. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 87, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.
89. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 88, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.
90. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 88, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.
91. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83 или 84, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий интерлейкин (IL).
92. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 85 или 91, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.
93. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 92, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.
94. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 93, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным.
95. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 94, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным p70 IL-12.
96. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83 или 84, где указанная нуклеиновая кислота дополнительно содержит трансген, кодирующий цитокин.

97. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где указанный цитокин представляет собой интерферон (IFN).
98. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 97, где указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.
99. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где указанный цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF.
100. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 99, где указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.
101. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и c-kit.
102. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 101, где указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.
103. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 83-102, где указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса содержит делецию в гене B8R, и по меньшей мере один трансген вставлен в делецию в гене B8R.
104. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 103, где по меньшей мере два трансгена вставлены в делецию в гене B8R.
105. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 104, где по меньшей мере три трансгена вставлены в делецию в гене B8R.
106. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 103-105, где по меньшей мере один трансген вставлен в локус, который не находится в делеции гена B8R.
107. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 106, где локус находится на границе делеции на 5'-конце генома ортопоксвируса.
108. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 106, где локус находится на границе делеции на 3'-конце генома ортопоксвируса.
109. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит
 - (i) делецию из каждого из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R и B8R;
 - (ii) делецию в каждой копии из следующих ITR: B21R-ITR, B22R-ITR, B23R-ITR, B24R-ITR, B25R-ITR, B26R-ITR, B27R-ITR, B28R-ITR и B29R-ITR;
 - (iii) трансген IL-12-TM, вставленный в делецию в гене B8R;

(iv) трансген лиганда Flt3, вставленный в делецию в гене B8R; и

(v) одно из:

(a) трансгена, кодирующего одноцепочечное антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент

или

(b) (i) трансгена, кодирующего тяжелую цепь антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, и

(ii) трансгена, кодирующего легкую цепь антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента,

где трансген (трансгены) в части (v) вставлен/вставлен в пределах делеции 5p, присутствующей в геноме рекомбинантного ортопоксвируса, и

где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать CTLA-4.

110. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 109, где геном ортопоксвируса происходит из последовательности SEQ ID NO: 210, где

(a) указанная полученная последовательность содержит делецию гена B8R и трансген IL-12-TM, трансген лиганда Flt3 и трансген (трансгены), кодирующий (кодирующие) одноцепочечное или двухцепочечное антитело к CTLA-4;

(b) трансген IL-12-TM кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212;

(c) трансген лиганда Flt3 кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213; и

(d) антитело к CTLA-4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211.

111. Вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, содержащую геном рекомбинантного ортопоксвируса по любому из вариантов осуществления 1-110.

112. Вирус по варианту осуществления 111, где

a) указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 2 генов, выбранных из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;

b) указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R; или

с) указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса содержит делецию из по меньшей мере 1 гена, выбранного из группы, состоящей из генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

113. Вирус по варианту осуществления 111 или 112, где указанный вирус происходит от вируса осповакцины.

114. Вирус по варианту осуществления 113, где указанный вирус осповакцины происходит из штамма, выбранного из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированного вируса осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

115. Вирус по варианту осуществления 114, где указанный вирус осповакцины происходит из штамма, выбранного из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

116. Вирус по варианту осуществления 115, где указанный вирус осповакцины происходит из штамма Copenhagen вируса осповакцины.

117. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-116, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно содержит ген тимидинкиназы (ТК).

118. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-117, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно содержит ген рибонуклеотидредуктазы.

119. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-118, где при приведении популяции клеток млекопитающих в контакт с указанным вирусом популяция клеток млекопитающих демонстрирует повышенное образование синцития по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, приведенной в контакт с формой вируса, которая не содержит указанной делеции.

120. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-119, где при приведении популяции клеток млекопитающих в контакт с указанным вирусом популяция клеток млекопитающих демонстрирует повышенное распространение вируса по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, приведенной в контакт с формой вируса, которая не содержит указанной делеции.

121. Вирус по любому из вариантов осуществления 111-120, где указанный вирус оказывает повышенное цитотоксическое действие на популяцию клеток млекопитающих по сравнению с таковой формы вируса, не содержащей указанной делеции.

122. Вирус по любому из вариантов осуществления 119-121, где указанные клетки млекопитающих представляют собой клетки человека.

123. Вирус по варианту осуществления 122, где указанные клетки человека представляют собой раковые клетки.

124. Вирус по любому из вариантов осуществления 119-121, где указанные клетки млекопитающих происходят из линии клеток, выбранной из группы, состоящей из U2OS, 293, 293T, Vero, HeLa, A549, BHK, BSC40, CHO, OVCAR-8, 786-0, NCI-H23, U251, SF-295, T-47D, SKMEL2, BT-549, SK-MEL-28, MDA-MB-231, SK-OV-3, MCF7, M14, SF-268, CAKI-1, HPAV, OVCAR-4, HCT15, K-562 и HCT-116.

125. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-110 или вирус по любому из вариантов осуществления 111-124, где указанная нуклеиновая кислота или указанный вирус дополнительно содержит трансген, кодирующий опухолеассоциированный антиген.

126. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, представленный в любой из Табл. 3-30.

127. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 126, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAP α , FR α , CA-9, PDGFR α , PDGFR β , FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

128. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

129. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов.

130. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой один или несколько белков папилломавируса человека (HPV) или их фрагменты.

131. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанные белки HPV или их фрагменты представляют собой один или несколько из (i) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV16 и (ii) белков E6 и E7 или их фрагментов HPV18.

132. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 131, где последовательности указанных белков или фрагментов HPV раскрыты в международной

патентной публикации WO/2014/127478, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

133. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой белок Brachyury или один или несколько его фрагментов.

134. Нуклеиновая кислота или вирус по варианту осуществления 125, где указанный опухолеассоциированный антиген представляет собой простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

135. Пакующая клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-110 или вирус по любому из вариантов осуществления 111-124.

136. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества вируса по любому из вариантов осуществления 111-134.

137. Способ по варианту осуществления 136, где указанным пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

138. Способ по варианту осуществления изобретения 136 или 137, где вирус применяют в качестве прайма в лечении «прайм:буст».

139. Способ по варианту осуществления 136 или 137, где вирус используется в качестве буста в лечении «прайм-буст».

140. Способ по любому из вариантов осуществления 136-139, где указанный пациент-млекопитающее имеет рак.

141. Способ по варианту осуществления 140, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.

142. Способ по варианту осуществления 140, где указанный рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), аденокарциномы, лимфомы, связанной со СПИДом, первичной лимфомы ЦНС, рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточная карциномы, рака желчных протоков, внепеченочного рака, семейства сарком Юинга, остеосаркомы и

злокачественной фиброзной гистиоцитомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эмбрионально-клеточных опухолей центральной нервной системы, краниофарингиомы, эпендимомы, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной лимфомы, хордомы, хронических миелопролиферативных новообразований, рака толстой кишки, рака внепеченочных желчных протоков, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака маточной трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), эмбрионально-клеточной опухоли яичка, гестационной трофобластической болезни, глиомы, глиомы ствола головного мозга у детей, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, опухоли Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоза клеток Лангерганса, мелкоклеточного рака легкого, кожной Т-клеточной лимфомы, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединной линии, синдромов множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы (NHL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), эпителиального рака яичников, эмбрионально-клеточного рака яичников, рака яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака параситовидной железы, рака полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевроролечной бластомы, первичного рака брюшины, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака горла, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры, рака эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и макроглобулинемии Вальденстрема.

143. Способ по любому из вариантов осуществления 136-142, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту ингибитора иммунных контрольных точек.

144. Способ по варианту осуществления 143, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.

145. Способ по варианту осуществления 144, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

146. Способ по варианту осуществления 145, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.

147. Способ по варианту осуществления 145, где указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

148. Способ по любому из вариантов осуществления 136-147, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерлейкина.

149. Способ по варианту осуществления 148, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

150. Способ по варианту осуществления 149, где указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.

151. Способ по варианту осуществления 149 или 150, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

152. Способ по любому из вариантов осуществления 136-151, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерферона.

153. Способ по варианту осуществления 152, где указанный интерферон выбран из группы, состоящей из

IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

154. Способ по любому из вариантов осуществления 136-153, где указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту цитокина.

155. Способ по варианту осуществления 154, где указанный цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF.
156. Способ по варианту осуществления 155, где указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.
157. Способ по варианту осуществления 154, где указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и cKit.
158. Способ по варианту осуществления 157, где указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.
159. Набор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-110 или вирус по любому из вариантов осуществления 111-134, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя указанного набора о том, как экспрессировать указанную нуклеиновую кислоту или указанный вирус в клетке-хозяине.
160. Набор, содержащий вирус по любому из вариантов осуществления 111-134 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество указанного вируса пациенту-млекопитающему, имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение указанного рака.
161. Набор по варианту осуществления 160, где указанным пациентом-млекопитающим является пациент-человек.
162. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 94, где указанный интерлейкин является мембраносвязанным p35 IL-12.

5.7.4. Набор 4

1. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214;

- (с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид интерлейкина 12 (IL-12), где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и
- (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3L), где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.
2. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 1, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.
 3. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 1 или 2, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4.
 4. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 3, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO.
 5. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 3, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R.
 6. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 1-5, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12.
 7. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 6, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, представляет собой поздний промотор.

8. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 7, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.
9. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 7, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.
10. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 1-9, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L.
11. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 10, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.
12. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 10, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R.
13. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 10, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B19R.
14. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 10, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
15. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
16. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
17. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
18. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-14, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
19. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-14, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
20. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-14, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.

21. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
22. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
23. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
24. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
25. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-14, где первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
26. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
27. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
28. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-14, где первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
29. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
30. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
31. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-14, где второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
32. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
33. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.

34. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
35. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
36. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
37. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
38. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
39. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
40. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
41. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
42. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
43. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

44. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует между частями генов вируса B14R и B29R осповакцины в SEQ ID NO: 210.
45. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
46. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
47. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
48. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
49. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
50. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
51. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
52. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-14, где первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
53. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
54. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.

55. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
56. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
57. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
58. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
59. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
60. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
61. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
62. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
63. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
64. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

65. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
66. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
67. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
68. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
69. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
70. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
71. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
72. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
73. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

74. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
75. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
76. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
77. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
78. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

79. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 78, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

80. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 78 или 79, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.

81. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 78 или 79, где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.

82. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 80 или 81, где третий трансген расположен выше второго трансгена.

83. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 80 или 81, где третий трансген расположен ниже второго трансгена.
84. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, фланкирующие первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

85. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 84, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

86. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 85, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

87. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 84-86, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

88. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 87, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

89. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 88, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

90. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая

нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

91. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 90, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
92. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 91, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.
93. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 90-92, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.
94. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 93, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
95. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 94, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
96. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют

вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

97. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 96, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

98. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 97, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

99. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 96-98, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

100. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 99, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
101. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 100, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
102. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

103. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 102, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

104. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 103, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

105. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 102-104, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

106. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 105, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

107. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 106, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

108. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;
 - (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

109. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 108, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

110. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 109, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

111. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 108-110, где нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

112. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в

локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

113. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 112, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

114. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 113, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

115. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 112-114, где нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

116. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;
 - (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

117. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 116, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

118. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 117, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

119. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 116-118, где нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

120. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в

локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

121. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 120, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

122. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 121, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

123. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 120-122, где нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

124. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

125. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 124, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

126. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 125, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

127. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 124-126, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

128. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 127, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

129. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 128, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

130. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 124-129, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

131. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая

нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210 и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

132. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 131, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
133. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 132, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.
134. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 131-133, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.
135. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 134, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
136. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 135, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
137. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 131-136, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
138. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту

же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

139. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 138, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

140. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 139, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

141. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 138-140, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой

нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

142. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 141, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
143. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 142, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
144. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 138-143, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
145. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью

нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

146. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 145, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

147. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 146, где промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564 и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

148. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 145-147, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

149. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 148, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

150. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 149, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
151. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 145-150, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
152. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

153. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 152, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

154. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 153, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

155. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 154, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

156. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 152-155, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

157. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая

нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

158. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 157, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.
159. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 158, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
160. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 159, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
161. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 157-160, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
162. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

163. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 162, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

164. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 163, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

165. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 164, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

166. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 162-165, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
167. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

168. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 167, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

169. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 168, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

170. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 169, где ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

171. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 167-170, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

172. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную

последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

173. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 172, где нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

174. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 172 или 173, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
175. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 172-174, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
176. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

177. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 176, где нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

178. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 176 или 177, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

179. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 176-178, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

180. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

181. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 180, где нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

182. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 170 или 181, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
183. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 180-182, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
184. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и который содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

185. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 184, где нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

186. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 174 или 185, где нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

187. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 184-186, где нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

188. Вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, содержащую геном рекомбинантного вируса осповакцины по любому из вариантов осуществления 1-187.

189. Пакующая клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-187.

190. Пакующая клеточная линия, содержащая вирус по варианту осуществления 188.

191. Фармацевтическая композиция, содержащая вирус по варианту осуществления 188 и физиологически приемлемый носитель.

192. Набор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-187 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать нуклеиновую кислоту в клетке-хозяине.

193. Набор, содержащий вирус по варианту осуществления 188 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать вирус в клетке-хозяине.
194. Набор, содержащий вирус по варианту осуществления 188 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество вируса пациенту-млекопитающему, имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение рака.
195. Набор по варианту осуществления 194, где пациентом-млекопитающим является пациент-человек.
196. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту-млекопитающему терапевтически эффективного количества вируса по варианту осуществления 188.
197. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту-млекопитающему терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по варианту осуществления 191.
198. Способ по варианту осуществления 196 или 197, где пациентом-млекопитающим является пациент-человек.
199. Способ по любому из вариантов осуществления 196-198, в котором рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.
200. Способ по варианту осуществления 199, где способ дополнительно включает введение пациенту-млекопитающему антитела к PD1 или антитела к PD-L1.

5.7.5. Набор 5

1. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;

(b) делеции в следующих генах в 3'-концевом инвертированном повторе (ITR): B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и

(c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4);

где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

2. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 1, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью.
3. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 2, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO.
4. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 2, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.
5. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и
 - (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO;
 где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

6. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 5, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.
7. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-6, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность.
8. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-7, где первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211.
9. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-8, где первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214.
10. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-8, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.
11. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид интерлейкина 12 (IL-12);
 где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.
12. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 11, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью.
13. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 12, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор.
14. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 13, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.

15. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 13, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.
16. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и
 - (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор;
 где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.
17. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 16, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.
18. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 16, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.
19. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-18, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность.
20. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-19, где полипептид IL-12 является мембраносвязанным.
21. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-20, где полипептид IL-12 содержит p35 IL-12 или p70 IL-12.
22. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-21, где полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212.

23. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-22, где вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215.
24. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-22, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.
25. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R; и
 - (c) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3L);
 где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.
26. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 25, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью.
27. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.
28. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.
29. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.
30. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
31. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

- (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L; и
 - (d) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R; где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.
32. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 31, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.
 33. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 31, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.
 34. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 31, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
 35. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 25-34, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и гены эндогенного вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.
 36. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 25-35, где FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213.
 37. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 25-36, где третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216.
 38. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 25-36, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.

39. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и
 - (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12;
- где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.
40. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 39, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью.
41. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 40, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO.
42. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 40, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.
43. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 39-42, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью.
44. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 43, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор.
45. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 44, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.

46. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 44, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.
47. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и
 - (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12;
- где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и
- где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO; и/или
 - (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор.
48. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 47, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.
49. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 47 или 48, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.
50. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 47 или 48, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.

51. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-50, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность.
52. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-51, где полипептид IL-12 является мембраносвязанным.
53. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-52, где полипептид IL-12 содержит p35 IL-12 или p70 IL-12.
54. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-53, где первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211.
55. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-54, где первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214.
56. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-54, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.
57. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-56, где полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212.
58. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-57, где вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215.
59. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-57, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.
60. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;

(с) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

61. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 60, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью.
62. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 61, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO.
63. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 61, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.
64. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 60-63, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью.
65. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 64, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.
66. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 64, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.
67. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 64, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.
68. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 64, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

69. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;

(b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;

(c) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO; и/или

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.

70. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 69, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

71. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 69 или 70, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.

72. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 69 или 70, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.

73. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 69 или 70, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
74. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-73, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.
75. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-74, где первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211.
76. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-75, где первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214.
77. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-75, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.
78. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-77, где FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213.
79. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-78, где третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216.
80. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-78, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.
81. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

82. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 81, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью.
83. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 82, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор.
84. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.
85. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 83, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.
86. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 81-85, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью.
87. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 86, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.
88. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 86, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.
89. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 86, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.
90. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 86, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
91. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;

(b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; и/или

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.

92. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 91, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.

93. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 91, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.

94. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 91-93, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.

95. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 91-93, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.

96. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 91-93, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

97. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-96, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены

вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

98. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-97, где полипептид IL-12 является мембраносвязанным.
99. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-98, где полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12.
100. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-99, где полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212.
101. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-100, где вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215.
102. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-100, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.
103. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-102, где FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213.
104. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-103, где третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216.
105. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-103, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.
106. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (а) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B8R, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (с) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4;

(d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и

(e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции.

107. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 106, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью.

108. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO.

109. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 107, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

110. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 106-109, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью.

111. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 110, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор.

112. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 111, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.

113. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 111, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.

114. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 106-113, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью.

115. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 114, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной

последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.

116. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 114, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.
117. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 114, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.
118. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 114, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
119. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4;
 - (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и
 - (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и
где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
 - (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO;
 - (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор; и/или

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.

120. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 119, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R.

121. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 119 или 120, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.

122. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 119 или 120, где поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.

123. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 119-122, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R.

124. Нуклеиновая кислота по любому варианту осуществления 119-122, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B19R.

125. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 119-122, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

126. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-125, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

127. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-126, где полипептид IL-12 является мембраносвязанным.
128. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-127, где полипептид IL-12 содержит р35 IL-12 или р70 IL-12.
129. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-128, где первая нуклеотидная последовательность кодирует аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 211.
130. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-129, где первая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 214.
131. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-129, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214.
132. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-131, где полипептид IL-12 содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 212.
133. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-132, где вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 215.
134. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-132, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215.
135. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-134, где FLT3L содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 213.
136. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-135, где третья нуклеотидная последовательность содержит последовательность, указанную в SEQ ID NO: 216.
137. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-135, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.
138. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
139. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 138, где третий трансген расположен выше второго трансгена.

140. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-10, 39-80 и 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины.
141. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 11-24, 39-59 и 81-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины.
142. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 25-38 и 60-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины.
143. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-10, 39-80 и 106-137, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
144. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-24, 39-59 и 81-137, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
145. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 25-38 и 60-137, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
146. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-10, 39-80 и 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
147. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 11-24, 39-59 и 81-137, где второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
148. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 25-38 и 60-137, где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
149. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 39-59 и 106-137, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины.
150. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-59 и 106-137, где первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
151. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 39-59 и 106-137, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
152. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 60-80 и 106-137, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины.
153. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-80 и 106-137, где первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.

154. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 60-80 и 106-137, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
155. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 81-137, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины.
156. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-137, где второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
157. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 81-137, где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
158. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-59 и 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
159. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-59 и 106-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
160. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-80 и 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
161. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-80 и 106-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
162. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
163. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
164. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-59 и 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
165. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 39-59 и 106-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса

осповакцины и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.

166. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-80 и 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
167. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 60-80 и 106-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
168. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
169. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 81-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
170. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 39-59 и 106-137, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
171. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 39-59 и 106-137, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
172. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 60-80 и 106-137, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
173. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 60-80 и 106-137, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
174. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 81-137, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.

175. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 81-137, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
176. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины.
177. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
178. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
179. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
180. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
181. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
182. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
183. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
184. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
185. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса

осповакцины и второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.

186. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
187. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
188. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
189. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
190. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 106-137, где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
191. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
192. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
193. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
194. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.

195. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
196. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
197. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
198. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
199. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
200. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
201. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
202. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 106-137, где третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины, второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины.
203. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-202, где делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 50% последовательности гена B8R.

204. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-202, где делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 60% последовательности гена B8R.
205. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-202, где делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 70% последовательности гена B8R.
206. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-202, где делеция в гене B8R представляет собой делецию из по меньшей мере 80% последовательности гена B8R.
207. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-202, где делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 75% последовательности гена B8R.
208. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-202, где делеция в гене B8R представляет собой делецию из приблизительно 80% последовательности гена B8R.
209. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-208, где геном рекомбинантного вируса осповакцины происходит из генома вируса осповакцины штамма Copenhagen.
210. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;
 - (b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;
 - (c) трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4;
 - (d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12; и
 - (e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и
где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

211. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 210, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.

212. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 210 или 211, где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.

213. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 210 или 211, где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.

214. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 212 или 213, где третий трансген расположен выше второго трансгена.

215. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 212 или 213, где третий трансген расположен ниже второго трансгена.

216. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;

(b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;

(c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины;

(d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R; и

(e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

где делеции в генах C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины представляют собой частичные делеции; и

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

217. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;

(b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;

(c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины;

(d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R; и

(e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; и

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

218. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;

(b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;

(c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины;

(d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R; и

(е) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен выше второго трансгена; и

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

219. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) делеции в следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, и необязательно делецию в гене B8R;

(b) делеции в следующих генах в 3'-ITR: B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R;

(c) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность

имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины;

(d) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R; и

(e) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L;

где делеции в генах вируса осповакцины C2L, F3L, B14R и B29R представляют собой частичные делеции, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена; и

где нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

220. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-219, где геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 624.
221. Нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-105, где геном рекомбинантного вируса осповакцины содержит нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210.
222. Вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, содержащую геном рекомбинантного вируса осповакцины по любому из вариантов осуществления 1-221.
223. Пакующая клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-221.
224. Пакующая клеточная линия, содержащая вирус по варианту осуществления 222.
225. Фармацевтическая композиция, содержащая вирус по варианту осуществления 222 и физиологически приемлемый носитель.
226. Набор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-221 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать нуклеиновую кислоту в клетке-хозяине.
227. Набор, содержащий вирус по варианту осуществления 222 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать вирус в клетке-хозяине.
228. Набор, содержащий вирус по варианту осуществления 222 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество вируса пациенту-млекопитающему, имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение рака.
229. Набор по варианту осуществления 228, где пациентом-млекопитающим является пациент-человек.
230. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту-млекопитающему терапевтически эффективного количества вируса по варианту осуществления 222.
231. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту-млекопитающему терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по варианту осуществления 225.
232. Способ по варианту осуществления 230 или 231, где пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

233. Способ по любому из вариантов осуществления 230-232, в котором рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.
234. Способ по любому из вариантов осуществления 230-233, где способ дополнительно включает введение указанному пациенту-млекопитающему ингибитора иммунных контрольных точек.
235. Способ по варианту осуществления 234, где ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, антитела к CD47 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CD40/CD40L или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к Lag3 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к Tim-3 или его антигенсвязывающего фрагмента.
236. Способ по варианту осуществления 234, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.
237. Способ по варианту осуществления 234, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент.
238. Способ по варианту осуществления 234, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.
239. Способ по варианту осуществления 234, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент.
240. Способ по любому из вариантов осуществления 219-228, где способ дополнительно включает введение указанному пациенту-млекопитающему интерлейкина.

241. Способ по варианту осуществления 240, где интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, p35 IL-12, p40 IL-12, p70 IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.
242. Способ по варианту осуществления 240, где интерлейкин выбран из группы, состоящей из p35 IL-12, p40 IL-12 и p70 IL-12.
243. Способ по любому из вариантов осуществления 240-242, где интерлейкин является мембраносвязанным.
244. Способ по любому из вариантов осуществления 230-243, где способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерферона.
245. Способ по варианту осуществления 244, где интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.
246. Способ по любому из вариантов осуществления 230-245, где способ дополнительно включает введение указанному пациенту цитокина.
247. Способ по варианту осуществления 246, где цитокин представляет собой белок-представитель суперсемейства TNF.
248. Способ по варианту осуществления 247, где белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.
249. Способ по варианту осуществления 246, где цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, TGF-бета, VEGF-R2 и cKit.
250. Способ по варианту осуществления 246, где цитокин представляет собой лиганд Flt3.

5.8. Таблицы 3-45, упоминаемые в настоящей заявке

Таблица 3. Рак яичников

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>Калликреин 4</i>	FLGYLILGV (SEQ ID NO: 410); SVSESDTIRSISIAS (SEQ ID NO: 199); LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO: 209); и	Wilkinson <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 61(2):169-79 (2012). Hural <i>et al.</i> J. Immunol. 169(1):557-65 (2002).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		RMPTVLQCVNVS VVS (SEQ ID NO: 220)	
2	<i>PBF</i>	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 221)	Tsukahara <i>et al.</i> Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
3	<i>PRAME</i>	VLDGLDVLL (SEQ ID NO: 222); SLYSFPEPEA (SEQ ID NO: 223); ALYVDSLFFL (SEQ ID NO: 224); SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 225); и LYVDSLFFL (SEQ ID NO: 226)	Kessler <i>et al.</i> J. Exp. Med. 193(1):73-88 (2001). Ikeda <i>et al.</i> Immunity 6(2):199-208 (1997).
4	<i>WT1</i>	TSEKRPFMCAY (SEQ ID NO: 227); CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 228); LSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 229); KRYFKLSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 230); и KRYFKLSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 230)	Asemissen <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 12(24):7476-82 (2006) Ohminami <i>et al.</i> Blood. 95(1):286-93 (2000). Guo <i>et al.</i> Blood. 106(4):1415-8 (2005). Lin <i>et al.</i> J. Immunother. 36(3):159-70 (2013). Fujiki <i>et al.</i> J. Immunother. 30(3):282-93 (2007).
5	<i>HSDLI</i>	CYMEAVAL (SEQ ID NO: 231)	Wick <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 20(5):1125-34 (2014).
6	<i>Мезотелин</i>	SLLFLLFSL (SEQ ID NO: 232) VLPLTVAEV (SEQ ID NO: 233) ALQGGGPPY (SEQ ID NO: 234)	Hassan <i>et al.</i> Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243-7 (2005). Thomas et al J Exp Med. 2004 Aug 2; 200(3): 297–306.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LYPKARLAF (SEQ ID NO: 235) AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 236)	
7	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный пептид HLA-A2 p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAE (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTIR (SEQ ID NO: 247)	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAE LARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIR LTAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPF A (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAA EVPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIR LT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQ L (SEQ ID NO: 260)	A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAE LARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
8	CEA/PMEL <i>um gp100</i>	TYYRPGVNLSLSC (SEQ ID NO: 265) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO: 266) YACFVSNLATGRNNS (SEQ ID NO: 267) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 268) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 268) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 268) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO: 266) NSIVKSITVSASG (SEQ ID NO: 269) KTWGQYWQV (SEQ ID NO: 270)	Galanis <i>et al.</i> Cancer Res. 70(3):875-82 (2010). Bast <i>et al.</i> Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553-9 (1984). Crosti <i>et al.</i> J Immunol. 176(8):5093-9 (2006). Kobayashi <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 8(10):3219-25 (2002). Campi <i>et al.</i> Cancer Res. 63(23):8481-6 (2003). Bakker <i>et al.</i> Int J Cancer. 62(1):97-102 (1995). Tsai <i>et al.</i> J Immunol. 158(4):1796-802 (1997). Kawakami <i>et al.</i> J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Cox <i>et al.</i> Science. 264(5159):716-9 (1994).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		AMLGTHTMEV (SEQ ID NO: 271) MLGTHTMEV (SEQ ID NO: 627) ITDQVPFSV (SEQ ID NO: 272) YLEPGPVTA (SEQ ID NO: 273) LLDGTATLRL (SEQ ID NO: 274) VLYRYGSFSV (SEQ ID NO: 275) SLADTNSLAV (SEQ ID NO: 276) RLMKQDFSV (SEQ ID NO: 277) RLPRIFCSC (SEQ ID NO: 278) LIYRRRLMK (SEQ ID NO: 279) ALLAVGATK (SEQ ID NO: 280) IALNFPQSQK (SEQ ID NO: 281) RSYVPLAHR (SEQ ID NO: 282)	Kawakami <i>et al.</i> J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Kawakami <i>et al.</i> J Immunol. 161(12):6985-92 (1998). Skipper <i>et al.</i> J Immunol. 157(11):5027-33 (1996). Michaux <i>et al.</i> J Immunol. 192(4):1962-71 (2014).
9	<i>p53</i>	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 283)	Hung <i>et al.</i> Immunol. Rev. 222:43-69 (2008).
10	<i>Her2/Neu</i>	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 284) YLVPQQGFFC (SEQ ID	Nakatsuka <i>et al.</i> Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils <i>et al.</i> Br. J. Cancer 96(3):485-91

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 285) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 286) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 287) ALIHHNTHL (SEQ ID NO: 288) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 289) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 290) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 291)	(2007). Scardino <i>et al.</i> Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino <i>et al.</i> J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima <i>et al.</i> Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa <i>et al.</i> Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
11	<i>EpCAM</i>	RYQLDPKFI (SEQ ID NO: 292)	Spizzo <i>et al.</i> Gynecol. Oncol. 103(2):483-8 (2006). Tajima <i>et al.</i> Tissue Antigens. 64(6):650-9 (2004).
12	<i>CA125</i>	ILFTINFTI (SEQ ID NO: 293) VLFTINFTI (SEQ ID NO: 294) TLNFTITNL (SEQ ID NO: 295) VLQGLLKPL (SEQ ID NO: 296) VLQGLLRPV (SEQ ID NO: 297) RLDPKSPGV (SEQ ID NO: 298) QLYWELSKL (SEQ ID NO: 299) KLTRGIVEL (SEQ ID NO:	Bast <i>et al.</i> Cancer 116(12):2850-2853 (2010).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		300) QLTNGITEL (SEQ ID NO: 301) QLTHNITEL (SEQ ID NO: 302) TLDRNSLYV (SEQ ID NO: 303)	
13	Рецептор фолиевой кислоты α	FLLSLALML (SEQ ID NO: 304) NLGPWQQV (SEQ ID NO: 305)	Bagnoli <i>et al.</i> Gynecol. Oncol. 88:S140-4 (2003). Pampeno <i>et al.</i> (2016) High-ranking <i>In Silico</i> epitopes [determined by 3 algorithms: BISMAS, IEDB, RANKPEP], не опубликовано
14	Белок сперматозоидов 17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Inernati <i>et al.</i> J. Immunother. 31(8):693-703 (2008).
15	TADG-12	YLPKSWTIQV (SEQ ID NO: 307) WIHEQMERDLKT (SEQ ID NO: 308)	Bellone <i>et al.</i> Cancer 115(4):800-11 (2009). Underwood <i>et al.</i> BBA Mol. Basis of Disease. 1502(3):337-350 (2000).
16	MUC-16	ILFTINFTI (SEQ ID NO: 293) VLFTINFTI (SEQ ID NO: 294) TLNFTITNL (SEQ ID NO: 295) VLQGLLKPL (SEQ ID NO: 296) VLQGLLRPV (SEQ ID NO: 297) RLDPKSPGV (SEQ ID NO: 298)	Chekmasova <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 16(14):3594-606 (2010).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		QLYWELSKL (SEQ ID NO: 299) KLTRGIVEL (SEQ ID NO: 300) QLTNGITEL (SEQ ID NO: 301) QLTHNITEL (SEQ ID NO: 302) TLDRNSLYV (SEQ ID NO: 303)	
17	<i>LICAM</i>	LLANAYIYV (SEQ ID NO: 309) YLLCKAFGA (SEQ ID NO: 310) KLSPYVHYT (SEQ ID NO: 311)	Hong <i>et al.</i> J. Immunother. 37(2):93-104 (2014). Pampeno <i>et al.</i> (2016) High-ranking <i>In Silico</i> epitopes [determined by 3 algorithms: BISMAS, IEDB, RANKPEP], не опубликовано
18	<i>Маннан-MUC-1</i>	PDTRPAPGSTAPPAHGV TSA (SEQ ID NO: 312) STAPPVHNV (SEQ ID NO: 313) LLLLTVLTV (SEQ ID NO: 314) PGSTAPPAHGVT (SEQ ID NO: 315)	Loveland <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Godelaine <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma <i>et al.</i> Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen <i>et al.</i> Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011). Jerome <i>et al.</i> J Immunol. 151(3):1654-62 (1993). Brossart <i>et al.</i> Blood. 93(12):4309-17 (1999). Hiltbold <i>et al.</i> Cancer Res. 58(22):5066-70 (1998).
19	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 316)	62(19):5510-6 (2002).
20	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
21	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(19 Pt 1): 6047-57 (2004).
22	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCPGMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
23	<i>MAGE-A4</i>	EVDPASNTY (SEQ ID	Kobayashi <i>et al.</i> Tissue Antigens.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 325) GVYDGREHTV (SEQ ID NO: 326) NYKRCFPVI (SEQ ID NO: 327) SESLKMIF (SEQ ID NO: 328)	62(5):426-32 (2003). Duffour <i>et al.</i> Eur J Immunol. 29(10):3329-37 (1999). Miyahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005). Ottaviani <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(7):867-72 (2006) Zhang <i>et al.</i> Tissue Antigens. 60(5):365-71 (2002).
24	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
25	<i>SSX-4</i>	INKTSGPKRGKHAWTHR LRE (SEQ ID NO: 329) YFSKKEWEKMKSSSEKIV YVY (SEQ ID NO: 330) MKLNYEVMTKLGFKVT LPPF (SEQ ID NO: 331) KHAWTHRLRERKQLVV YEEI (SEQ ID NO: 332) LGFKVTLPPFMRSKRAA DFH (SEQ ID NO: 333) KSSEKIVYVYMKLNYEV MTK (SEQ ID NO: 334) KHAWTHRLRERKQLVV YEEI (SEQ ID NO: 332)	Ayyoub <i>et al.</i> Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Valmori <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(2):398-404 (2006).
26	<i>TAG-1</i>	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 335) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
27	<i>TAG-2</i>	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 4. Рак молочной железы

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>ENAH (hMena)</i>	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 337)	Di Modugno <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	<i>маммаглобин-А</i>	PLENVISK (SEQ ID NO: 338)	Jaramillo <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 102(5):499-506 (2002).
3	<i>NY-BR-1</i>	SLSKILDTV (SEQ ID NO: 339)	Wang <i>et al.</i> Cancer Res. 66(13):6826-33 (2006).
4	<i>EpCAM</i>	RYQLDPKFI (SEQ ID NO: 292)	Gastl <i>et al.</i> Lancet 356(9246):1981-2 (2000). Tajima, 2004
5	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244)	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILT I (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFY LAMPFATPMEAEL ARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFY LAMPFA (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 257)	132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		PGVLLKEFTVSGNILTIRL T (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAEL ARRLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
6	<i>BAGE-1</i>	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 340)	Boel <i>et al.</i> Immunity. 2(2):167-75 (1995).
7	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
8	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
9	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
10	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAFI (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWPKRWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
11	<i>MAGE-A1</i>	EADPTGHSY (SEQ ID NO: 341) KVLEYVIKV (SEQ ID NO: 342) SLFRAVITK (SEQ ID NO: 343) EVYDGREHSA (SEQ ID NO: 344) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 345)	Traversari <i>et al.</i> J Exp Med. 176(5):1453-7 (1992). Ottaviani <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214-20 (2005). Pascolo <i>et al.</i> Cancer Res. 61(10):4072-7 (2001). Chaux <i>et al.</i> J Immunol. 163(5):2928-36 (1999). Luiten <i>et al.</i> Tissue Antigens.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		EADPTGHSY (SEQ ID NO: 341) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) KEADPTGHSY (SEQ ID NO: 347) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 348) ITKKVADLVGF (SEQ ID NO: 349) SAFPTTINF (SEQ ID NO: 350) SAYGEPRKL (SEQ ID NO: 351) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 345) TSCILESLFRAVITK (SEQ ID NO: 352) PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID NO: 353) FLLKRYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 354) EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO: 355)	55(2):49-52 (2000). Luiten <i>et al.</i> Tissue Antigens. 56(1):77-81 (2000). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Stroobant <i>et al.</i> Eur J Immunol. 42(6):1417-28 (2012). Corbière <i>et al.</i> Tissue Antigens. 63(5):453-7 (2004). Goodyear <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751-61 (2011). van der Bruggen <i>et al.</i> Eur J Immunol. 24(9):2134-40 (1994). Wang <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999). Chaux <i>et al.</i> Eur J Immunol. 31(6):1910-6 (2001).
12	MAGE-A2	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 356) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 357) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358)	Kawashima <i>et al.</i> Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
13	<i>mucink</i>	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 312)	Jerome <i>et al.</i> J Immunol. 151(3):1654-62 (1993).
14	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
15	<i>SSX-2</i>	KASEKIFYV (SEQ ID NO: 360) EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO: 361) FGRLQGISP KI (SEQ ID NO: 362) WEKMKASEKIFYVYMKR K (SEQ ID NO: 363) KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ ID NO: 364) KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO: 365)	Ayyoub <i>et al.</i> J Immunol. 168(4):1717-22 (2002). Ayyoub <i>et al.</i> J Immunol. 172(11):7206-11 (2004). Neumann <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333-46 (2011). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Neumann <i>et al.</i> Int J Cancer. 112(4):661-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> J Clin Invest. 113(8):1225-33 (2004).
16	<i>TAG-1</i>	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 335) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
17	<i>TAG-2</i>	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
18	<i>TRAG-3</i>	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 366)	Janjic <i>et al.</i> J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
19	<i>Her2/Neu</i>	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 284) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 285) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 286)	Nakatsuka <i>et al.</i> Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils <i>et al.</i> Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino <i>et al.</i> Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001).

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		TLEEITGYL (SEQ ID NO: 287) ALIIHNTHL (SEQ ID NO: 288) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 289) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 290) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 291)	Scardino <i>et al.</i> J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima <i>et al.</i> Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa <i>et al.</i> Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
20	<i>c-тус</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
21	<i>циклин B1</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
22	<i>MUC1</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
23	<i>p53</i>	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 283)	Hung <i>et al.</i> Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
24	<i>p62</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
25	<i>Сурвевин</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 5. Тестикулярный рак

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>CD45</i>	KFLDALISL (SEQ ID NO: 367)	Tomita <i>et al.</i> Cancer Sci. 102(4):697-705 (2011).
2	<i>DKK1</i>	ALGGHPLLGV (SEQ ID NO: 368)	Qian <i>et al.</i> Blood. (5):1587-94 (2007).
3	<i>PRAME</i>	VLDGLDVLL (SEQ ID NO: 222), SLYSFPEPEA (SEQ ID NO: 223), ALYVDSLFFL (SEQ ID NO: 224), SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 225), LYVDSLFFL (SEQ ID NO: 226)	Kessler <i>et al.</i> J Exp Med. 193(1):73-88 (2001). Ikeda <i>et al.</i> Immunity 6(2):199-208 (1997).
4	<i>RU2AS</i>	LPRWPPPQL (SEQ ID NO: 369)	Van Den Eynde <i>et al.</i> J. Exp. Med. 190(12):1793-800 (1999).
5	<i>Теломераза</i>	ILAKFLHWL (SEQ ID NO: 370); RLVDDFLLV (SEQ ID NO: 371); RPGLLGASVLGLDDI (SEQ ID NO: 372); и LTDLQPYMRQFVAHL (SEQ ID NO: 373)	Vonderheide <i>et al.</i> Immunity 10(6):673-9 (1999). Miney <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97(9):4796-801 (2000). Schroers <i>et al.</i> Cancer Res. 62(9):2600-5 (2002). Schroers <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 9(13):4743-55 (2003).

Таблица 6. Рак поджелудочной железы

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>ENAH (hMena)</i>	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 374)	Di Modugno <i>et al.</i> Int. J.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		337)	Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	<i>PBF</i>	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 221)	Tsukahara <i>et al.</i> Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
3	<i>K-ras</i>	VVVGAVGVG (SEQ ID NO: 374)	Gjertsen <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 72(5):784-90 (1997).
4	<i>Мезотелин</i>	SLLFLLFSL (SEQ ID NO: 232) VLPLTVAEV (SEQ ID NO: 233) ALQGGGPPY (SEQ ID NO: 234) LYPKARLAF (SEQ ID NO: 235) AFLPWHRLE (SEQ ID NO: 236)	Le <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 18(3):858-68 (2012). Hassan <i>et al.</i> Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243-7 (2005). Thomas <i>et al.</i> J Exp Med. 2004 Aug 2; 200(3): 297–306.
5	<i>mucink</i>	PDTRPAPGSTAPPAHGVTS (SEQ ID NO: 312)	Jerome <i>et al.</i> J Immunol. 151(3):1654-62 (1993).

Таблица 7. Рак печени

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>G250 / MN / CAIX</i>	HLSTAFARV (SEQ ID NO: 375); KIFGSLAFL (SEQ ID NO: 376); IISAVVGIL (SEQ ID NO: 377);	Vissers <i>et al.</i> Cancer Res. 59(21):5554-9 (1999). Fisk <i>et al.</i> J Exp Med. 181(6):2109-17 (1995). Brossart <i>et al.</i> Cancer Res. 58(4):732-6 (1998).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ALCRWGLLL (SEQ ID NO: 378); ILHNGAYSL (SEQ ID NO: 379); RLLQETELV (SEQ ID NO: 380); VVKGVVFGI (SEQ ID NO: 381); и YMIMVKCWMI (SEQ ID NO: 382)	Kawashima <i>et al.</i> Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Rongcun <i>et al.</i> J Immunol. 163(2):1037-44 (1999).
2	Гепсин	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 383); GLQLGVQAV (SEQ ID NO: 384); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 385)	Guo <i>et al.</i> Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).
3	Карбоксилэстераза кишечника	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 386)	Ronsin <i>et al.</i> J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
4	Альфа-фетопротеин	GVALQTMKQ (SEQ ID NO: 387); FMNKFIYEI (SEQ ID NO: 388); и QLAVSVILRV (SEQ ID NO: 389)	Butterfield <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3134-42 (1999). Pichard <i>et al.</i> J Immunother. 31(3):246-53 (2008) Alisa <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 11(18):6686-94 (2005).
5	M-CSF	LPAVVGLSPGEQEY (SEQ ID NO: 390)	Probst-Kepper <i>et al.</i> J Exp Med. 193(10):1189-98 (2001).
6	PBF	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 221)	Tsukahara <i>et al.</i> Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
7	PSMA	NYARTEDFF (SEQ ID NO: 391)	Horiguchi <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 8(12):3885-92 (2002).
8	NY-ESO-1	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 392))	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)	September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jäger <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLA MPFATPMEAE LA RRS LAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLA MPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT AADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLA MPFA (SEQ ID NO: 255) QGAMLA AQERRVPRAAEV PR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAE LARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT AADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLA MPFATPMEAE LA RRS LAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLA MPFATPM (SEQ ID NO: 263)	Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
9	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCPGMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
10	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
11	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
12	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
1 3	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
1 4	<i>c-тус</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
1 5	<i>циклин B1</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
1 6	<i>p53</i>	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 283)	Hung <i>et al.</i> Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
1 7	<i>p62</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
1 8	<i>Сурвивин</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 8. Колоректальный рак

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>ENAH (hMena)</i>	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 337)	Di Modugno <i>et al.</i> Int. J Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	<i>Карбоксилэстераза кишечника</i>	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 386)	Ronsin <i>et al.</i> J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
3	<i>CASP-5</i>	FLIIWQNTM (SEQ ID NO: 392)	Schwitalle <i>et al.</i> Cancer Immun. 4: 14 (2004).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
4	<i>COA-1</i>	TLYQDDTLTLQAAG (SEQ ID NO: 393)	Maccalli <i>et al.</i> Cancer Res. 63(20):6735-43 (2003).
5	<i>OGT</i>	SLYKFSPFPL (SEQ ID NO: 394)	Ripberger. J Clin Immunol. 23(5):415-23 (2003).
6	<i>OS-9</i>	KELEGILLL (SEQ ID NO: 395)	Vigneron <i>et al.</i> Cancer Immun. 2: 9 (2002).
7	<i>TGF-бета RII</i>	RLSSCVPVA (SEQ ID NO: 396)	Linnebacher <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 93(1):6-11 (2001).
8	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAFLL (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAL (SEQ ID	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 246) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT AADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPFAR (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL	Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		(SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT AADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAELA RRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
9	CEA/PMEL <i>gp100</i>	<i>um</i> TYRPGVNLSSLSC (SEQ ID NO: 265) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO: 266) YACFVSNLATGRNNS (SEQ ID NO: 267) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 268) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 268) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 268) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO: 266) NSIVKSITVSASG (SEQ ID NO: 269) KTWGQYWQV (SEQ ID NO: 270) AMLGHTTMEV (SEQ ID	Duffy, Clin. Chem. 47(4):624-30 (2001). Parkhurst <i>et al.</i> Mol. Ther. 19(3):620-6 (2011). Galanis <i>et al.</i> Cancer Res. 70(3):875-82 (2010). Bast <i>et al.</i> Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553-9 (1984). Crosti <i>et al.</i> J Immunol. 176(8):5093-9 (2006). Kobayashi <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 8(10):3219-25 (2002). Campi <i>et al.</i> Cancer Res. 63(23):8481-6 (2003). Bakker <i>et al.</i> Int J Cancer. 62(1):97-102 (1995). Tsai <i>et al.</i> J Immunol. 158(4):1796-802 (1997). Kawakami <i>et al.</i> J Immunol.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 271) MLGTHTMEV (SEQ ID NO: 627) ITDQVPFSV (SEQ ID NO: 272) YLEPGPVTA (SEQ ID NO: 273) LLDGTATLRL (SEQ ID NO: 274) VLYRYGSFSV (SEQ ID NO: 275) SLADTNSLAV (SEQ ID NO: 276) RLMKQDFSV (SEQ ID NO: 277) RLPRIFCSC (SEQ ID NO: 278) LIYRRRLMK (SEQ ID NO: 279) ALLAVGATK (SEQ ID NO: 280) IALNFPQSQK (SEQ ID NO: 281) RSYVPLAHR (SEQ ID NO: 282)	154(8):3961-8 (1995). Cox <i>et al.</i> Science. 264(5159):716-9 (1994). Kawakami <i>et al.</i> J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Kawakami <i>et al.</i> J Immunol. 161(12):6985-92 (1998). Skipper <i>et al.</i> J Immunol. 157(11):5027-33 (1996). Michaux <i>et al.</i> J Immunol. 192(4):1962-71 (2014).
10	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
11	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
12	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO:	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
1 3	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAFI (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCPGMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
1 4	<i>MAGE-A2</i>	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 356) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 357) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346)	Kawashima <i>et al.</i> Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
1 5	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
1 6	<i>TAG-1</i>	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 335) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
1 7	<i>TAG-2</i>	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
1 8	<i>c-тус</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
1 9	<i>циклин B1</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
2 0	<i>MUC1</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
2 1	<i>p53</i>	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 283)	Hung <i>et al.</i> Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
2 2	<i>p62</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
2 3	<i>Сурвиеин</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
2	<i>gp70</i>		Castle <i>et al.</i> , BMC Genomics

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
4			15:190 (2014)

Таблица 9. Рак щитовидной железы

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>CALCA</i>	VLLQAGSLHA (SEQ ID NO: 397)	El Hage <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105(29):10119-24 (2008).
2	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAEARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPF (SEQ ID NO: 255) QGAMLAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAEARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAEARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442- 8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598- 606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185- 95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046- 54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345- 54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			66(9):4922-8 (2006).
5	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAFI (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCPGMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			36 (2004). <i>Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 98(7):3964-9 (2001). <i>Slager et al. J Immunol.</i> 172(8):5095-102 (2004). <i>Jager et al. J Exp Med.</i> 191(4):625-30 (2000). <i>Slager et al. J Immunol.</i> 170(3):1490-7 (2003). <i>Wang et al. Immunity.</i> 20(1):107-18 (2004). <i>Hasegawa et al. Clin Cancer Res.</i> 12(6):1921-7 (2006).
7	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al. Int J Cancer.</i> 107(5):863-5 (2003).

Таблица 10. Рак легких

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>CD274</i>	LLNAFTVTV (SEQ ID NO: 398)	Munir <i>et al.</i> Cancer Res. 73(6):1764-76 (2013).
2	<i>mdm-2</i>	VLFYLGQY (SEQ ID NO: 399)	Asai <i>et al.</i> Cancer Immun. 2: 3 (2002).
3	<i>альфа-актинин-4</i>	FIASNGVKLV (SEQ ID NO: 400)	Echchakir <i>et al.</i> Cancer Res. 61(10):4078-83 (2001).
4	<i>Фактор элонгации 2 (плоскоклеточная карцинома легких)</i>	ETVSEQSNV (SEQ ID NO: 401)	Hogan <i>et al.</i> Cancer Res. 58(22):5144-50 (1998).
5	<i>ME1 (немелкоклеточная карцинома легких)</i>	FLDEFMEGV (SEQ ID NO: 402)	Karanikas <i>et al.</i> Cancer Res. 61(9):3718-24 (2001).
6	<i>NFYC (плоскоклеточная карцинома легких)</i>	QQITKTEV (SEQ ID NO: 403)	Takenoyama <i>et al.</i> Int. J Cancer. 118(8):1992-7 (2006).
7	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO:	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLA MPFATPMEAELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLA MPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT AADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLA MPFA (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAAEV	161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		PR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAE LARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT AADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFY LAMPFATPMEAE LARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFY LAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
8	<i>GAGE-1,2,8</i>	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 404)	Van den Eynde <i>et al.</i> J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
9	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
10	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
11	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO:	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		320)	
1 2	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCPGMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
1 3	<i>MAGE-A2</i>	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 356) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 357) REPVTKAEM (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358)	Kawashima <i>et al.</i> Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
1 4	<i>MAGE-A6</i> (плоскоклеточная карцинома легких)	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 529) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 530) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 406) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Zorn <i>et al.</i> Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam <i>et al.</i> J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme <i>et al.</i> Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
1 5	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
1 6	<i>TAG-1</i>	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 335) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
1 7	<i>TAG-2</i>	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
1 8	<i>TRAG-3</i>	CEFACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 366)	Janjic <i>et al.</i> J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
1 9	<i>XAGE-1b/GAGED2a</i> (немелкоклеточный рак легких)	RQKKIRIQL (SEQ ID NO: 407) HLGSRQKKIRIQLRSQ (SEQ ID NO: 408) CATWKVICKSCISQTPG (SEQ ID NO: 409)	Ohue <i>et al.</i> Int J Cancer. 131(5):E649-58 (2012). Shimono <i>et al.</i> Int J Oncol. 30(4):835-40 (2007).
2 0	<i>c-мус</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			1544 (2009)
2 1	<i>циклин B1</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
2 2	<i>Her2/Neu</i>	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 284) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 285) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 286) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 287) ALIHHNTHL (SEQ ID NO: 288) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 289) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 290) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 291)	Nakatsuka <i>et al.</i> Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils <i>et al.</i> Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino <i>et al.</i> Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino <i>et al.</i> J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima <i>et al.</i> Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa <i>et al.</i> Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
2 3	<i>MUC1</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
2 4	<i>p53</i>	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 283)	Hung <i>et al.</i> Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
2 5	<i>p62</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
2 6	<i>Сурвевин</i>		Reuschenbach <i>et al.</i> Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			1544 (2009)

Таблица 11. Рак предстательной железы

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>DKK1</i>	ALGGHPLLGV (SEQ ID NO: 368)	Qian <i>et al.</i> Blood. 110(5):1587-94 (2007).
2	<i>ENAH (hMena)</i>	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 337)	Di Modugno <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 109(6):909-18 (2004).
3	<i>Калликреин 4</i>	FLGYLILGV (SEQ ID NO: 410); SVSESDTIRSISIAS (SEQ ID NO: 199); LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO: 209); и RMPTVLQCVNVSVS (SEQ ID NO: 220)	Wilkinson <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 61(2):169-79 (2012). Hural <i>et al.</i> J. Immunol. 169(1):557-65 (2002).
4	<i>PSMA</i>	NYARTEDFF (SEQ ID NO: 391)	Horiguchi <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 8(12):3885-92 (2002).
5	<i>STEAP1</i>	MIAVFLPIV (SEQ ID NO: 411) и HQQYFYKIPILVINK (SEQ ID NO: 412)	Rodeberg <i>et al.</i> Clin. Cancer Res.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		412)	Res. 11(12):4545-52 (2005). Kobayashi <i>et al.</i> Cancer Res. 67(11):5498- 504 (2007).
6	PAP	FLFLLFFWL (SEQ ID NO: 413); TLMSAMTNL (SEQ ID NO: 414); и ALDVYNGLL (SEQ ID NO: 415)	Olson <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 59(6):943-53 (2010).
7	PSA (карцинома предстательной железы)	FLTPKKLQCV (SEQ ID NO: 416) и VISNDVCAQV (SEQ ID NO: 417)	Correale <i>et al.</i> J Natl. Cancer Inst. 89(4):293- 300 (1997).
8	NY-ESO-1	ограниченный HLA-A2 пептид p157– 165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAE (SEQ ID NO: 246)	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453- 8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265- 70 (1998). Chen <i>et al.</i> J

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		KEFTVSGNILT I (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPF A (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO:	Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		264)	54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325- 38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964- 9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751- 9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363- 8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
9	<i>BAGE-1</i> (немелкоклеточная карцинома легких)	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 340)	Boel <i>et al.</i> Immunity. 2(2):167-75 (1995).
10	<i>GAGE-1,2,8</i> (немелкоклеточная карцинома легких)	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 404)	Van den Eynde <i>et al.</i> J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
11	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i> (немелкоклеточная карцинома легких и аденокарцинома легких)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
12	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
13	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
14	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
15	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAFI (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCPGMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
16	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 12. Рак почки

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>FGF5</i>	NTYASPRFK (SEQ ID NO: 419)	Hanada <i>et al.</i> Nature. 427(6971):252-6 (2004).
2	<i>Генсин</i>	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 383); GLQLGVQAV (SEQ ID NO: 384); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO:	Guo <i>et al.</i> Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		385)	
3	<i>Карбоксилэстераза кишечника</i>	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 386)	Ronsin <i>et al.</i> J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
4	<i>M-CSF</i>	LPAVVGLSPGEQEY (SEQ ID NO: 390)	Probst-Kepper <i>et al.</i> J Exp Med. 193(10):1189-98 (2001).
5	<i>RU2AS</i>	LPRWPPPQL (SEQ ID NO: 369)	Van Den Eynde <i>et al.</i> J. Exp. Med. 190(12):1793-800 (1999).
6	<i>hsp70-2</i> (почечно-клеточная карцинома)	SLFEGIDIYT (SEQ ID NO: 420)	Gaudin <i>et al.</i> J. Immunol. 162(3):1730-8 (1999).
7	<i>Маннан-MUC-1</i> (почечно-клеточная карцинома)	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 312) STAPPVHNV (SEQ ID NO: 313) LLLLTVLTV (SEQ ID NO: 314) PGSTAPPAHGVT (SEQ ID NO: 315)	Loveland <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Loveland <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Godelaine <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma <i>et al.</i> Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen <i>et al.</i> Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011). Jerome <i>et al.</i> J Immunol. 151(3):1654-62 (1993). Brossart <i>et al.</i> Blood.

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			93(12):4309-17 (1999). Hiltbold <i>et al.</i> Cancer Res. 58(22):5066-70 (1998).
8	<i>MAGE-A9</i> (почечно-клеточная карцинома)	ALSVMGVYV (SEQ ID NO: 421)	Oehlrich <i>et al.</i> Int J Cancer. 117(2):256-64 (2005).

Таблица 13. Меланома

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>Гепсин</i>	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 383); GLQLGVQA (SEQ ID NO: 422); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 385)	Guo <i>et al.</i> Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).
2	<i>ARTC1</i>	YSVYFNLPADTIYTN (SEQ ID NO: 423)	Wang et al J Immunol. 174(5):2661-70 (2005).
3	<i>B-RAF</i>	EDLTVKIGDFGLATEKSR WSGSHQFEQLS (SEQ ID NO: 424)	Sharkey <i>et al.</i> Cancer Res. 64(5):1595-9 (2004).
4	<i>бета-катенин</i>	SYLDSGIHF (SEQ ID NO: 425)	Robbins <i>et al.</i> J. Exp. Med. 183(3):1185-92 (1996).
5	<i>Cdc27</i>	FSWAMDLDPKGA (SEQ ID NO: 426)	Wang <i>et al.</i> Science. 284(5418):1351-4 (1999).
6	<i>CDK4</i>	ACDPHSGHFV (SEQ ID NO: 427)	Wölfel <i>et al.</i> Science. 269(5228):1281-4 (1995).
7	<i>CDK12</i>	CILGKLFTK (SEQ ID NO: 428)	Robbins <i>et al.</i> Nat Med. 19(6):747-52. (2013).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
8	<i>CDKN2A</i>	AVCPWTWLR (SEQ ID NO: 429)	Huang <i>et al.</i> J Immunol. 172(10):6057-64 (2004).
9	<i>CLPP</i>	ILDKVLVHL (SEQ ID NO: 430)	Corbière <i>et al.</i> Cancer Res. 71(4):1253-62 (2011).
10	<i>CSNK1A1</i>	GLFGDIYLA (SEQ ID NO: 431)	Robbins <i>et al.</i> Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
11	<i>FNI</i>	MIFEKHGFRRTTPP (SEQ ID NO: 432)	Wang <i>et al.</i> J Exp Med. 195(11):1397-406 (2003).
12	<i>GAS7</i>	SLADEAEVYL (SEQ ID NO: 433)	Robbins, <i>et al.</i> Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
13	<i>GPMB</i>	TLDWLLQTPK (SEQ ID NO: 434)	Lennerz <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
14	<i>HAUS3</i>	ILNAMIANKI (SEQ ID NO: 435)	Robbins <i>et al.</i> Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
15	<i>LDLR-фукозилтрансфераза</i>	WRRAPAPGA (SEQ ID NO: 436) и PVTWRRAPA (SEQ ID NO: 437)	Wang <i>et al.</i> J Exp Med. 189(10):1659-68 (1999).
16	<i>MART2</i>	FLEGNEVGKTY (SEQ ID NO: 438)	Kawakami <i>et al.</i> J Immunol. 166(4):2871-7 (2001).
17	<i>MATN</i>	KTLTSVFQK (SEQ ID NO: 439)	Robbins <i>et al.</i> Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
18	<i>MUM-1</i>	EEKLIVVLF (SEQ ID NO: 440)	Coulie <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92(17):7976-80 (1995).
19	<i>MUM-2</i>	SEIFRSGLDSY (SEQ ID NO: 441) и FRSGGLDSYV (SEQ ID NO: 442)	Chiari <i>et al.</i> Cancer Res. 59(22):5785-92 (1999).
20	<i>MUM-3</i>	EAFIQPITR (SEQ ID NO: 443)	Baurain <i>et al.</i> J. Immunol. 164(11):6057-66 (2000).
21	<i>нео-PAP</i>	RVIKNSIRLTL (SEQ ID	Topalian <i>et al.</i> Cancer Res.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 444)	62(19):5505-9 (2002).
22	<i>Миозин I класса</i>	KINKNPKYK (SEQ ID NO: 445)	Zorn, <i>et al.</i> Eur. J. Immunol. 29(2):592-601 (1999).
23	<i>PPP1R3B</i>	YTDFHCQYV (SEQ ID NO: 446)	Robbins <i>et al.</i> Nat Med. 19(6):747-52 (2013). Lu <i>et al.</i> J Immunol. 190(12):6034-42 (2013).
24	<i>PRDX5</i>	LLDDLLVSI (SEQ ID NO: 447)	Sensi <i>et al.</i> Cancer Res. 65(2):632-40 (2005).
25	<i>PTPRK</i>	PYYFAAELPPRNLPEP (SEQ ID NO: 448)	Novellino <i>et al.</i> J. Immunol. 170(12):6363-70 (2003).
26	<i>N-ras</i>	ILDTAGREEY (SEQ ID NO: 449)	Linard <i>et al.</i> J. Immunol. 168(9):4802-8 (2002).
27	<i>RBAF600</i>	RPHVPESAF (SEQ ID NO: 450)	Lennerz <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
28	<i>SIRT2</i>	KIFSEVTLK (SEQ ID NO: 451)	Lennerz <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
29	<i>SNRPD1</i>	SHETVHIEL (SEQ ID NO: 452)	Lennerz <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
30	<i>Триозофосфатизомераза</i>	GELIGILNAAKVPAD (SEQ ID NO: 453)	Pieper <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):757-66 (1999).
31	<i>OAI</i>	LYSACFWWL (SEQ ID NO: 454)	Touloukian <i>et al.</i> J. Immunol. 170(3):1579-85 (2003).
32	<i>RAB38/NY-MEL-1</i>	VLHWDPE TV (SEQ ID NO: 455)	Walton <i>et al.</i> J Immunol. 177(11):8212-8 (2006).
33	<i>TRP-1/gp75</i>	MSLQRQFLR (SEQ ID NO: 456); ISPNSVFSQWRVVCDSLE DY (SEQ ID NO: 457); SLPYWNFATG (SEQ ID NO: 458); и	Touloukian <i>et al.</i> Cancer Res. 62(18):5144-7 (2002). Robbins <i>et al.</i> J. Immunol. (10):6036-47 (2002). Osen <i>et al.</i> PLoS One. 5(11):e14137 (2010).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		SQWRVVCDSLEDYDT (SEQ ID NO: 459)	
34	<i>TRP-2</i>	SVYDFFVWL (SEQ ID NO: 460); TLDSQVMSL (SEQ ID NO: 461); LLGPGRPYR (SEQ ID NO: 462); ANDPIFVVL (SEQ ID NO: 463); QCTEVRADTRPWSGP (SEQ ID NO: 464); и ALPYWNFATG (SEQ ID NO: 465)	Parkhurst <i>et al.</i> Cancer Res. 58(21):4895-901 (1998). Noppen <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 87(2):241-6 (2000). Wang <i>et al.</i> J. Exp. Med. 1184(6):2207-16 (1996). Wang <i>et al.</i> J. Immunol. 160(2):890-7 (1998). Castelli <i>et al.</i> J. Immunol. 162(3):1739-48 (1999). Paschen <i>et al.</i> Clin. Cancer Res. (14):5241-7 (2005). Robbins <i>et al.</i> J. Immunol. 169(10):6036-47 (2002).
35	<i>тирозиназа</i>	KCDICTDEY (SEQ ID NO: 466); SSDYVIPIGTY (SEQ ID NO: 467); MLLAVLYCL (SEQ ID NO: 468); CLLWSFQTSA (SEQ ID NO: 469); YMDGTMSQV (SEQ ID NO: 470); AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 236); IYMDGTADFSF (SEQ ID NO: 471); QCSGNFMGF (SEQ ID	Kittlesen <i>et al.</i> J. Immunol. 160(5):2099-106 (1998). Kawakami <i>et al.</i> J. Immunol. (12):6985-92 (1998). Wölfel <i>et al.</i> Eur. J. Immunol. 24(3):759-64 (1994). Riley <i>et al.</i> J. Immunother. 24(3):212-20 (2001). Skipper <i>et al.</i> J. Exp. Med. 183(2):527-34 (1996). Kang <i>et al.</i> J. Immunol. 155(3):1343-8 (1995). Dalet <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108(29):E323-31 (2011) Lennerz <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 472); TPRLPSSADVEF (SEQ ID NO: 473); LPSSADVEF (SEQ ID NO: 474); LHHAFVDSIF (SEQ ID NO: 475); SEIWRDIDF (SEQ ID NO: 476); QNILLSNAPLGPQFP (SEQ ID NO: 477); SYLQDSDPDSFQD (SEQ ID NO: 478); и FLLHHAFVDSIFEQWLQR HRP (SEQ ID NO: 479)	U.S.A. 102(44):16013-8 (2005). Benlalam <i>et al.</i> J. Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Morel <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 83(6):755-9 (1999). Brichard <i>et al.</i> Eur. J. Immunol. 26(1):224-30 (1996). Topalian <i>et al.</i> J. Exp. Med. (5):1965-71 (1996). Kobayashi <i>et al.</i> Cancer Res. 58(2):296-301 (1998).
36	Мелан-А/MART-1	YTAEAAAGIGILTVILGV LLLIGCWYCRR (SEQ ID NO: 480)	Meng <i>et al.</i> J. Immunother. 23:525-534 (2011)
37	<i>gp100/Pmel17</i>	ALNFPGSQK (SEQ ID NO: 481) ALNFPGSQK (SEQ ID NO: 481) VYFFLPDHL (SEQ ID NO: 482) RTKQLYPEW (SEQ ID NO: 483) HTMEVTVYHR (SEQ ID NO: 484) SSPGCQPPA (SEQ ID NO: 485) VPLDCVLYRY (SEQ ID	El Hage <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105(29):10119-24 (2008). Kawashima <i>et al.</i> Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Robbins <i>et al.</i> J Immunol. 159(1):303-8 (1997). Sensi <i>et al.</i> Tissue Antigens. 59(4):273-9 (2002). Lennerz <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 102(44):16013-8 (2005). Benlalam <i>et al.</i> J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Vigneron <i>et al.</i> Tissue Antigens.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 486) LPHSSSHWL (SEQ ID NO: 487) SNDGPTLI (SEQ ID NO: 488) GRAMLGTHTMEVTY (SEQ ID NO: 489) WNRQLYPEWTEAQRDL (SEQ ID NO: 490) TTEWVETTARELPIPEPE (SEQ ID NO: 491) TGRAMLGTHTMEVTY H (SEQ ID NO: 492) GRAMLGTHTMEVTY (SEQ ID NO: 489)	65(2):156-62 (2005). Castelli <i>et al.</i> J Immunol. 162(3):1739-48 (1999). Touloukian <i>et al.</i> J Immunol. 164(7):3535-42 (2000). Parkhurst <i>et al.</i> J Immunother. 27(2):79-91 (2004). Lapointe <i>et al.</i> J Immunol. 167(8):4758-64 (2001). Kobayashi <i>et al.</i> Cancer Res. 61(12):4773-8 (2001).
38	NY-ESO-1	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241)	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatich <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPE SRL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFY LAMPFATPMEAEL ARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO:	161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		254) RLLEFYLAMPFFA (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT AADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
39	<i>BAGE-1</i>	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 340)	Boel <i>et al.</i> Immunity. 2(2):167-75 (1995).
40	<i>GAGE-1,2,8</i>	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 404)	Van den Eynde <i>et al.</i> J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
41	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i> (меланомы кожи)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
42	<i>GnTVf</i>	VLPDVFIRCV (SEQ ID NO: 493) VLPDVFIRC (SEQ ID NO: 628)	Guilloux <i>et al.</i> J Exp Med. 183(3):1173-83 (1996).
43	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
44	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
45	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
46	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAFI (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		(SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
47	<i>LY6K</i>	RYCNLEGPPPI (SEQ ID NO: 494) KWTEPYCVIAAVKIFPRF FMVAKQ (SEQ ID NO: 495) KCKKIRYCNLEGPPINSSV F (SEQ ID NO: 496)	Suda <i>et al.</i> Cancer Sci. 98(11):1803-8 (2007). Tomita <i>et al.</i> Oncoimmunology. 3:e28100 (2014).
48	<i>MAGE-A1</i>	EADPTGHSY (SEQ ID NO: 341) KVLEYVIKV (SEQ ID NO: 342) SLFRAVITK (SEQ ID NO: 343) EVYDGREHSA (SEQ ID NO: 344) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 345) EADPTGHSY (SEQ ID NO: 341)	Traversari <i>et al.</i> J Exp Med. 176(5):1453-7 (1992). Ottaviani <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214-20 (2005). Pascolo <i>et al.</i> Cancer Res. 61(10):4072-7 (2001). Chaux <i>et al.</i> J Immunol. 163(5):2928-36 (1999). Luiten <i>et al.</i> Tissue Antigens. 55(2):149-52 (2000). Luiten <i>et al.</i> Tissue Antigens. 56(1):77-81 (2000).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) KEADPTGHSY (SEQ ID NO: 347) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 348) ITKKVADLVGF (SEQ ID NO: 349) SAFPTTINF (SEQ ID NO: 350) SAYGEPRKL (SEQ ID NO: 351) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 345) TSCILESLFRAVITK (SEQ ID NO: 352) PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID NO: 353) FLLKRYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 354) EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO: 355)	Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Stroobant <i>et al.</i> Eur J Immunol. 42(6):1417-28 (2012). Corbière <i>et al.</i> Tissue Antigens. 63(5):453-7 (2004). Goodyear <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751-61 (2011). van der Bruggen <i>et al.</i> Eur J Immunol. 24(9):2134-40 (1994). Wang <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999). Chaux <i>et al.</i> Eur J Immunol. 31(6):1910-6 (2001).
49	MAGE-A6	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 529) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 530) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) ISGGPRISY (SEQ ID NO:	Zorn <i>et al.</i> Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam <i>et al.</i> J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme <i>et al.</i> Cancer Immun.

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		406) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	3:17 (2003). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
50	<i>MAGE-A10</i>	GLYDGMEHL (SEQ ID NO: 497) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 348)	Huang <i>et al.</i> J Immunol. 162(11):6849-54 (1999). Chaux <i>et al.</i> J Immunol. 163(5):2928-36 (1999).
51	<i>MAGE-A12</i>	FLWGPRALV (SEQ ID NO: 498) VRIGHLYIL (SEQ ID NO: 499) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) REPFTKAEMLGSVIR (SEQ ID NO: 500) AELVHFLLLKYRAR (SEQ ID NO: 501)	van der Bruggen <i>et al.</i> Eur J Immunol. 24(12):3038-43 (1994). Heidecker <i>et al.</i> J Immunol. 164(11):6041-5 (2000). Panelli <i>et al.</i> J Immunol. 164(8):4382-92 (2000). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Wang <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
52	<i>MAGE-C2</i>	LLFGLALIEV (SEQ ID NO: 502) ALKDVEERV (SEQ ID NO: 405) SESIKKKVL (SEQ ID NO: 503) ASSTLYLVF (SEQ ID NO: 504) SSTLYLVFSPSSFST (SEQ ID NO: 505)	Ma <i>et al.</i> Int J Cancer. 109(5):698-702 (2004). Godelaine <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma <i>et al.</i> Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen <i>et al.</i> Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011).
53	<i>NA88-A</i>	QGQHFLQKV (SEQ ID NO: 506)	Moreau-Aubry <i>et al.</i> J Exp Med. 191(9):1617-24 (2000).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
54	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
55	<i>SSX-2</i>	KASEKIFYV (SEQ ID NO: 360) EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO: 361) FGRLQGISPKI (SEQ ID NO: 362) WEKMKASEKIFYVYMKR K (SEQ ID NO: 363) KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ ID NO: 364) KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO: 365)	Ayyoub <i>et al.</i> J Immunol. 168(4):1717-22 (2002). Ayyoub <i>et al.</i> J Immunol. 172(11):7206-11 (2004). Neumann <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333-46 (2011). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Neumann <i>et al.</i> Int J Cancer. 112(4):661-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> J Clin Invest. 113(8):1225-33 (2004).
56	<i>SSX-4</i>	INKTSGPKRGKHAWTHR LRE (SEQ ID NO: 329) YFSKKEWEKMKSSSEKIV YVY (SEQ ID NO: 330) MKLNYEVMTKLGFKVTL PPF (SEQ ID NO: 331) KHAWTHRLRERKQLVV YEEI (SEQ ID NO: 332) LGFKVTLPPFMRSKRAA DFH (SEQ ID NO: 333) KSSEKIVYVYMKLNYEV MTK (SEQ ID NO: 334) KHAWTHRLRERKQLVV YEEI (SEQ ID NO: 332)	Ayyoub <i>et al.</i> J Immunol. 174(8):5092-9 (2005). Valmori <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(2):398-404 (2006).
57	<i>TRAG-3</i>	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 366)	Janjic <i>et al.</i> J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
58	<i>TRP2-INT2g</i>	EVISCKLIKR (SEQ ID NO: 367)	Lupetti <i>et al.</i> J Exp Med.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		507)	188(6):1005-16 (1998).
59	<i>pgk</i>		Morgan <i>et al.</i> , J. Immunol. 171:3287-3295 (2003)

Таблица 14. Плоскоклеточная карцинома

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>CASP-8</i>	FPSDSWCYF (SEQ ID NO: 508)	Mandrizzato <i>et al.</i> J. Exp. Med. 186(5):785-93 (1997).
2	<i>p53</i>	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 283)	Ito <i>et al.</i> Int. J. Cancer. 120(12):2618-24 (2007).
3	<i>SAGE</i>	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 509)	Miyahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).

Таблица 15. Хронический миелоидный лейкоз

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>BCR-ABL</i>	SSKALQRPV (SEQ ID NO: 510); GFKQSSKAL (SEQ ID NO: 511); ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO: 512); и ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO: 512)	Yotnda <i>et al.</i> J. Clin. Invest. 101(10):2290-6 (1998). Bosch <i>et al.</i> Blood. 88(9):3522-7 (1996). Makita <i>et al.</i> Leukemia. 16(12):2400-7 (2002).
2	<i>dek-can</i>	TMKQICKKEIRRLHQY (SEQ ID NO: 513)	Makita <i>et al.</i> Leukemia. 16(12):2400-7 (2002).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
3	<i>EFTUD2</i>	KILDAVVAQK (SEQ ID NO: 514)	Lennerz <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
4	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i>	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 16. Острый лимфобластный лейкоз

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>ETV6-AML1</i>	RIAECILGM (SEQ ID NO: 515) и IGRIAECILGMNPSR (SEQ ID NO: 516)	Yotnda <i>et al.</i> J. Clin. Invest. (2):455-62 (1998). Yun <i>et al.</i> Tissue Antigens. 54(2):153-61 (1999).
2	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i>	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 17. Острый миелогенный лейкоз

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>FLT3-ITD</i>	YVDFREYEYY (SEQ ID NO: 517)	Graf <i>et al.</i> Blood. 109(7):2985-8 (2007).
2	<i>Cyclin-A1</i>	FLDRFLSCM и (SEQ ID NO: 518) SLIAAAAFCLA (SEQ ID NO: 519)	Ochsenreither <i>et al.</i> Blood. 119(23):5492-501 (2012).
3	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i>	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 18. Хронический лимфоцитарный лейкоз

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>FNDC3B</i>	VVMSWAPPV (SEQ ID NO: 520)	Rajasagi <i>et al.</i> Blood. 124(3):453-62 (2014).
2	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i>	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 19. Промиелоцитарный лейкоз

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>pml-RAR-альфа</i>	NSNHVASGAGEAAIETQS SSSEEIV (SEQ ID NO: 521)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> Blood. 81(5):1369-75 (1993).
2	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i>	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 20. Множественная миелома

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>MAGE-C1</i>	ILFGISLREV (SEQ ID NO: 522) KVVEFLAML (SEQ ID NO: 523) SSALLSIFQSSPE (SEQ ID NO: 524) SFSYTLLSL (SEQ ID NO: 525) VSSFFSYTL (SEQ ID NO: 526)	Anderson <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 60(7):985-97 (2011). Nuber <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 107(34):15187-92 (2010).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
2	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный пептид HLA-A2 p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAE (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAE (SEQ ID NO: 249)	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005).

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		249) FATPMEAEELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAEELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPFAM (SEQ ID NO: 255) QGAMLAQAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAEELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261)	Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAE ARSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
3	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRRPWKRSWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	(2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
4	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
5	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
6	<i>KM-HN-1</i>	NYNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
7	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 21. В-клеточная лимфома

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источник
1	<i>D393-CD20</i>	KPLFRRMSSLELVIA (SEQ ID NO: 528)	Vauchy <i>et al.</i> Int J Cancer. 137(1):116-26 (2015).

Таблица 22. Карцинома мочевого пузыря

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>BAGE-1</i>	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 340)	Boel <i>et al.</i> Immunity. 2(2):167-75 (1995).
2	<i>GAGE-1,2,8</i>	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 340)	Van den Eynde <i>et al.</i> J Exp Med.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		404)	182(3):689-98 (1995).
3	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i>	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
4	<i>MAGE-A4</i> (переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря)	EVDPASNTY (SEQ ID NO: 325) GVYDGREHTV (SEQ ID NO: 326) NYKRCFPVI (SEQ ID NO: 327) SESLKMIF (SEQ ID NO: 328)	Kobayashi <i>et al.</i> Tissue Antigens. 62(5):426-32 (2003). Duffour <i>et al.</i> Eur J Immunol. 29(10):3329-37 (1999). Miyahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005). Ottaviani <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(7):867-72 (2006). Zhang <i>et al.</i> Tissue Antigens. 60(5):365-71 (2002).
5	<i>MAGE-A6</i>	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 529) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 530) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 406) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Zorn <i>et al.</i> Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam <i>et al.</i> J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme <i>et al.</i> Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
6	<i>SAGE</i>	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 509)	Miyahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).
7	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный пептид HLA-A2 p157-165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTIR (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID	September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knight <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res.

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 238) ARGPEsrLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYlAMPFATPMEAEl ARRSlaQ (SEQ ID NO: 252) EFYlAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNIlTIRl TAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYlAMPFA (SEQ ID NO: 255) QGAMLaAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAElARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNIlTIRl T (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNIlTIRl (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNIlTIRl TAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYlAMPFATPMEAEl	16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
8	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO:	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		316)	62(19):5510-6 (2002).
10	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
11	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
12	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 23. Рак головы и шеи

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>BAGE-1</i> (плоскоклеточная карцинома головы и шеи)	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 340)	Boel <i>et al.</i> Immunity. 2(2):167-75 (1995).
2	<i>GAGE-1,2,8</i>	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 404)	Van den Eynde <i>et al.</i> J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
3	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i>	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
4	<i>LY6K</i>	RYCNLEGPPI (SEQ ID NO: 494) KWTEPYCVIAAVKIFPRF FMVAKQ (SEQ ID NO: 495) KCKKIRYCNLEGPPINSSV	Suda <i>et al.</i> Cancer Sci. 98(11):1803-8 (2007). Tomita <i>et al.</i> Oncoimmunology. 3:e28100 (2014).

		F (SEQ ID NO: 496)	
5	<i>MAGE-A3</i> (плоскоклеточная карцинома головы и шеи)	EVDPIGHLV (SEQ ID NO: 532) FLWGPRALV (SEQ ID NO: 498) KVAELVHFL (SEQ ID NO: 533) TFPDLESEF (SEQ ID NO: 534) VAELVHFL (SEQ ID NO: 535) MEVDPIGHLV (SEQ ID NO: 536) EVDPIGHLV (SEQ ID NO: 532) REPVTKAEM (SEQ ID NO: 346) AELVHFL (SEQ ID NO: 537) MEVDPIGHLV (SEQ ID NO: 536) WQYFFPVIF (SEQ ID NO: 538) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 539) RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO: 540) KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 539) ACYEFLWGPRALVETS (SEQ ID NO: 541) RKVAELVHFLLLKYR	Gaugler <i>et al.</i> J Exp Med. 179(3):921-30 (1994). van der Bruggen <i>et al.</i> Eur J Immunol. 24(12):3038-43 (1994). Kawashima <i>et al.</i> Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Oiso <i>et al.</i> Int J Cancer. 81(3):387-94 (1999). Miyagawa <i>et al.</i> Oncology. 70(1):54-62 (2006). Bilsborough <i>et al.</i> Tissue Antigens. 60(1):16-24 (2002). Schultz <i>et al.</i> Tissue Antigens. 57(2):103-9 (2001). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Schultz <i>et al.</i> J Exp Med. 195(4):391-9 (2002). Herman <i>et al.</i> Immunogenetics. 43(6):377-83 (1996). Russo <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 97(5):2185-90 (2000). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Schultz <i>et al.</i> Cancer Res. 60(22):6272-5 (2000). Cesson <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2011). Schultz <i>et al.</i> J Immunol. 172(2):1304-10 (2004). Zhang <i>et al.</i> J Immunol. 171(1):219-25 (2003). Cesson <i>et al.</i> Cancer Immunol

		(SEQ ID NO: 540) VIFSKASSSLQL (SEQ ID NO: 542) VFGIELMEVDPIGHL (SEQ ID NO: 543) GDNQIMPKAGLLIIV (SEQ ID NO: 544) TSYVKVLHHMVKISG (SEQ ID NO: 545) RKVAELVHFLLLKYRA (SEQ ID NO: 546) FLLLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 354)	Immunother. 60(1):23-35 (2010). Kobayashi <i>et al.</i> Cancer Res. 61(12):4773-8 (2001). Cesson <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2011). Consogno <i>et al.</i> Blood. 101(3):1038-44 (2003). Manici <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):871-6 (1999). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
6	<i>MAGE-A6</i>	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 529) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 530) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 406) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Zorn <i>et al.</i> Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam <i>et al.</i> J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme <i>et al.</i> Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
7	<i>SAGE</i>	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 509)	Miyahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).

Таблица 24. Рак пищевода

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>GAGE-3,4,5,6,7</i> (плоскоклеточная)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 418)	De Backer <i>et al.</i> Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

	карцинома пищевода и аденокарцинома пищевода)		
2	<i>MAGE-A2</i>	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 356) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 357) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Kawashima <i>et al.</i> Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
3	<i>MAGE-A6</i>	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 529) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 530) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 346) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 358) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 406) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 359)	Zorn <i>et al.</i> Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam <i>et al.</i> J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella <i>et al.</i> Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot <i>et al.</i> J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme <i>et al.</i> Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux <i>et al.</i> J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
4	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-

	(ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAEL ARRS LAQ (SEQ ID NO:	55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res.
--	--	---

		252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPFPA (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRL T (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAEL ARRS LAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
5	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999).

		SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRRPWKRSWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
6	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
7	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
8	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
9	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 25. Рак головного мозга

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>TAG-1</i>	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 335) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	<i>TAG-2</i>	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 26. Рак гортани

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>TAG-1</i>	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 335) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	<i>TAG-2</i>	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 27. Опухоли языка

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>TAG-1</i>	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 335) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	<i>TAG-2</i>	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 336)	Adair <i>et al.</i> J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 28. Синовиальная саркома

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAFI (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	<i>NY-ESO-1</i>	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		(ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ	55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010).

№	Опухлеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAEEL ARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPF (SEQ ID NO: 255) QGAMLAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAEELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRL T (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLAMPFATPMEAEEL ARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262)	Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
3	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
6	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 29. Нейробластома

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAFI (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 244)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther.

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLA AQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRRPWKRSWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	NY-ESO-1	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEAL AFL (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242)	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 248) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFYLAMPF (SEQ ID	Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 255) QGAMLAQERRVPRAAE VPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRL T (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLA MPFATPMEAEL ARSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLA MPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 30. Рак матки

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	<i>LAGE-1</i>	MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 321) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 322) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260) CLSRPWKRSWSAGSCP GMPHL (SEQ ID NO: 323) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 324)	Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi <i>et al.</i> J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager <i>et al.</i> Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang <i>et al.</i> Immunity. 20(1):107-18 (2004).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	NY-ESO-1	ограниченный HLA-A2 пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237)), ограниченный HLA-Cw3 p92–100 (LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238)) и ограниченный HLA-Cw6 p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 239)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 237) MLMAQEALAF (SEQ ID NO: 240) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 241) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 242) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 243) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 244) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 245) MPFATPMEAE (SEQ ID NO: 246) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 247) MPFATPMEA (SEQ ID	Jager <i>et al.</i> Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjjatic <i>et al.</i> PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori <i>et al.</i> Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse <i>et al.</i> Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang <i>et al.</i> J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 57(8):1185-95 (2008). Ebert <i>et al.</i> Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa <i>et al.</i> Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights <i>et al.</i> Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger <i>et al.</i> Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001).

№	Опухолеассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 248) FATPMEAEEL (SEQ ID NO: 249) FATPMEAEELAR (SEQ ID NO: 250) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 238) ARGPE SRL (SEQ ID NO: 239) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 251) LLEFY LAMPFATPMEAEELARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO: 254) RLLEFY LAMPFA (SEQ ID NO: 255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO: 256) PFATPMEAEELARR (SEQ ID NO: 257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 258) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 259) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 260)	Mandic <i>et al.</i> J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager <i>et al.</i> J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote <i>et al.</i> Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager <i>et al.</i> J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng <i>et al.</i> J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour <i>et al.</i> Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

№	Опухولةассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 261) PGVLLKEFTVSGNILTIRL TAADHR (SEQ ID NO: 254) LLEFYLA MPFATPME AEL ARRSLAQ (SEQ ID NO: 252) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 262) LLEFYLA MPFATPM (SEQ ID NO: 263) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 264)	
3	<i>HERV-K-MEL</i>	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 316)	Schiavetti <i>et al.</i> Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	<i>KK-LC-1</i>	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 317)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	<i>KM-HN-1</i>	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 318) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 319) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 320)	Fukuyama <i>et al.</i> Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji <i>et al.</i> Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	<i>Sp17</i>	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 306)	Chiriva-Internati <i>et al.</i> Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 31. Примеры белков, кодируемых генами Copenhagen Vaccinia, делетированными в векторе CopMD5p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
------------	-----	--------------------	-----------------------------------	-----------

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:219	C2L (26% 5')	AAA47999.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNF FKRIQDHHLKDEAAILNGINYHAFES LLDYIRWKKINITINNVEMILVAAIII DVPPVVDLCVKTMIHNNSTNCIRM FNFSKRYGIKKLYNASMSEIINNITA VTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVN VNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDII NILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKS TKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTIT HYSRTEYWTIVGNTDRQFYANANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDL ETKKWKTVTNMSSLKSEVSTCVND GKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGT SKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDI YVMGGVYTTYEKYVVLNDVECFT KNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDG DIYVITGITHETRNLYKYIVKEDK WIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYIL IIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTR NIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPS FLSNCEKQFLQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:24	C1L	AAA48000.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILM RHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSD SDYTSITKETLVSEIVEEYPDDCNKI LAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAV RFAILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYI EQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYISK ELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPN RFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKA FYK FIEYVSIDDRRKFKKELMSK	Внутри делеции
SEQ ID NO:25	N1L	AAA48001.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDF KKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMR	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			MTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDAKR MIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTI LFRMIETYFDDLMLDLYGEK	
SEQ ID NO:26	N2L	AAA48002.1	MTSSAMDNNPEPKVLEMVYDATILP EGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTY SSSIAILNRFLTMNKDELNNTQCHII KEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQ IRKRPNQHHTIDLFKKIKRTPYDTFK VDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYS YVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF	Внутри делеции
SEQ ID NO:27	M1L	AAA48003.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTM DNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVF RNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKG LDERFVEELLHRGYSPNETDDDGN YPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADP NACDKHNKTPLYYSGLTDDDEVIERI NLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLA CTDPSEFVFKKIMSIFEARIVDKFG KNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKL GISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKN VDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLT LLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQT VNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDS TDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIIC EDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNH FSVDSVVGHTCMSECVRLNNPVI LSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD KLDKSIIPFIAYFVLMHPDFCKNRR YFTSYKRFTDYYVHEGVSYEVFDD YF	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:28	M2L	AAA48004.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTIC PPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDIN STIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYG LEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKD NKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTIT CMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSC DITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYL HPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFI DELNQCLLDIKELSYDICYRE	Внутри делеции
SEQ ID NO:29	HR/K1L	AAA48005.1	MDLSRINTWWSKQLKSSKDTFK ADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTL LNAGALKNLLNEFPLHQAATLED TKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTAL YYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSI VSYFLSEIPSTFDLAILLSCHTTIKN GHVDMMLLLDYMTSTNTNNSLLF IPDIKLAI DNKDIEM LQALFKYDINI YSVNLE NVLLDDAEITKMIEKHVE YKSDSYTKDL DIVKNNKLDEIISK N KELRLMYVNCVKKN	Внутри делеции
SEQ ID NO:30	SPI-3/K2L	AAA48006.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGI VAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMS LLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGP AFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQ SFVDNTVCIKPLYYQQYHRFGLYR LNFRRD AVNKINSIVER RSGMSNVV DSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQ YPFDITKTRNASFTNKYGTCTVPM MNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRL PYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSIT AAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFS	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			IENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNAS FKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDE QGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFN TPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	
SEQ ID NO:31	K ORF A	AAA48007.1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAHHIIF VIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVL ISKTSIACFSDIKRILPCTFKIYSINDC P	Внутри делеции
SEQ ID NO:32	K ORF B	AAA48008.1	MGTVFVPYLLVKLALRVLVISNGY CHVPLKYIVLMIAHRVLLSSILESTT LDIPDLRSTIELILLTASRLKFNLYRP NL	Внутри делеции
SEQ ID NO:33	K3L	AAA48009.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDY ALYIYLFDPHSEAILAESVKMHM DRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVD YTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:34	K4L	AAA48010.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLS TFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSL SDEVGTNFGTIILNEIVQLPKRGVRV RVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVE VRYIDITNILGGVLHTKFWISDNTHI YLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFN NRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLP YNWKNFYPSYNTDHPLSINVSGV PHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTAL LSCIRNASKFVYVSVMNFIPHIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVK LLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK NIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHA KYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDT CGASINITPDDGLGLRQQLEDIFMR	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			DWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKN MKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	
SEQ ID NO:35	K5L	AAA48011.1	MGATISILASYDNPNLFTAMILMSP LVNADAVSRLNLLAAKLMGTITPN APVGKLCPEVS SRDMDKVYKYQY DPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVR KIISKINTPRLSYSREQTMRLVMFQ VHIISCNMQIVIE	Внутри делеции
SEQ ID NO:36	K6L	AAA48012.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKA LVFISHGAGKHSGRYDELAENISSL GILVFSHDHIGHGRSNGEKMMIDDF GTARGNY	Внутри делеции
SEQ ID NO:37	K7R	AAA48013.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRD SIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCG RLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEI VEAMSEGDHYINF TKVHDQESLFA TIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLG NITDLMTDDNINILILFLEKKLN	Внутри делеции
SEQ ID NO:38	F1L	AAA48014.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQD IEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYR FDKSTNILDYLS TERDHVMMAVRY YMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDII NIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLG VRLATISFITELGRRCMNPVKTIKM FTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTI PNTSTREYLK LIGITAIMFATYKTLK YMIG	Внутри делеции
SEQ ID NO:39	DUT/F2L	AAA48015.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTR QSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQL	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			IKTDISMSMPKICYGRIAPRSGLSLK GIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGK CTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEE VQSLDSTNRGDQGFSTGLR	
SEQ ID NO:40	F3L (75% 3')	AAA48016.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTII DAIGGNIIIVNSTILKKLSPYFRTHLR QKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSI VIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASIL TSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVECY MMGIEYGLSNLLCHTKNFIKHFLE LEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP DEDYVVDVFIKWKYIKRRNKLGNLL LLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDC TKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGW MNNEIHNNIAIAVNYISNNWIPIPPM NSPRLYATGIPANNKLYVVGGLPNP TSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPR CNPAVASINNVIIYVMGGHSETDTTT EYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSC ALVFGRRFLVGRNAEFYCESSNT WTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLI GGFYRGSYIDTIEVYNHHTYSWNI WDGK	Внутри делеции

Таблица 32. Примеры белков, кодируемых генами вируса осповакцины Western Reserve, эквивалентными генам, deletированным в векторе CopMD5p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:41	VACWR026 (26% 5')	AAO89305.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNF FKRIQDHHLKDEAAILNGINYHAFES LLDYIRWKKINITINNVEMILVAAIII DVPPVVDLCVKTMIHNNSTNCIRM FNFSKRYGIKKLYNASMSEIINNITA VTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVN VNHEDVTAMILLKWIHKNPNVDV NIIHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKS TKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTIT HYSRTEYWTIVGNTDRQFYANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDL ETKKWKTVTNMSSLKSEVSTCVND GKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGT SKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDI YVMGGVYTTYEKYVVLNDVECFT KNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDG DIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDK WIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYIL IIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTR NIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPS FLSNCEKQFLQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:42	VACWR027	AAO89306.1	MVKNNKIQKNKISNSCRMIMSTDP NNILMRHLKNLTDDEFKCIHRSSD FLYLSDSYTSITKETLVSEIVEEYP DDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKL KPKPAVRFAILDKMTEDIKLTDLVR HYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRA INKYSKELGLATEYFNKYGHLMFY TLPIPYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGH VKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMS	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			K	
SEQ ID NO:43	VACWR028	AAO89307.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDF KKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMR MTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDAKR MIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTI LFRMIETYFDDLMLIDLYGEK	Внутри делеции
SEQ ID NO:44	VACWR029	AAO89308.1	MTSSAMDNNPKVLEMVYDATILP EGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTY SSSIAILDRFLMMNKDELNNTQCHI IKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILY QIRKRPNQHHTIDLFKRIKRTRYDT FKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPV YSYVLYENVLYDEFKCFINYVETK YF	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:45	VACWR030	AAO89309.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTM DNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVF RNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKG LDERFVEELLHRGYSPNETDDDGN YPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADP NACDKHNKTPLYYSGLTDDEVIERI NLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLA CTDPSEVFKKIMSIFEARIVDKFG KNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKL GISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKN VDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLT LLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQT VNICIFYDRDDVLEIINDKKGKQYDS TDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIIC EDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNH FSVDFVVGHTCMSECVRLNNPVI LSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD RLDKSIIPFIAYFVLMHPDFCKNRR YFTSYKRFTDYVHEGVSYEVFDD YF	Внутри делеции
SEQ ID NO:46	VACWR031	AAO89310.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTIC PPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDIN STIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYG LEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKD NKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTIT CMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSC DITINGSCVTCVNLETDPKINPHYL HPKDKYLYHNSEYSMRGSYGVTFI DELNQCLLDIKELSYDICYRE	Внутри делеции
SEQ ID NO:47	VACWR032	AAO89311.1	MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDAF KADVHGHSALYYAIADNNVRLVCT LLNAGALKNLLNEFPLHQAATLE	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			DTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTA LYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSI VSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNG HVDMMILLLDYMTSTNTNNSLLFIP DIKLAI DNKDIEM LQALFKYDINIYS ANLE NVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKE LRLMYVNCVKKN	
SEQ ID NO:48	SPI-3	AAO89312.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGI VAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMS LLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGP AFTELISGLAKLKT SKYTYTDLTYQ SFVDNTVCIKPSYYQQYHRFGLYRL NFR RDAVNKINSIVER RSGMSNVV DSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQY PFDITKTRNASFTNKGTKTVPM NVVT KLQGN TITIDDEEYDMVRLP YKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITA AKLDYWSFQLGNKVYNLKL PKFSI ENKRDIKSIAEMMAPSMFNP DNASF KHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQ GTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNT PFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	Внутри делеции
SEQ ID NO:49	VACWR034	AAO89313.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDY ALYIYLFDPHF EAILAESVKMHM DRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVD YTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:50	VACWR035	AAO89314.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLS TFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSL SDEVGTNFGTIILNKIVQLPKRGVR VRVAVNKS NKPLKDVERLQ MAGV EVRYIDITNILGGVLHTKFWISDNT HIYLG SANMDWRS LTQVKELGIAIF NNRNLAADLTQIFEVYWYLG VNNL PYNWKNFYPSYNTDHPLSINVSG VPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTA LLSCIRNASKFVYVSVMNFIPHIYSK AGNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSV KLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKS KNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNH AKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFT DTCGASINITPDDGLGLRQQLEDIF MRDWNSKYSYELYDTSPTKRCRL KNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYS LE	Внутри делеции
SEQ ID NO:51	VACWR036	AAO89315.1	MQHANCNREIKIYEGAKHHLHKET DEVKKSVMKEIETWIFNRVK	За пределами и делеции
SEQ ID NO:52	VACWR037	AAO89316.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASY DNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKL NLLAAKLMGTITLNAPVGKLCPE VSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIK GFASQVLKATNKVRKIISKINTPRL YSREQTIRLAMF	Внутри делеции
SEQ ID NO:53	VACWR038	AAO89317.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPIYPKA LVFISHGAGKHSGRYDELAENISS GILVFSDH HIGHGRSNGEKMMIDDF GTARGNY	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:54	VACWR039	AAO89318.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRD SIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCG RLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEI VEAMSEGDHYINF TKVHDQESLFA TIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLG NITDLMTDDNINILILFLEKKLN	Внутри делеции
SEQ ID NO:55	VACWR040	AAO89319.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQD IEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYR FDKSTNILDYLS TERDHSVMMAVRY YMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDII NIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLG VRLATISFITELGRRCMNPVETIKMF TLLSHTICDDYFVDYITDISPPDNTIP NTSTREYLK LIGITAIMFATYKTLK YMIG	Внутри делеции
SEQ ID NO:56	DUT	AAO89320.1	MFNMNINSPVR FVKETNRAKSPTR QSPYAAGYDLYSAYDYTIPPGERQL IKTDISMSMPKFCYGR IAPRSGLSLK GIDIGGGVIDEDYRG NIGVILINNGK CTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEE VQSLDSTNRGDQGF GSTGLR	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:57	VACWR042 (75% 3')	AAO89321.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTII DAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLR QKYTKNKDPVTWVCLDLDIHSLTSI VIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASIL TSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVEC MMGIEYGLSNLLCHTKNFIKHFLE LEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP DEDYVVDVFVIKWKYIKRRNKLGNLL LLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDC TKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGW MNNEIHNNIAIAVNYISNNWIPIPPM NSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNP TSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPR CNPAVASINNVIIYVMGGHSETDTTT EYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSC ALVFGRRFLVGRNAEFYCESSNT WTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLI GGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIW DGK	Внутри делеции

Таблица 33. Примеры белков, кодируемых генами вируса осповакцины Tian Tan, эквивалентными генам, deletированным в векторе CopMD5p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:58	TC2L (26% 5')	AAF33878.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNF FKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFES LLDYIRWKKINITINNVEMILVAAIII DVPPVVDLCVKTMIHNNSTNCIRM FNFSKQYGIKKLYNASMSEIINNITA VTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVN VNHEDVTAMILLKWIHKNPNVDVH NILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKS TKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTIT HYSRTEYWTIVGNTDRQFYANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDL ETKKWKTVTNMSSLKSEVSTCVNN GKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGT SKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDI YVMGGVYTTYEKYVVLNDVECFT KNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDG DIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDK WIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYIL IIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTR NIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPS FLSNCEKQFLQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:59	TC1L	AAF33879.1	MVKNNKISNSCRMIMSTDPNNILM RHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSD SDYTSITKETLVSEIVEEYPDDCNKI LAIIFLVLDKIDVDIKTKLKPKPAV RFAILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYI EQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSK ELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPN RFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKA FYK FIEYVSIDDRRKFKKELMSK	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:60	TN1L	AAF33880.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDF KKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMR MTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDAKR MIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTI LFRMIETYFDDLMLDLYGEK	Внутри делеции
SEQ ID NO:61	TN2L	AAF33881.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILP EGSSMDPYIMDCINRHINMCIQRTY SSSIIAILDRFLMMNKDELNNTQCHI IKNL	Внутри делеции
SEQ ID NO:62	TM1L	AAF33882.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTM DNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVF RNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKG LDERFVEELLHRGYSPNETDDDGN YPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADP NACDKHNKTPLYLSGTDDEVIERI NLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLA CTDPSESVFKKIMSIGFEARIVDKFG KNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKL GISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKN VDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLT LLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQT VNICIFYDRDDVLEIINDKKGKQYDS TDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIIC EDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNH FSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVI LSKLMLHNL TSETMYLTMKAIEKD RLDKSIIIPFIA YFVLMHPDFCKNRR YFTSYKRFTDYVHEGVSYEVFDD YF	Внутри делеции
SEQ ID NO:63	TM2L	AAF33883.1	MSSSTRLPVLVLAELTIGVNYDIN STIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYG	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			LEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKD NKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTIT CMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSC DITINGSCVTCVNLETDP TKINPHYL HPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFI DELNQCLLDIKELSYDICYRE	
SEQ ID NO:64	TK1L	AAF33884.1	MLQALFKYDINIYSANLENVLLDD AEIAKMIIIEKHVEYKSDSYTKDLDI VKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCV KKN	Внутри делеции
SEQ ID NO:65	TK2L	AAF33885.1	MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDTFK ADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTL LNSGALKNLENEFPLHQAATLEDT KIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALY YAVDSGNMQTVKLFVKKNWRLMF YGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSY FLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNGHV DMMILLLDYMTVDKHQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:66	TK3L	AAF33886.1	MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGI VAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMS LLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGP AFTELISGLAKLKT SKYTYTDLT YQ SFVDNTVCIKPSYYQQYHREGLYRL NFRRD AVNKINSIVERRSGMSNVV DSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQ YPFDITKTRNASFTNKYGT KTVPM MNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRL PYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSIT AAKDYWSFQLGNKVYNLKL PKFSI ENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASF KHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQ	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			GTVAEASTIMVATARSSPEELEFNT PFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	
SEQ ID NO:67	ORFR	AAF33887.1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHIIF VIDCDCISLQFSNYVHHGNNRFRTVL ISKTSIACFSDIKRILPCTFKIYSINDC P	
SEQ ID NO:68	TK4L	AAF33888.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDY ALYIYLFDPHSEAILAESVKMHM DRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVD YTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:69	TK6L	AAF33889.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASY DNPNFLFTAMILMSPLVNADAVSKL NLLAAKLMGTITLNAPVGKLCPE VSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIK GFASQVLKATNKVRKIISKINTPRL YSREQTIRLAMF	Внутри делеции
SEQ ID NO:70	TK8R	AAF33890.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRD SIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSC GLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEI VEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFA TIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLG NITDLMTDDNINILILFLEKKLN	Внутри делеции
SEQ ID NO:71	TF1L	AAF33891.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQD IEDEASNNVDRDYVYPLPENMVYR FDKSTNILDYLS TERDHVMMAVRY YMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDII NIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLG VRLATISFITELGRRCMNPVKTIKM FTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTI	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			PNTSTREYLKLGITAIMFATYKTLK YMIG	
SEQ ID NO:72	TF2L	AAF33892.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTR QSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQL IKTDISMSPKICYGRIAPRSGLSLK GIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGK CTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEE VQSLDSTDRGDQGFGSTGLR	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:73	TF3L (75% 3')	AAF33893.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTII DAIGGNIIIVNSTILKKLSPYFRTHLR QKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSI VIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASIL TSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVEC YMMGIEYGLSNLLCHTKNFIKHFLE LEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP DEDYVVDFVIKWKYIKRRNKLGNLL LLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDC TKIFHC DKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGW MNNEIHNNIAIAVNYISNNWIPIPPM NSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNP TSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPR CNPAVASINNVIIYVMGGHSETDTTT EYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSC ALVFGRRFLVGRNAEFYCESSNT WTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLI GGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIW DGK	Внутри делеции
	TK5L			
	ORFR			
	TK7L			

Таблица 34. Примеры белков, кодируемых генами вируса осповакцины Wyeth, эквивалентными генам, deletированным в векторе CopMD5p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
------------	-----	--------------------	-----------------------------------	-----------

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:74	VAC_DPP20_035 (26% 5')	AEY74729.1	MESVTFSINGEIIQVNKEIITASPYNF FKRIQEHHINDEVIIILNGINYHAFES LLDYMRWKKINITINNVEMILVAA VIIDVTPVVDLCVKTMIHNIINSTNCI RMFNFSKRYGIKKLYNASMSEIINN ITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHED VNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDV DIINILHPKFMTNTMRNAISLLGLTI SKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYIS TITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNA NVLHNCLYIIGGMNNRHHVYSVSRV DLETKKWKTVTNMSSLKSEVSTCV NNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKH GTSKWIRLPNLITPRYSGASVFNND DIYVMGGVYTTYEKYVVLNDVECF TKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYD GDIYAITGITHETRNYLYKYIVKED KWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYI LIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMST RNIEYYDMFTKDETHKSLPSFLSNC EKQFLQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:75	VAC_DPP10_036	AEY74730.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILM RHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSD RDYTSITKETLVSEIVEEYPDDCNKI LAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAV RFAILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYI EQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYISK ELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPIN RFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKA FYK FIEYVSIDDRRKFKKELMSK	Внутри делеции
SEQ ID NO:76	NIL	AEY74731.1	MRTLIRYILWRNDNDQTYYNDDF KKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMR	Внутри

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			MTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDAKR MIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTI LFRMIETYFDDLMLDLYGEK	делеции
SEQ ID NO:77	VAC_DPP11_038	AEY74732.1	MTSSAMDNNNEPKVLEMVYDATILP EGSSMDPNIIDCINRHINMCIQRTYS SSIIAILDRFLTMNKDELNNTQCHII KEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQ IRKRPNQHHTIDLFKKIKRTRYDTF KVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVY SYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	Внутри делеции
SEQ ID NO:78	VAC_DPP11_039	AEY74733.1	MLHNPTSETMYLTMNAIKKDKLKD SIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTS YKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	Отсутствует
SEQ ID NO:79	VAC_DPP12_040	AEY74734.1	MSIGFEARIVDKFGKNHHRHLMSD NPKASTISWMMKLGISPSKPDHDG NTPLHIVCSKTVKYVDIIDLLLPSTD VKNQNKFGDSPLTLLIKTSLAHLI NKLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDD VLEIINDKGKQYDFKMAVEVGSIKC VKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYK TMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMS ECVKLNNRHFIEADVT	Внутри делеции
SEQ ID NO:80	VAC_DPP12_041	AEY74735.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTM DNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVF RNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKG LDERFVEELLHRGYSPNETDDDGN YPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADP NACDKHNKTPLYYSGLTDDDEVIERI NLLVQYGAKINN	Отсутствует

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:81	VAC_DPP12_042	AEY74736.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTIC PPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDIN STIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYG LEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKD NKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTIT CMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSC DITINGSCVTCVNLETDPKINPHYL HPKDKYLYHNSEYGMGRGSYGVTFI DELNQCLLDIKELSYDICYRE	Внутри делеции
SEQ ID NO:82	VAC_DPP10_043	AEY74737.1	MDLSRINTWWSKQLKSFLSSKDTFK ADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTL LNAGALKNLLNEFPLHQAATLED TKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTAL YYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSI VSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNG HVDMMILLLDYMTSTNTNNSLLFIP DIKLAI DNKDIEM LQALFKYDINIYS ANLE NVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISK NKE LRLMYVNCVKKN	Внутри делеции
SEQ ID NO:83	VAC_DPP20_044	AEY74738.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGI VAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMS LLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGP AFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQ SFVDNTVCIKPSYYQQYHRLNFRR DAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNM LDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT KTRNASFTNKYGTCTVPM MNVVT KLQGNTITIDDKEYDMVRLPYKDA NISM YLAIGDNMTHFTDSITAAKLD YWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKR	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			DIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGT AEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFV FIIRHDITGFILFMGKVESP	
SEQ ID NO:84	VAC_DPP10_045	AEY74739.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDY ALYIYLFDPHFMAILAESVKMHM DRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVD YTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:85	K4L	AEY74740.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLS TFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSL SDEVGTNFGTIILNEIVQLPKRGVRV RVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVE VRYIDITNILGGVLHTKFWISDNTHI YLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFN NRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLP YNWKNFYPSYYNTDHPLSINVSGV PHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTAL LSCIRNASKFVYVSVMNFIPHIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVK LLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHA KYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDT CGASINITPDDGLGLRQQLLEDIFMR DWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKN MKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	Внутри делеции
SEQ ID NO:86	VAC_DPP20_047	AEY74741.1	MGATISILASYDNPNLFTAMILMSP LVNADAVSKLNLLAAKLMGTITPN APVGKLCPEVS SRDMDKVYKYQY DPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVR KIISKINTPPTLILQGTNNEISDVLGA YYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLH	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			KETDEVKKSVMKEIETWIFNRVK	
SEQ ID NO:87	List034/VAC_DPP20_048	AEY74742.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPIYTPKA LVFISHGAGKHSGRYDELAENISSL GILVFSDHGHGRSNGEKMMIDDF GTARGNY	Внутри делеции
SEQ ID NO:88	K7R/VAC_DPP20_49	AEY74743.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRD SIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCG RLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEI VEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFA TIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLG NITDLMTDDNINILILFLEKKLN	Внутри делеции
SEQ ID NO:89	LIVPclone14_046/VAC_DPP20_047	AEY74744.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQD IEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYR FDKSTNILDYLS TERDHVMMAVRY YMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDII NIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLG VRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKM FTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTI PNTSTREYLKLGITAIMFATYKTLK YMIG	Внутри делеции
SEQ ID NO:90	F2L/VAC_DPP20_051	AEY74745.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTR QSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQL IKTDISMSMPKICYGRIAPRSGLSLK GIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGK CTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEE VQSLDSTNRGDQGGFGSTGLR	Внутри делеции
SEQ ID NO:91	F3L (75% 3')	AEY74746.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTII DAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLR QKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSI	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			VIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASIL TSVEFIITYTCINFILRDFRKEYCVEC YMMGIEYGLSNLLCHTKNFIKHFLE LEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP DEDYVVDVFVIKWKYIKRRNKLGNLL LLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDC TKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGW MNNEIHNNNAIAVNYISNNWIPIPPM NSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNP TSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPR CNPAVASINNVYVMGGHSETDTTT EYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSC ALVFGRRRLFLVGRNAEFYCESSNT WTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLI GGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIW DGK	

Таблица 35. Примеры белков, кодируемых генами вируса осповакцины *Lister*, эквивалентными генам, делетированным в векторе *CorMD5p*

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:92	List023 (26% 5')	ABD52473.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNF FKRIQDHHLKDEAAILNGINYHAFES LLDYMRWKKINITINNVEMILVAAI IIDVPPVVDLCVKTMIHNINFTNCIR MFNFSKRYGIKKLYNASMSEIINNIT AVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDV NVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVD IINILHPKFMTNTMRNAISLLGLTIS KSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYIST ITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYANAN VLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVD LKTKKWKTVTNMSSLKSEVSTCVN DGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHG TSKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDI YVMGGVYTTYEKYVVLNDVECFT KNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDG DIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDK WIELYMYFNHVGKMFVCSGDIYL IIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTR NIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPS FLSNCEKQFLQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:93	C1L/List024	ABD52474.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILM RHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSD SDYTSITKETLVSEIVEEYPDDCNKI LAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAV RFAILDKMTADIKLTDLVRHYFRYI EQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSK ELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPIN RFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKA FYK	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			FIEYVSIDDRRKFKKELMSK	
SEQ ID NO:94	N1L/List025	ABD52475.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDF KKLMMLDEL VDDGDVCTLIKNMR MTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDAKR MIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTI LFRMIETYFDDL MIDLYGEK	Внутри делеции
SEQ ID NO:95	List026	ABD52476.1	MTSSAMDNNPKVLEMVYDATILP EGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTY SSSIIAILDRFLTMNKDELNNTQCHII KEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQ IRKRPNQHHTIDLFKKIKRTRYDTF KVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVY SYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	Внутри делеции
SEQ ID NO:96	List027	ABD52477.1	MIFVIESKLLQIYRNRNINFYTTMD NIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFR NMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKGL DERFVEELLHRGYSPNETDDDGNY PLHIASKINNNRIVAMLLTHGADPN ACDKQHKTPLYLSGTDDEVIERIN LLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLAC TDPSEKRVFKKIMSIFEARIVDKFGK NHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLG ISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNV DIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLL IKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTVN ICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDF KMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDA MYAVLSEYETMVDYLLFNHFSVD SVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKL MLHNPTSETMYLTMKAIEKDRLDK SIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTS	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			YKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	
SEQ ID NO:97	List028	ABD52478.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTIC PPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDIN STIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYG LEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKD NKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTIT CMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSC DITINGSCVTCVNLETDPKINPHYL HPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFI DELNQCLLDIKELSYDICYRE	Внутри делеции
SEQ ID NO:98	K1L/List029	ABD52479.1	MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDAF KADINGHSALYYAIADNNVRLVCT LLNAGALKNLLNEFPLHQAATLE DTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTA LYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSI VSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNG HVDMMILLLDYMTSTNTNNSLLFIP DIKLAI DNKDIEM LQALFKYDINIYS ANLE NVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDL DIVKNNKLDEIISKNKE LKL MYVNCVKKN	Внутри делеции
SEQ ID NO:99	List030	ABD52480.1	IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGL AKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCI KPSYYQQYHRFGLYRLNFRRAVN KINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNN TLWAIINTIYFKGIWQYPFDITKTRN ASFTNKYGTKTVPMNVVTKLQG NTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMY LAIGDNMTHFTDSITAAKLDYWSS QLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSI	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			AEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDP LYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEAS TIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRH DITGFILFMGKVESP	
SEQ ID NO:100	K3L/List031	ABD52483.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDY ALYIYLFDPHSEAILAESVKMHM DRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVD YTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутри делеции
SEQ ID NO:101	K4L/List032	ABD52484.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLS TFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSL SDEVGTNFGTIILNEIVQLPKRGVRV RVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVE VRYIDITNILGGVLHTKFWISDNTHI YLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFN NRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLP YNWKNFYPSYYNTDHPLSINVSGV PHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTAL LSCIRNASKFVYVSVMNFIPHIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVK LLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHA KYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDT CGASINITPDDGLGLRQQLEDIFMR DWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKN MKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	Внутри делеции
SEQ ID NO:102	List033	ABD52485.1	MGHSMGATISILASYDNPNLFTAMI LMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGT ITPNAPVGKLCPEVS SRDMDKVYK YQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATN KVRKIISKINTPPTLILQGTNNKISDV LGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKH	За пределами и делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			HLHKETDEVKKSVMKEIETWIFNRVK	
SEQ ID NO:103	List034	ABD52486.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPIYTPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMIDDFGTARGNY	Внутри делеции
SEQ ID NO:104	K7R/List035	ABD52487.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFA TIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN	Внутри делеции
SEQ ID NO:105	F1L/List036	ABD52489.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS TERD HVMMAVRY YMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDII NIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS TKSTFTVYDINNEVNTILMDNKGLG VRLATISFITELGRRCMNPVKTIKM FTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTI PNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLK YMIG	Внутри делеции
SEQ ID NO:106	List037	ABD52490.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTI PPGERQL IKTDISM SMPKFCYGR IAPRSGLSLK GIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEE VQSLDSTNRGDQGF GSTGLR	Внутри делеции
SEQ ID NO:107	List038 (75% 3')	ABD52491.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTII DAIGGNII VNSTILKKLSPYFRTHLR	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			QKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSI VIYSYTGKVYIDSHNVNLLRASIL TSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVEC MMGIEYGLSNLLCHTKNFIKHFLE LEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVP DEDYVVDVFIKWKYIKRRNKLGNLL LLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDC TKIFHC DKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGW MNNEIHNNIAIAVNYISNNWIPIPPM NSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNP TSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPR CNP AVASINNVIIYVMGGHSETDTTT EYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSC ALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNT WTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLI GGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIW DGK	

Таблица 36. Примеры белков, кодируемых генами Copenhagen Vaccinia, делетированными в векторе CopMD3p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:108	B14R (41% 3')	AAA48211.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKE FTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYG ELFNHASVKESFGNFSIIELPYVGDT SMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNF KKWCNSLDAMFIDVHIPKFKVTGS YNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSN MCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYT EAAAATCALVSDCASTITNEFCVDH PFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:109	B15R	AAA48212.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDD VKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQ LYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKN MPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIR EISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSN SLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRM N	Внутри делеции
SEQ ID NO:110	B ORF E	AAA48213.1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHK QCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSD DGRNLSDGFLIRYITDDFCTIFDII PRHIFYQLANVDEH	Внутри делеции
SEQ ID NOS:111 и 625	B16R	AAA48214.1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECI DKGXYFASFMELENEPVILPCPQIN TLSSGYNILDILWEKRGADNDRIIPI DNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNE TYCDMMSLNLTIVSVSESNI DFISYP QIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVN ADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITI EDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTY NVTRIVKLEVRDKIIHPTMQLPEGV VTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADV F WISNGMYEEDDGDGDGRISVANK IYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDAT TFTCMAFTIPSISKTVTVSIT ^a ^a SEQ ID NO: 111 представляет собой аминокислотную последовательность перед «X» и SEQ ID NO: 625 представляет собой аминокислотную последовательность после «X».	Внутри делеции
SEQ ID NO:112	B ORF F	AAA48215.1	MVIIPGVRCLSLFLRRRCPLHIISAF TLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYE	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			IKSIFDSETDTIVKFNDIMSQ	
SEQ ID NO:113	B17L	AAA48216.1	MSRKFMQVVEYDREQYLDEFIEDR YNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLN HNCVNVRRCALDSKLLHDIITNCKI YNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWV SKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKV SVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVIN PFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKL RTDITPVEAPLPGNVLVYTFPDINK RIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFA CVLKLHRSMYRIPFPIDICSCCSQY TNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVY YLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGV NHSNTFVNCLEDNV	Внутри делеции
SEQ ID NO:114	B18R	AAA48217.1	MSRRLIYVLNINRKSTHKIQENEIYT YFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNR RQHVTGYTALHCYLYNNYFTNDV LKILLNHDVNVMTKTSSGRMPVYI LLTRCCNISHDVVIDMIDKDKNHL HRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDID ENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALH YYYLCLAHVYKPGECRKPIIKKAK RIISLFIQHGANLNAIDNCGNTPFHL YLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKI CNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVML IHHYETNVGEMPIDERRMIVFEFIKT YSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRY EGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRIN GDINALTDNNKHATQLIIDNKENSP YTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQL	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			PSLPFDIKSFEKFISYCILLDDTFYD RHVKNRDSKTYRYAFSKYMSFDK YDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTL YAVLRCHNSRKLRRLTELKKYNN DKSFKIYSNIMNERYLVVYYKDMY VSKVYDKLFPVFTDKNCLLTLLPSE IIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	
SEQ ID NO:115	B19R	AAA48218.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLFHSY AIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSK WLNPAACMFGGTMNDMATLGEPFS AKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWER LEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIAN YTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQG IVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYG IDLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEI NIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGR YDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILT VIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANI TCTAVSTSLIDDLIEWENPSGWLI GFDVYVSVLTSRGGITEATLYFEN VTEEYIGNTYKCRGHNYFEKTLT TTVVLE	Внутри делеции
SEQ ID NO:116	B20R	AAA48219.1	MDEDTRLRYLYLTDREHINVDSIK QLCKISDPNACYRCGCTALHEYFY NYRSVNGKYKYRYNGYYQYYSSS DYENYNEYYYDDYDRTGMNSED SESDNISIKTEYENEYEFYDETQDQS TQHNDL	Внутри делеции
SEQ ID NO:117	B21R	AAA48220.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLY VKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEG TTPLHCYLMNEGFESSVLKNLLKE	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			YVMNTFNVHDIHYTNI	
SEQ ID NO:118	B22R	AAA48221.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGY RSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSL NTVADVVRHCLTEYILWVSHRWTHR ESAGSLYRLLISFRDATELFGGELK DSLPWDNIDNCVEIHKCFIRNDSMK TAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDK YIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRT AKY	Внутри делеции
SEQ ID NO:119	B23R	AAA48222.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTI LCRLLEDVITYKKIKLEIETCHNLS KHIDRRGNNALHCYVSNKCDTDIKI VRLLSRGVERLCRNNEGLTPLGA YSKHRYVKSQIVHLLISSYSNSSNEL KSNINDFDLSSDNIDRLRLKYLIVDK RIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTPP NPRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTC MYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSL SKDVIKCLINNNVSIHGRDEGGSLPI QYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCR VYDVSPILEAYYLNKRFRVTPYNV DMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSY DSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQ AMLINYLHYGDMVVRCMLDNGQQ LSSARLLC	Внутри делеции
SEQ ID NO:120	B24R	AAA48223.1	MYGLILSRFNCGYHCYETILIDVF DILSKYMDDIDMIDNENKTLLYYA VDVNNIQFAKRLLEYGASVTTSRSII NTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYH PTLETMIDAFNRDIRYLYPEPLFACI RYALILDDDFPSKVSMISPVIIRN	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:121	B ORF G	AAA48224.1	MRRCIHIKERKIHMTNIVDRNVTFIL TVVHKYVRYVPHTVANDAHNLVH LAHLIHFIIYFFIIRDVRKKKKKKKK NRTIYFFSNVYARHIK	Внутри делеции
SEQ ID NO:122	B25R	AAA48225.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLFSYISN YEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDS MWYIPNVFMDDGKNEGHSVSVNNV CHMYFTFFDVDTSSEHLFKLVIKHCD LNKRGN SPLHCYTMNTRFNPSVLKI LLHHGMRNFDSKDEKGGHLYLIHSL SIDNKIFDILTDITDDFSKSSDLLLCY LRYKFNGSLNYYVLYKGSDPNCAD EDELTS LHYYCKHISTFYKSNYYKL SHTKMRAEKRFIYAIDYGANINAV THLPSTVYQT	Внутри делеции
SEQ ID NO:123	B26R	AAA48226.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVY ALLSRGYVILIVHPSWDCATGHIL IMLLNWHEQKEEGQHLLYLFIKHN QGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYR LSKL	Внутри делеции
SEQ ID NO:124	B27R	AAA48227.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENR NIIYKADVVDIIHHRLKVSLPMIKS LFYKMSEFSPYDDYYVKKILAYCL LRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFM KNISFDKIDSIIVT	Внутри делеции
SEQ ID NO:125	B28R	AAA48228.1	MKSVLYSYILFLSCIINGRDIAPHAP SDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRL CDSKTNTQCTPCGSGTFTSRNNHLP ACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPD IIVFSKDHPDARHVFQKQNV	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:126	C23L/B29R (44% 5')	AAA48229.1	MHVPASLQQSSSSSSCTEEENKHH MGIDVHKVTKQDQTPTNDKICQSV TEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDV DPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQI KSISESADGNTVNARLSSVSPGQGK DSPAITREEALAMIKDCEVSDIRCS EEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSY EDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDM CKESSELEVKGDFKYVDGSASEGA TDDTSLIDSTKLKACV	Внутри делеции

Таблица 37. Примеры белков, кодируемых генами вируса осповакцины Western Reserve, эквивалентными генам, deletированным в векторе CopMD3p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:127	SPI-2/B13R/VA CWR195 (26% 3')	AAO89474.1	MDIFREIASSMKGENVFISPASISSV LTIYYGANGSTAEQLSKYVEKEEN MDKVSAQNISFKSINKVYGRYSAV FKDSFLRKIGDKFQTVDFDTCRTID AINKCVDIFTEGKINPLLDEPLSPDT CLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSD YPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAF NHASVKESFGNFSIIELPYVGDTS MVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKK WCNSLEATFIDVHIPKFKVTGSYNL VDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCN SDVSVDAMHKTYIDVNEEYTEAA AATCALVSDCASTITNEFCVDHPFI YVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC	Внутри делеции
SEQ ID NO:128	VACWR196	AAO89475.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDD VRQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQ LYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKN	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			MPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIR EISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSN SLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRM N	
SEQ ID NO:129	VACWR197	AAO89476.1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECI DKGQYFASFMELNEPVLPCPQIN TLSSGYNILDILWEKRGADNDRIPI DNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNE TYCDMMSLNLTIVSVSESNDLISYP QIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVN ADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITI EDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTY NVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIV TSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVF WISNGMYEEDDGDGNGRISVANK IYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDAT TFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутри делеции
SEQ ID NO:130	VACWR198	AAO89477.1	MSRKFMQVVEYDREQYLDEFIEDR YNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLN HNCINVRRCALDSKLLHDIITNCKIY NNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVS KVGDSVLYPVIFITHSTRNLDKVS VKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINP FVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKL KTDITPVEAPLPGNVLVYTFPDINK RIPGYIHLNIEGCIDGMIYINSSKFAC VLKLHRSMYRIPFPIDICSCCSQYI NYDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYY LKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHE YVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVN HSNTFVNCLLEDNV	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:131	VACWR199	AAO89478.1	MSRRLIYVLNINRESTHKEIQENEIYT YFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNR RQPVGTGYTALHCYLYNNYFTNDVL KILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYIL LTRCCNISHDVVIDMIDKDKNHLLH RDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDE NIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHY YYLCLAHVYKPGECRKPITIKKAKR IISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLY LSIEMCNNIHMTKMLLTFNPFEIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLI HHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIKTY STRPADSITYLMNRFKNIDIYTRYE GKTLHVACEYNNTHVIDYLIRING DINALTDNNKHATQLIIDNKENSPY TINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLP SLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYNR HVRNRDSKTYRYAFSKYMSFDKY DGIITKCHKETILLKLSTVLDTTLYA VLRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDK SFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVS KVYDKLFPVFTDKNCLLTLLPSEIHY EILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутри делеции
SEQ ID NO:132	B18R/VACWR200	AAO89479.1	MTMKMMVHIYFVSLLLLLFHSYAI DIENEITEFFNKMRTLPKDSKWL NPACMFGGTMNDIAALGEPFSAKC PPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEK NRRRQVSNNKRVKHGDLWIANYS KFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVR SHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDL YCGILYAKHYNNITWYKDNKEINID DIKYSQTGKELIIHNPELEDSEGRYDC	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			YVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIPS QDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCT AVSTSLIDDLVLEWENPSGWLIGF DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENV EEYIGNTYKCRGHNYFEKTLTTT VVLE	
SEQ ID NO:133	VACWR201	AAO89480.1	MHVIDVDVRLYMSTFIIDQSTENTS IDTTVTINIIYLAIMKIIMNIMMIMIE LV	Отсутствует
SEQ ID NO:134	VACWR202	AAO89481.1	MNSEDNISIKTEYEFYDETQDQST QLVGYDIKLTNEDDFMAMIDQW VSMII	Отсутствует
SEQ ID NO:135	VACWR203	AAO89482.1	MEMYPRHRYSKHSVFKGFSDKVR KNDLDMNVVKELLSNGASLTIKDS SNKDPITVYFRRTIMNLEMIDERKYI VHSYLKNYKNFDYPFFRKLVLTK HCLNNYYNISDSKYGTPLHILASNK KLITPNYMKLLVYNGNDINARGED TQMRTPLHKYLCKFVYHNIEYGIR YYNEKIIDAFIELGADLTIPNDDGMI PVVYCIHSNAEYGYNNITNIKIIRKL LNLSSRRASHNLFDRVMHDYISNT YIDLECLDIIRSLDGFINGYFEGRT PLHCAIQHNFTQIAKYLLDRGADIV VPNTLIIHQYIQ	Внутри делеции
SEQ ID NO: 136	VACWR204	AAO89483.1	MEEDTNISNKVIRYNTVNNIWETLP NFWTGTINPGVVSHKDDIYVVC DIKDEKNVKTICFRYNTNTYNGWELVT TTESRLSALHTILYNNTIMMLHCYE SYMLQDTFNVYTREWNHMCQHS	Отсутствует

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			NSYIMYNILPIY	
SEQ ID NO:629	VACWR204.5	AAO89483.1	MLNFSLCCLYPVFILNKLVLRTQSIILHTINNASIKNR	Отсутствует
SEQ ID NO:137	SPI-1/VACWR205	AAO89484.1	MDIFKELILKHTDENVLISPVLSILSTLSILNHGAAGSTAEQLSKYIENMNENTPDDNNDMDVDIPYCATLATANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQTVNFNANQTKELINEWVKMTMTNGKINSLLTSPLSINTRMTVVS AVHFKAMWKYPFSKHLTYTDKFIYISKNIIVTSVDMMVSTENNLQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSMVILPDDIEGIYNIENITDEKFKKWCGMLSTKSIDLYMPKFKVEMTEPYNLVPILNLGLTNIFGYADFSKMCNETITVEKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFSMVYRTKVYINHPFMYMIKDNTGRILFIGKYCYPQ	За пределами и делеции
SEQ ID NO:138	C13L/VACWR206	AAO89485.1	MMIYGLIACLI FVTSSIASPLYIPVIPPISEDKSFNSVEVLVSLFRDDQKDYTVTSQFNNTIDTKDWTIGVLSTPDGLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSES EDIFQKKMSILGVSIECKKSSTLLTFLTVRKMTRVFNKFPDMAYYRGDCLKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLSNGGLPAYRNGVDG	За пределами и делеции
SEQ ID NO:139	VACWR207	AAO89486.1	MKLFTQNDRYFGLLDSC THIFCITCINIWHKTRRETGASDNCPICTRFRNITMSKFYKLVN	За пределами и делеции
SEQ ID	p28/VACW	AAO89487.1	MEFDPKINTSSIDHVTILQYIDEPN	За

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
NO:140	R208		DIRLTVCIIRNINNITYYYINITKINHL ANQFRAWKKRIAGRDYMTNLSRD TGIQQSKLTETIRNCQKNRNIYGLYI HYNLVINVVIDWITDVIVQSILRGL VNWYIANNTYTPNTPNNTTTISELD IIKILDKYEDVYRVSKEKECGICYEV VYSKR	пределам и делеции
SEQ ID NO:141	C10L/VACWR209	AAO89488.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRND IRELFKHVTDSDSIQLPMEDNSDIE NIRKILYRRLKNVECVDIDSTITFMK YDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYME YCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNIK SDKDIMFAKTLDFKSKKVL TGRKTI AVLDISVSYNRSMTTIHYND DVIDID IHTDKNGKELCYCYITID DHYLV DV ETIGVIVNRSGKCLLVNHLGIGIV KDKRISDSFGDVCM DTIFDFSEARE LFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDDTD IWTPVTEDDYKFLSRLVLYAKSQSD TVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTRF YFNMPK	За пределам и делеции
SEQ ID NO:142	VGF-1/VACWR210	AAO89489.1	MSMKYLMLLFAAMIIRSFADSGNAI ETTSPEITNATTDIPAIRLCGPEGDG YCLHGDCIHARDIDGMYCRC SHGY TGIRCQHVV LVDYQRSENPNTTTSY IPSPGIMLVLVGIIITCCLLSVYRFTR RTKLPIQDMVVP	За пределам и делеции
SEQ ID NO:143	VACWR211	AAO89490.1	MDEIVRIVRDSMWYIPNVFMDDGK NEGHSVSVNNVCHMYFTFFDVDTSS HLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYT MNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSK	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			DEKGHHYQSITRSLIY	
SEQ ID NO:144	C20L/VAC WR212	AAO89491.1	MLFYLEEPPIRGYVIILIVHPSWNDCA TGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYL FIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKD EYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINL PTKDGIRLG V	Внутри делеции
SEQ ID NO:145	VACWR213	AAO89492.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENR NIIYKADVVDIIHHRLKVSLPMIKS LFYKMSLPTTITT	Внутри делеции
SEQ ID NO:146	VACWR214	AAO89493.1	MYDDLIEQCHLSMERKSKLVDKAL NKLESTIGQSRLSYLPPEIMRNII	За пределами и делеции
SEQ ID NO:147	B28R/VAC WR215	AAO89494.1	MKSVLYSYILFLSCIINGRDIAPHAP SDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRL CDSKTNTQCTPCGSGTFTSRNNHLP ACLSCNGRRDRVTRLTIESVNALPD IIVFSKDHDPARHVFPKQNVE	Внутри делеции
SEQ ID NO:148	VACWR216	AAO89495.1	MDSLRPVVVVNWIQINFHIDIVKGI TGYGFAFICGRDGVRICTETTRTD DVSGYSVSYSTFCLGNTCLASG	За пределами и делеции
SEQ ID NO:149	VACWR217	AAO89496.1	MWKLICIQLT TTTTGLSESISTSELTIT MNHKDCNPVFREEYFSVLNKVATS GFFTGERCAL	За пределами и делеции
SEQ ID NO:150	B29R/VAC WR218 (44% 5')	AAO89497.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHH MGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSV TEITESSDPDPEVESEDDSTSVEDV DPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQI KSISESADGNTVNARLSSVSPGQGK DSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCS	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			EEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSY EDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDM CKESSELEVKDGFKYVDGSASEGA TDDTSLIDSTKLKACV	

Таблица 38. Примеры белков, кодируемых генами вируса осповакцины Tian Tan, эквивалентными генам, делетированным в векторе CopMD3p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:151	TF3L (41% 3')	AAF34083.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKE FTSDYPFYVSPTEMVDSMMSMYG KAFNHASVKESFGNFSIHELPHYVGD TSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTN FKKWCDMDAMFIDVHIPKFKVTG SYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYS NMCNLDVSVDAMHKTYIDVNEEY TEAAAATCALVSDCASTITNEFCVD HPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTN C	Внутри делеции
SEQ ID NO:152	TB15R	AAF34084.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDD VKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQ LYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKN MPWDDVKDCTEIIRCYPDEQKTIR EISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSN SLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRM N	Внутри делеции
SEQ ID NO:153	ORFL	AAF34085.1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHK QCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSD DGRNLSDGFLIRYITDDFCTIFDII PRHIFYQLANVDEH	

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:154	TB16R	AAF34086.1	MELENEPVILPCPQINTLSSGYNILDI LWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILN PTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVLESNIDLISYPQIVNERSTGE MVCNINAFIASNVNADIWWSGHRR LRNKRLKQRTPGIITIEDVRKNDAG YYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEV RDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIAC RVSLRPPTTDADVFWISNGMYEE DDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVI TSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPS ISKTVTVSIT	Внутри делеции
SEQ ID NO:155	ORFL	AAF34087.1	MVIIPGVRCLSLFLRRRCPLHIISAF TLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYE IRSIFDSKTDITIVKFNDIMSQ	
SEQ ID NO:156	TB17L	AAF34088.1	MSRKFMQVVEYDREQYLDEFIEDR YNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLN HNCVNVRRCALDSKLLHDIITNCKI YNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWV SKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKV SVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVIN PFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKL RTDITQIEAPLSGNVLVYTFPNINKR IPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFAC VLKLHRSMYRIPFPIDICSCCSQYT NGDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYY LKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHE YVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVN HSNTFVNCLLEDNV	Внутри делеции
SEQ ID NO:157	TB18R	AAF34089.1	MSRRLIYVLNINRESTHKKIQENEIYT YFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNR	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			RHPVTGYTALHCYLYNNYFTNDVL KILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYIL LTRCCNISHDVVIDMIDKDKNHLLH RDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDE NIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHY YYLCLAHVYKPGECRKPITIKKAKR IISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLY LSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLI HHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIKTY STRPADSITYLMNRFKNINIYTRYE GKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRING DINALTDNNKHATQLIIDNKENSPY TINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLP SLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYDR HVKNRNSKTYRYAFSKYMSFDKY DGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLY AVLRCHNSRKLRRYLTELKKYNND KSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYV SKVYDKLFPVFTDKNCLLTLLPSEII YEILYMLTINDLYNISYPPTKV	
SEQ ID NO:158	TB19R	AAF34090.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSY AIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSK WLNPAACMFGGTMNDIAALGEPFSA KCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERL EKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGI VRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGI DLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEI NIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGR YDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILT VIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANI	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			TCTAVSTSLIDDLIEWENPSGWLI GFDFDVYSVLTSRGGITEATLYFEN VTEEYIGNTYKCRGHNYFEKTLT TTVVLE	
SEQ ID NO:159	ORFR	AAF34091.1	MHVIDVDVRLYMSTFIIDQSTENTS IDTTVTINIIYLAIMKIIMNIMMIMIE LV	
SEQ ID NO:160	TB21R	AAF34092.1	LKNVECVDDIDSTITFMKYDPNDDN KRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLE TPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFA KTLDKFSTKVLTGRKTIAVLDISVS YNRSMTTIHYNDVDVDIHTDKNG KELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIV NRSGKCLLVNNHLGIGIVKDKRISD SFGDVCMDTIFDFSEARELFSLTND DNRNIAWDTDKLDDDDTDIWTPTVTE NDYKFLSRLVLYAKSQSDTVFDYY VLTGDTEPPTVFIFKVTRFYFNMPK	
SEQ ID NO:161	TB22L	AAF34093.1	MYCRCSHGTYGIRCQHVVLVDYQ RSEKPNTTTSYIPSPGIMLVVGIIIT CCLLSVYRFTRRTKLPLQDMVVP	
SEQ ID NO:162	TB23R (44% 5')	AAF34094.1	MHVPASLQQSSSSSSCTEEENKHH MGIDVIHKVTKQDQTPTNDKICQSV TEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDV DPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQI KSISESADGNTVNARLSSVSPGQGK DSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCS EEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSY EDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDM CKESSELEVKGDFKYVDGSASEGA	Внутри делеции

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
			TDDTSLIDSTKLKACV	
	TB20R			
	ORFL			

Таблица 39. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Wyeth, эквивалентными генам, делетированным в векторе CopMD3p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положение
SEQ ID NO:163	VAC_DPP20_207	AEY74905.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKE FTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYG KAFNHASVKESFGNFSIHELPHYVGD TSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTN FKKWCDFM DAMFIDVHIPKFKVTG SYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYS NMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEY TEAAAATCALVSDCASTVTNEFCA DHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTT NC	Внутри делеции
SEQ ID NO:164	VAC_DPP10_208	AEY74906.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDD VKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQ LYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKH MPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIR EISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSN SLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRM N	Внутри делеции
SEQ ID NO:165	VAC_DPP12_209	AEY74907.1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNASECI DKGQYFASFMELENEPVILPCPQIN TLSSGYNILDILWEKRGADNDRIIPI DNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNE TYCDMMSLNLTIVSVSESNIIDLISYP	Внутри делеции

			QIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVN ADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITI EDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTY NVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIV TSIGSNLTIACRVSLRPPTTDDTDVFW ISNGMYEEDDGDGDGRISVANKI YMTDKRRVITSRLNINPVKEEDATT FTCMAFTIPSISKTVTVSIT	
SEQ ID NO:166	VAC_DPP20 _210	AEY74908.1	MSRKFMQVVEYDREQYLDEFIEDR YNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLN HNCVNVRRCALDSKLLHDIITNCKI YNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWV SKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKV SVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVIN PFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKL RTDITQIEAPLSGNVLVYTFPDINKR IPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFAC VLKLHRSMYRIPFPIDICSCCSQYT NDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYY LKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHE YVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVN HSNTFVNCLLEDNV	Внутри делеции
SEQ ID NO:167	VAC_DPP20 _211	AEY74909.1	MSRRLIYVLNINRESTHКИQENEIYT YFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNR RQPVTGYTALHCYLYNNYFTNDVL KILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYIL LTRCCNISHDVVIDMIDKDKNHLSH RDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDE NIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHY YYLCLAHVYKPGECRKPITIKKAKR IISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLY LSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKIC NNHGLTPILCYITSYIQHDILVMLI HHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIKTY	Внутри делеции

			STRPADSITYLMNRFKNINIYTRYE GKTLHVACEYNNTHVIDYLIRING DINALTDNNKHAIQLIIDNKENSPYT IDCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPS LPIDIKSFEKFISYCILLDDTFYNRH VRNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYD GIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYA VLRCHNSKKLRRYLNELKKYNND KSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYV SKVYDKLFPVFTDKNCLLTLLPSEII YEILYMLTINDLYNISYPPTKV	
SEQ ID NO:168	VAC_DPP20 _212	AEY74910.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSY AIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSK WLNPA CMFGGTMNDIATLGEPFSA KCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERL EKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGI VRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGI DLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEI NIDDIKYSQTGKKLIHNPELEDSGR YDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILT VIPSQDHRFKLKRNCGYASN	Внутри делеции
SEQ ID NO:169	VAC_DPP10 _217	AEY74911.1	MRQIKINGTDMLTVMYMLNKPTK KRYVNNPIFTDWANKQYKFYNQII YNANKLIEQSKKIDDMIEEVSIDDN RLSTLPLEIRHLIFSAYFL	Отсутству ет
SEQ ID NO:170	VAC_DPP10 _218	AEY74912.1	MSSKGGSGGMWSVFIHGHDGSNK GSKTYTSGGGGMWGGGSSSGVNG GVKSGTGKI	За пределами делеции
SEQ ID NO:171	VAC_DPP10 _219	AEY74913.1	MFDYLENEEVALDELKQMLRDRDP NDTRNQFKNNALHAYLFNEHCNN VEVVKLLLD SGTNPLRKNWRQLPH	За пределами делеции

SEQ ID NO:172	VAC_DPP10 _220	AEY74914.1	MLKLKDIAMALLEATGFSNINDFNI FSYMKSKNVDVDLIKVLVEHGFDL SVKCENHRSVIENYVMTMILFIENG CSVLYEDEY	За пределами делеции
SEQ ID NO:173	VAC_DPP10 _221	AEY74915.1	MKGIDNTAYSIDDLTCCTRGIMA DYLNSDYRYNKDVDLVKLFLENG KPHGIMCSIVPLWRNDKETIFLILKT MNSDVLQHILIEYMTFGDIPLVEYG TVVNKEAIGHYFRNINIDSYTMKYL LKKEGRCHQLSRLDTYVNPTMDVII STLIHTKRVFVTCLMLAQFLVL	За пределами делеции
SEQ ID NO:174	VAC_DPP10 _222	AEY74916.1	MPSIISIGHLCKSNYGCYNFYTTY KKGLCDMSYACPILSTINICLPYLK DINMIDKRGETLLHKAVRYNKQSL VSLLES GSDVNIRSNNGYTCIAIAI NESKNIELLKMLLCHKPTLDYVIDS LREISNIVDNDYAIKQCIKYAMIIDD CTSSKIPEFISQRYNDYIDLCN	За пределами делеции
SEQ ID NO:175	VAC_DPP10 _223	AEY74917.1	MKKIMVGGNTMFSLIFTDHGAKIIH RYANNPELREYYELKQNKIYVEAY DIISNAIVKHDRIHKTIESVDDNTYIS NLPYTIKYKIFEQQ	За пределами делеции
SEQ ID NO:176	VAC_DPP10 _224	AEY74918.1	MRILFLIAFMYGCVHSYVNAVETK CSNLDIVTSSGEFHCSGCVEHMPNF SYMYWLAKDMRSEDAKFIEHLG EGIKEDETVRTIDGRIVTLQKVLHV TDTNKFAHYRFTCVLTTIDGVSKK NIWLK	За пределами делеции
SEQ ID NO:177	VAC_DPP10 _225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCI NIWHKTRRETGASDNCPICTRFRN ITMSKFYKLVN	За пределами делеции

SEQ ID NO:178	VAC_DPP10 _226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAW KKRIAGRDMYMTNLSKDTGIQQSKL YVTVKKIETYMVYIYTTI	За пределами делеции
SEQ ID NO:179	VAC_DPP20 _227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRND IRELFKHVTDSDSIQLPMEDNSDIE NIRKILYRRLKNVECVDIDNTITFM KYDPNDDNKRTCSNWVPLTNMY EYCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNI KSDKDIMFAKTLDKSKKVLTRK TIAVLDISVSYNRSITTIHYNDVDI DIHTDKNGKELCYCYITIDHLYVD VETIGVIVNRSGKCLLVNHLGIGI VKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEAR ELFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDT DIWTPVTENDYKFLSRLVLYAKSQS DTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTR FYFNMPK	За пределами делеции
SEQ ID NO:180	VAC_DPP20 _228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSGNAI ETTLPEITNATTDIPAIRLCGPEGDG YCLHGDCIHARDIDGMYCRC SHGY TGIRCQHVVLDVYQRSEKPNTTTSY IPSPGIMLVLVGIIITCCLLSVYRFTR RTNKLPLQDMVVP	За пределами делеции
SEQ ID NO:181	VAC_DPP20 _229	AEY74923.1	MDIFKELIVKHPDENVLISPVLSILSTL SILNHGAAGSTAEQLSKYIENMNEN TPDDKKDDNNDMDVDIPYCATLAT ANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQT VNFNNANQTKELINEWVKMTMTNG KINSLTSPLSINTRMTVVS AVHFK AMWKYPFSKHLTYTDKFYISKNI TSVDMMVGTENNLYVHINELFGG FSIIDIPYEGNSSMVILPDDIEGIYNI EKNITDEKFKKWCGMLSTKSIDLY	За пределами делеции

			MPKFKVEMTEPYNLVPILENLGLTN IFGYADFSKMCNETITVEKFLHTT FIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFAM VYRTKVYINHPFMYMIKDDTTGRILF IGKYCYPQ	
SEQ ID NO:182	C13L/VAC_ DPP20_230	AEY74924.1	MMIYGLIACLIFVTSSIASPLYIPVIP PITEDKSFNSVEVLVSLFRDDQKDY TVTSQFNNTIDTKDWTIGVLSTPD GLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSES EDIFQKKMSILGVSIECKKSSTLLTF LTVRKMTRVFNKFPDMAYYRGDC LKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLS NGGLPAYRNGVDG	За пределами делеции
SEQ ID NO:183	VAC_DPP20 _231	AEY74925.1	MNLQKLSLAIYLTATCSWCYETCIR KTALYHDIQLEHVEDNKDSVASLP YK	За пределами делеции
SEQ ID NO:184	VAC_DPP20 _232	AEY74926.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLY VKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEG TTPLHCYLMNEGFESSVLKNLLKE YVMTSITQIFNS	Внутри делеции
SEQ ID NO:185	VAC_DPP20 _233	AEY74927.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGY RSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSL NTVADVRHCLTEYILWVSHRWTHR ETAGPLYRLLISFRDATELFGGEL KDSL PWDNIDNCVEIHKCFIRND SM KTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFND KYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIR TAKY	Внутри делеции
SEQ ID NO:186	VAC_DPP20 _234	AEY74928.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDCTCILCRL LDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHID RRGNNALHCYVFNKCDTDIKIVRL LLSRGVERLCRNNEGLTPLGVYSK	Внутри делеции

			HRYVKSQIVHLLISSYSNSSNELKSN INDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIR PSKNTNYAINSLGLVDIYVTTNPR PEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMY NSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKD VIKCLINNNVSIHGRDEGGSLPIQYY WSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCTRVYD VSPILEAYYLNKRFRVTPYNVDMEI VNLLIERRHTLVDMRSITSYDSRE YNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLI NYLHYGDMVVRCLDNGQQLSSA RLLC	
SEQ ID NO:187	VAC_DPP20 _235	AEY74929.1	MYGLILSRFNCGYHCYETILIDVF DILSKYMDNIDMIDNENKTLLYYA VDVNNIQFAKRLLEYGASVTTSRSII NTAIQKSSYRRENKTKLVDLLLSYH PTLETMIDAFNRDIRLYYPEPLFACI RYALILDDDFPSKVKYDISGRHKE KRYRVDINRMKNAYISGVSMFDILF KRSKRHRLRYAKNPTSNGTKKN	Внутри делеции
SEQ ID NO:188	VAC_DPP20 _236	AEY74930.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLSYISNYE KVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSM WYIPNVFMDGKNEGHSVNNVC HMYFTFFDVTSSHLFKLVIKHCDL NKRGN SPLHCYTMNTRFNPSVLKIL LHHGMRNFDSKDDHYQSITRSLIY	Внутри делеции
SEQ ID NO:189	VAC_DPP20 _237	AEY74931.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVY ALLSRGYVIILIVHPSWDCATGHIL IMLLNWHEQKEEGQHLLYLFIKH QGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNT AFQNCNNNVASYIGYDINLPTKDIGI RLGV	Внутри делеции

SEQ ID NO:190	VAC_DPP20 _238	AEY74932.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENR NIIYKADVVDNDIIHHRLKVPMIKSLF YKMSEFSPYDDYYVKKILAYCLLR DESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNI SFDKIDSIIVT	Внутри делеции
SEQ ID NO:191	VAC_DPP20 _239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVREHTLP DYANTQCTPCGSGTFTSRNNHLPA CLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDII VFSKDHPDARHVFQKQNV	Внутри делеции
SEQ ID NO:192	VAC_DPP20 _241 (43% 5')	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENKHHMG IDVIKVTQDQPTNDKICQSVTEI TESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDL PTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKS ISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDS PAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEE EKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDI IGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCK ESSELEVKGDFKYVDGSASEGATD DTSLIDSTKLKACV	Внутри делеции
SEQ ID NO:193	VAC_DPP10 _225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCI NIWHKTRRETGASDNCPICTRFRN ITMSKFYKLVN	За пределами делеции
SEQ ID NO:194	VAC_DPP10 _226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAW KKRIAGRDYMTNLSKDTGIQQSKL YVTVKKIETYMVYIYTTI	За пределами делеции
SEQ ID NO:195	VAC_DPP20 _227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRND IRELFKHVTDSDSIQLPMEDNSDIE NIRKILYRRLKNVECVDIDNTITFM KYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYM EYCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNI KSDKDIMFAKTLDFKSKKVLTGRK TIAVLDISVSYNRSITTIHYNDVDI	За пределами делеции

			DIHTDKNGKELCYCYITIDDHYLVD VETIGVIVNRSKGCLLVNNHLGIGI VKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEAR ELFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDT DIWTPVTENDYKFLSRLVLYAKSQS DTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTR FYFNMPK	
SEQ ID NO:196	VAC_DPP20 _228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSGNAI ETTLPEITNATTDIPAIRLCGPEGDG YCLHGDCIHARDIDGMYCRC SHGY TGIRCQHVVLDYQRSEKPNTTTSY IPSPGIMLVLVGIIITCCLLSVYRFTR RTNKLPLQDMVVP	За пределами делеции
SEQ ID NO:197	VAC_DPP20 _239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVREHTLP DYANTQCTPCGSGTFTSRNNHLPA CLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDII VFSKDHPDARHVF PKQNVE	Внутри делеции
SEQ ID NO:198	VAC_DPP20 _241 (43% 5')	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENKHHMG IDVIKVKQDQTPTNDKICQSVTEI TESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDL PTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKS ISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDS PAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEE EKDS DIKTHPVLGSHKVKVSYEDI IGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCK ESSELEVKGDFKYVDGSASEGATD DTSLIDSTKLKACV	Внутри делеции

Таблица 40. Примеры белков, кодируемых генами вируса осповакцины Lister, эквивалентными генам, делетированным в векторе CopMD3p

SEQ ID NO.	Ген	ID доступа к белку	Аминокислотная последовательность	Положени е
---------------	-----	-----------------------	--------------------------------------	---------------

SEQ ID NO:200	B15R/List19 1	ABD52695.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDD VKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQ LYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKN MPWDDVKDCTEIIRCYPDEQKTIR EISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSN SLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRM N	Внутри делеции
SEQ ID NO:201	List192	ABD52696.1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECI DKGQYFASFMELENEPVILPCPQIN TLSSGYNILDILWEKRGADNDRIPI DNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNE TYCDMMSLNLTIVSVSESNIIDLISYP QIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVN ADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITI EDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTY NVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIV TSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADV F WISNGMYEEDDGDGNGRISVANK IYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDAT TFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутри делеции
SEQ ID NO:202	B17L/List19 3	ABD52698.1	MSRKFMQVVEYDREQYLDEFIEDR YNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLN HNCINVRRCALDSKLLHDIITNCKIY NNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVS KVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKVS VKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINP FVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLR TDITQIEAPLSGNVLVYTFPDINKRI PGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACV LKLHRSMYRIPFPIDICSCCSQYTN DDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYL KLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHE YVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVN	Внутри делеции

			HSNTFVNCLLEDNV	
SEQ ID NO:203	crmE/List19 5	ABD52700.1	MTKVIIILGFLIINTNSLSMKCEQGV SYYNSQELKCKLCKPGTYS DHRC DKYSDTICGHCPSTFTSIYNRSPW CHSCRGPCGTNRVEVTPCTPTTNRI CHCDSNSYCLLKASDGNCVTCAPK TKCGRGYGKKGEDEMGNTICKKC RKGTYSDIVSDSDQCKPMTR	Отсутству ет
SEQ ID NO:204	L6/List196	ABD52701.1	MAMPSLSACSSIEDDFNYGSSVASA SVHIRMAFLRKVYGILCLQFLTTA TTAVFLYFDCMRTFIQGSPVLILAS MFGSIGLIFALTLHRHKHPLNLYLL CGFTLSESLTLASVVTFYDVHVVM QAFMLTTAAFLALTTYTLQSKRDFS KLGAGLFAALWILLSGLLGIFVQN ETVKLVLSAFGALVFCGFIIYDTHSL IHKLSPEEYVLASINLYLDIINLFLHL LQLLEVSNNK	Отсутству ет
SEQ ID NO:205	List197	ABD52704.1	MASPCAKFRPCHCHATKDSLNTVA DVRHCLTEYILWVSHRWTHRESAG SLYRLLISFRDATELFGGELKDSL WDNCVEIHKCFIRNDSMKTAELRA IIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLM LRKILNENDYLTLLDHIRTAKY	Внутри делеции
SEQ ID NO:206	List199C	ABD52706.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVY ALLSRGYVILIVHPSWDCATGHIL IMLLNWHEQKEEGQHLLYLFIKHN QGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNT AFQNCNNNVASYIGYDINLPTKDG RLGV	Внутри делеции
SEQ ID NO:207	List199D	ABL63830.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENR NIIYKADVVDIIHHRLKVSLPMIKS	Внутри делеции

			LFYKMSLPTTITT	
SEQ ID NO:208	C23L/List20 1 (47% 5')	ABL63827.1	MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQ SSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIHKVT KQDQTPTNDKICQSVTEITESESDPD PEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIG GGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGN TVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEA LAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKT HPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDT KCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVK DGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTK LKACV	Внутри делеции
	List198A			
	List198B			
	List199A			
	List199B			
	List200			
	List194			

Таблица 41. Выравнивание генов

Иллюстративное выравнивание выбранных генов ортопоксвирусов показано ниже. Различные гены 5 штаммов вируса осповакцины Copenhagen («cop»), Western Reserver («WR»), Tian Tan («Tian»), Wyeth и Lister выравниваются следующим образом:

C2L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

cop

MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAILNGINYHAFESLLDYIRW 60
WR

MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Tian

MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Wyeth

MESVTFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQEHHINDEVIIILNGINYHAFESLLDYMROW 60
Lister

MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAILNGINYHAFESLLDYMROW 60

cop

KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNNSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA
120

WR

KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNNSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA
120

Tian

KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNNSTNCIRMFNFSKQYGIKKLYNA
120

Wyeth

KKINITINNVEMILVAAVIIDVTPVVDLCVKTMIHNNSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA
120

Lister

KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNNFTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA
120

cop

SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI
180

WR

SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI
180

Tian

SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI
180

Wyeth

SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI
180

Lister

SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI
180

*****.*****

cop

INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
WR

INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Tian

INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Wyeth

INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Lister

INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240

cop

YWTIVGNTDRQFYANANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKS
EV 300

WR

YWTIVGNTDRQFYANANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKS
EV 300

Tian

YWTIVGNTDRQFYANANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKS
EV 300

Wyeth

YWTIVGNTDRQFYANANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKS
EV 300

Lister

YWTIVGNTDRQFYANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLKTCKKWKTVTNMSSLKS
EV 300

cop

STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDIYVMG
360

WR

STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDIYVMG
360

Tian

STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDIYVMG
360

Wyeth

STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDIYVMG
360

Lister

STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFNDDIYVMG
360

cop

GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDYVITGITHETRNYL
Y 420

WR

GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDYVITGITHETRNYL
Y 420

Tian

GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDYVITGITHETRNYL
Y 420

Wyeth

GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDYAITGITHETRNYL
Y 420

Lister

GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDYVITGITHETRNLY
Y 420

cop

KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIE
Y 480

WR

KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIE
Y 480

Tian

KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIE
Y 480

Wyeth

KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIE
Y 480

Lister

KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIE
Y 480

cop YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (SEQ ID NO: 219)

WR YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (SEQ ID NO: 41)

Tian YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (SEQ ID NO: 58)

Wyeth YDMFTKDET-----HKSLPSFLSNCEKQFLQ 506 (SEQ ID NO: 74)

Lister YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (SEQ ID NO: 92)

C1L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop MVKNNKI-----
 SNSCRMIMSTNPNILMRHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
 WR
 MVKNNKIQKNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSDSDYTS
 60
 Tian MVKNNKI-----
 SNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
 Wyeth MVKNNKI-----
 SNSCRMIMSTNPNILMRHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSDRDYTS 55
 Lister MVKNNKI-----
 SNSCRMIMSTNPNILMRHLKNLTDDEFKCIHRSSDFLYLSDSDYTS 55

Cop
 ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
 WR
 ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 120
 Tian
 ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
 Wyeth
 ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
 Lister
 ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTADIK 115

Cop
 LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI
 175
 WR
 LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI
 180
 Tian
 LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI
 175

Wyeth

LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI
175

Lister

LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI
175

Cop PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224 (SEQ
ID NO: 24)

WR PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 229 (SEQ
ID NO: 42)

Tian PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224 (SEQ
ID NO: 59)

Wyeth PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224 (SEQ
ID NO: 75)

Lister PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224 (SEQ
ID NO: 93)

N1L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLD

RLN 60

WR

MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLD

RLN 60

Tian

MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLD

RLN 60

Wyeth

MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLD

RLN 60

Lister

MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLD

RLN 60

*****.*****

Cop QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDL MIDLYGEK

117

WR QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDL MIDLYGEK

117

Tian QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDL MIDLYGEK

117

Wyeth

QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDL MIDLYGEK 117

Lister QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDL MIDLYGEK

117

Cop (SEQ ID NO: 25)

WR (SEQ ID NO: 43)

Tian (SEQ ID NO: 60)

Wyeth (SEQ ID NO: 76)

Lister (SEQ ID NO: 94)

N2L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILNRF

60

WR

MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF

60

Tian

MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPYIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF

60

Wyeth

MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIIDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60

Lister

MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF

60

***** * .***** .**

Cop

LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT

120

WR

LMMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKR

T 120

Tian LMMNKDELNNTQCHIIKNL----- 79

Wyeth

LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKR

T 120

Lister

LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT
120

* *****..

Cop PYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF
175

WR RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF
175

Tian -----

Wyeth RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF
175

Lister RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF
175

Cop (SEQ ID NO: 26)

WR (SEQ ID NO: 44)

Tian (SEQ ID NO: 61)

Wyeth (SEQ ID NO: 77)

Lister (SEQ ID NO: 95)

M1L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS
60

WR

MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS
60

Tian

MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS

60

Wyeth

MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS

60

Lister

MIFVIESKLLQIYRN--

RNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 58

Cop

GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPPLHIASKINNNRIVAMLLT

H 120

WR

GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPPLHIASKINNNRIVAMLLT

H 120

Tian

GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPPLHIASKINNNRIVAMLLT

H 120

Wyeth

GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPPLHIASKINNNRIVAMLLT

H 120

Lister

GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPPLHIASKINNNRIVAMLLT

H 118

Cop

GADPNACDKHNKTPLYYSGLTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSE

R 180

WR

GADPNACDKHNKTPLYYSGLTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSE

R 180

Tian

GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSE

R 180

Wyeth GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINN----- 161

Lister

GADPNACDKQHKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSE

R 178

*****..*****

Cop

VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI

240

WR

VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI

240

Tian

VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI

240

Wyeth -----

Lister

VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI

238

Cop

VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV

300

WR

VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV

300

Tian

VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV

300

Wyeth -----

Lister

VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV
298

Cop

NICIFYDRDDVLEIINDKKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE
360

WR

NICIFYDRDDVLEIINDKKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE
360

Tian

NICIFYDRDDVLEIINDKKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE
360

Wyeth -----

Lister

NICIFYDRDDVLEIINDKKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE
358

Cop

YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIE
KD 420

WR

YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIE
KD 420

Tian

YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNLTSETMYLTMKAIE
KD 420

Wyeth -----

Lister

YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIE
KD 418

Cop RLDKSIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
 WR RLDKSIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
 Tian RLDKSIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
 Wyeth -----
 Lister RLDKSIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFTDYVHEGVSYEVFDDYF 470

Cop (SEQ ID NO: 27)
 WR (SEQ ID NO: 45)
 Tian (SEQ ID NO: 62)
 Wyeth (SEQ ID NO: 80)
 Lister (SEQ ID NO: 96)

M2L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop
 MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE
 60
 WR
 MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE
 60
 Tian -----MSSSTRLPVLVLAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 36
 Wyeth
 MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE
 60
 Lister
 MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE
 60

.*****

Cop

SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNI

S 120

WR

SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNI

S 120

Tian

SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNI

S 96

Wyeth

SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNI

S 120

Lister

SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNI

S 120

Cop

VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIAHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPKINPHYLHPKDK

180

WR

VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIAHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPKINPHYLHPKDK

180

Tian

VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIAHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPKINPHYLHPKDK

156

Wyeth

VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIAHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPKINPHYLHPKDK

180

Lister

VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIAHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPKINPHYLHPKDK

180

Cop YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220 (SEQ ID NO: 28)

WR YLYHNSEYSMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220 (SEQ ID NO: 46)
 Tian YLYHNSEYGMGRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 196 (SEQ ID NO: 63)
 Wyeth YLYHNSEYGMGRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220 (SEQ ID NO: 81)
 Lister YLYHNSEYGMGRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220 (SEQ ID NO: 97)

K1L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNL
 LE 60

WR

MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDAFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNL
 LE 60

Tian

MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNSGALKNL
 LE 60

Wyeth

MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNL
 LE 60

Lister

MDLSRINTWKSQKLSFLSSKDAFKADINGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNL
 LE 60

Cop

NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKN
 WRL 120

WR

NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNW
 RL 120

Tian

NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNW
RL 120

Wyeth

NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNW
RL 120

Lister

NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNW
RL 120

*****.*****

Cop

MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNGHVDMMILL
180

WR

MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNGHVDMMILL
180

Tian

MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNGHVDMMILL
180

Wyeth

MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNGHVDMMILL
180

Lister

MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCHITIKNGHVDMMILL
180

Cop

DYMTSTNTNNSLLFIPDIKL AIDNKDI EMLQALFKYDINIYSVNLE NVLLDDAEITKMII
240

WR

DYMTSTNTNNSLLFIPDIKL AIDNKDI EMLQALFKYDINIYSANLE NVLLDDAEIAKMII
240

Tian DYMTVDKHQ----- 189

Wyeth

DYMTSTNTNNSLLFIPDIKL AIDNKDIEM LQALFKYDINIYSANLE NVLLDDAEIAKMII

240

Lister

DYMTSTNTNNSLLFIPDIKL AIDNKDIEM LQALFKYDINIYSANLE NVLLDDAEIAKMII

240

**** ::

Cop EKHVEYKSDSYTKDL DIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284 (SEQ ID NO: 29)

WR EKHVEYKSDSYTKDL DIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284 (SEQ ID NO: 47)

Tian ----- (SEQ ID NO: 65)

Wyeth EKHVEYKSDSYTKDL DIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284 (SEQ ID NO: 82)

Lister EKHVEYKSDSYTKDL DIVKNNKLDEIISKNKELKLMYVNCVKKN 284 (SEQ ID NO: 98)

K2L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR

60

WR

MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR

60

Tian

MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR

60

Wyeth

MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR

60

Lister -----

Cop

IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPLYYQQYHR

120

WR

IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR

120

Tian

IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR

120

Wyeth

IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR

120

Lister

IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR

60

Cop

FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDI

T 180

WR

FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT

180

Tian

FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDI

T 180

Wyeth

LNFRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 175

Lister

FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT

120

Cop

KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDN

MT 240

WR

KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDN

MT 240

Tian

KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDN

MT 240

Wyeth

KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDN

MT 235

Lister

KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDN

MT 180

*****.*****

Cop

HFTDSITA AKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKH

M 300

WR

HFTDSITA AKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKH

M 300

Tian

HFTDSITA-

KDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 299

Wyeth

HFTDSITA AKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKH

M 295

Lister

HFTDSITA AKLDYWSSQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKH

M 240

***** *****

Cop

TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI

360

WR

TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI

360

Tian

TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEELEFNTPFVFIIRHDITGFI

359

Wyeth

TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI

355

Lister

TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI

300

*****.*****

Cop LFMGKVESP 369 (SEQ ID NO: 30)

WR LFMGKVESP 369 (SEQ ID NO: 48)

Tian LFMGKVESP 368 (SEQ ID NO: 66)

Wyeth LFMGKVESP 364 (SEQ ID NO: 83)

Lister LFMGKVESP 309 (SEQ ID NO: 547)

K ORF A

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop MGHIITYCQVHTNISILIRKAHHIIFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC

60

Tian MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHHIIFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC

60

*****.*****

Cop FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81 (SEQ ID NO: 31)

Tian FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81 (SEQ ID NO: 67)

K3L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKL

VG 60

WR

MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKL

VG 60

Tian

MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKL

VG 60

Wyeth

MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKL

VG 60

Lister

MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKL

VG 60

*****.***** *****

Cop KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88 (SEQ ID NO: 33)

WR KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88 (SEQ ID NO: 49)

Tian KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88 (SEQ ID NO: 68)

Wyeth KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88 (SEQ ID NO: 84)

Lister KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88 (SEQ ID NO: 100)

K4L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG

60

WR

MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG

60

Wyeth

MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG

60

Lister

MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG

60

Cop

TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI

120

WR

TIILNKIVQLPKRGVRVRVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI

120

Wyeth

TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI

120

Lister

TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKS NKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI

120

Cop

SDNTHIYLG SANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLG VNNLPYNWK

NF 180

WR

SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWK
NF 180

Wyeth

SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWK
NF 180

Lister

SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWK
NF 180

Cop

YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN
240

WR

YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN
240

Wyeth

YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN
240

Lister

YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN
240

Cop

FIIIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300

WR

FIIIIYSKAGNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300

Wyeth

FIIIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300

Lister

FIIIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300

*****.*****.*****

Cop

NIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD

360

WR

NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD

360

Wyeth

NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD

360

Lister

NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD

360

.**

Cop

DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIP

E 420

WR

DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCRLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIP

E 420

Wyeth

DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIP

E 420

Lister

DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIP

E 420

*****.*****

Cop YSLE 424 (SEQ ID NO: 34)

WR YSLE 424 (SEQ ID NO: 50)

Wyeth YSLE 424 (SEQ ID NO: 85)

Lister YSLE 424 (SEQ ID NO: 101)

K5L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop -----MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT 47
 WR
 MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGT
 IT 60
 Tian
 MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGT
 IT 60
 Wyeth -----MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT
 47
 Lister -----MGHSMGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT
 51

Cop
 PNAPVGKLCPEVS SRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR
 107
 WR
 LNAPVGKLCPEVS SRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR
 120
 Tian
 LNAPVGKLCPEVS SRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR
 120
 Wyeth
 PNAPVGKLCPEVS SRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP
 107
 Lister
 PNAPVGKLCPEVS SRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP
 111

Cop LSYSREQTMRL-----VMFQVHIISCNMQIVIE----- 135

WR LSYSREQTIRL-----AMF----- 134

Tian LSYSREQTIRL-----AMF----- 134

Wyeth

TLILQGTNNEISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWI
F 167

Lister

TLILQGTNNKISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWI
F 171

: . . : . . :

Cop ---- (SEQ ID NO: 35)

WR ---- (SEQ ID NO: 52)

Tian ---- (SEQ ID NO: 69)

Wyeth NRVK 171 (SEQ ID NO: 86)

Lister NRVK 175 (SEQ ID NO: 102)

K6L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG
60

WR

MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG
60

Wyeth

MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG
60

Lister

MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG
60

Cop HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81 (SEQ ID NO: 36)

WR HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81 (SEQ ID NO: 53)

Wyeth HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81 (SEQ ID NO: 87)

Lister HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81 (SEQ ID NO: 103)

K7R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF

60

WR

MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF

60

Tian

MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF

60

Wyeth

MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF

60

Lister

MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF

60

Cop

DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES

120

WR

DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES

120

Tian

DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES

120

Wyeth

DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES

120

Lister

DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHMQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES

120

Cop RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (SEQ ID NO: 37)

WR RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (SEQ ID NO: 54)

Tian RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (SEQ ID NO: 70)

Wyeth RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (SEQ ID NO: 88)

Lister RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (SEQ ID NO: 104)

F1L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDY

LS 60

WR

MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDY

LS 60

Tian

MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDRDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDY

LS 60

Wyeth

MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDY

LS 60

Lister

MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDY

LS 60

Cop

TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYD

MAS 120

WR

TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYD

MAS 120

Tian

TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYD

MAS 120

Wyeth

TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYD

MAS 120

Lister

TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDL YRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYD

MAS 120

Cop

TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD

180

WR

TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVETIKMFTLLSHTICDD

180

Tian

TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD

180

Wyeth

TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD

180

Lister

TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD

180

Cop CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226 (SEQ ID NO: 38)

WR YFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226 (SEQ ID NO: 55)

Tian CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226 (SEQ ID NO: 71)

Wyeth CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226 (SEQ ID NO: 89)

Lister CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226 (SEQ ID NO: 105)

F2L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop
MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMP
K 60

WR
MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPYAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMP
K 60

Tian
MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMP
K 60

Wyeth
MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMP
K 60

Lister
MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMP
K 60

Cop

ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
WR

FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI
120

Tian

ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Wyeth

ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Lister

FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI
120

.*****.

Cop YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147 (SEQ ID NO: 39)

WR YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147 (SEQ ID NO: 56)

Tian YYPELEEVQSLDSTDRGDQGFGSTGLR 147 (SEQ ID NO: 72)

Wyeth YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147 (SEQ ID NO: 90)

Lister YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147 (SEQ ID NO: 106)

*****.

F3L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MPIFVNTVYCKNILALSMTKKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD
60

WR

MPIFVNTVYCKNILALSMTKKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD
60

Tian

MPIFVNTVYCKNILALSMTKKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD
60

Wyeth

MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD

60

Lister

MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD

60

Cop

PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVIYDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120

WR

PVTWVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVIYDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120

Tian

PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVIYDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120

Wyeth

PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVIYDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120

Lister

PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVIYDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120

*** *****

Cop

RKEYCVECYYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP

180

WR

RKEYCVECYYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP

180

Tian

RKEYCVECYYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP

180

Wyeth

RKEYCVECYYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP

180

Lister

RKEYCVECYYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVP

180

*****.*****

Cop

DEDYVVD FVIK WYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP

240

WR

DEDYVVD FVIK WYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP

240

Tian

DEDYVVD FVIK WYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP

240

Wyeth

DEDYVVD FVIK WYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP

240

Lister

DEDYVVD FVIK WYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP

240

Cop

RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNIAVNYISNNW

I 300

WR

RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNIAVNYISNNW

I 300

Tian

RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNIAVNYISNNW

I 300

Wyeth

RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNIAVNYISNNW

I 300

Lister

RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNIAVNYISNNW

I 300

Cop

PIPPMNSPRLYATGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPRCNP AV

AS 360

WR

PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPRCNP AV

AS 360

Tian

PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPRCNP AV

AS 360

Wyeth

PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPRCNP AV

AS 360

Lister

PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSSLKPRCNP AV

AS 360

*****.*****

Cop

INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRFLVGRNAEF

Y 420

WR

INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRFLVGRNAEF

Y 420

Tian

INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRFLVGRNAEF

Y 420

Wyeth

INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRFLVGRNAEF

Y 420

Lister

INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRFLVGRNAEF

Y 420

Cop

CESSNTWTLIDDPIYPRDNPელიVDNKLLLIGGFYRGSYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK

480

WR

CESSNTWTLIDDPIYPRDNPელიVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK

480

Tian

CESSNTWTLIDDPIYPRDNPელიVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK

480

Wyeth

CESSNTWTLIDDPIYPRDNPელიVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK

480

Lister

CESSNTWTLIDDPIYPRDNPელიVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK

480

Cop (SEQ ID NO: 40)

WR (SEQ ID NO: 57)

Tian (SEQ ID NO: 73)

Wyeth (SEQ ID NO: 91)

Lister (SEQ ID NO: 107)

B14R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop -----

WR

MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTIYYGANGSTAEQLSKYVEKEENMDKVSQNI

60

Tian -----

Wyeth -----

Cop -----

WR

SFKSINKVYGRYSAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFDTCRTIDAINKCVDFTEGKINPLLDE

120

Tian -----

Wyeth -----

Cop

MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGELFNHASVK

57

WR

PLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHAS

VK 180

Tian

MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK

57

Wyeth

MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK

57

. ***** .

Cop

ESFGNFSIIELPYVGDTSM MVILPDKIDGLESIEQNLTD TNFKKWCNSLDAMFIDVHIPK

117

WR

ESFGNFSIIELPYVGDTSM MVILPDKIDGLESIEQNLTD TNFKKWCNSLEATFIDVHIPK

240

Tian

ESFGNFSIIELPYVGDTSM MVILPDKIDGLESIEQNLTD TNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK

117

Wyeth

ESFGNFSIIELPYVGDTSM MVILPDKIDGLESIEQNLTD TNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK

117

***** . . * *****

Cop

FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAA

AT 177

WR

FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNSDVSVDAAMHKTIDVNEEYTEAAA

AT 300

Tian

FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAA

AT 177

Wyeth

FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAA

AT 177

Cop CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222 (SEQ ID NO: 108)

WR CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 345 (SEQ ID NO: 127)

Tian CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222 (SEQ ID NO: 151)

Wyeth CALVSDCASTVTNEFCADHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222 (SEQ ID NO: 548)

B15R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MTANFSTHVFPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRD

D 60

WR

MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRD
D 60

Tian

MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRD
D 60

Wyeth

MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRD
D 60

Lister

MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRD
D 60

*****.*****

Cop

AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH
120

WR

AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCAEIIRCYPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH
120

Tian

AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH
120

Wyeth

AELVFIDIRELVKHMPWDDVKDCAEIIRCYPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH
120

Lister

AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH
120

*****.*****

Cop PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149 (SEQ ID NO: 109)

WR PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149 (SEQ ID NO: 128)

Tian PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149 (SEQ ID NO: 152)

Wyeth PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149 (SEQ ID NO: 164)

Lister PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149 (SEQ ID NO: 200)

B ORF E

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICKSDDGRNLSDGFL

60

Tian

MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICKSDDGRNLSDGFL

60

Cop LIRYITTDDEFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91 (SEQ ID NO: 110)

Tian LIRYITTDDEFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91 (SEQ ID NO: 153)

B16R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECIDKGXYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60

WR

MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60

Tian -----MELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 24

Wyeth

MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNASECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60

Lister

MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60

Cop

LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS

120

WR

LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS

120

Tian

LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVL 84

Wyeth

LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS

120

Lister

LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS

120

Cop

ESNIDFISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT

180

WR

ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT

180

Tian

ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT

144

Wyeth

ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT

180

Lister

ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT

180

*****.

Cop

IEDVRKNDAGYYTCVLEIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIHPTMQLPEGVVTSIGSNLTI

240

WR

IEDVRKNDAGYYTCVLEIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI

240

Tian

IEDVRKNDAGYYTCVLEIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI

204

Wyeth

IEDVRKNDAGYYTCVLEIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI

240

Lister

IEDVRKNDAGYYTCVLEIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI

240

*****.*****

Cop

ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPV

K 300

WR

ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPV

K 300

Tian

ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPV

K 264

Wyeth

ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPV

K 300

Lister

ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPV

K 300

*****.*****

Cop EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326 (SEQ ID NOS: 111 и 625)^a

WR EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326 (SEQ ID NO: 129)

Tian EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSI- 289 (SEQ ID NO: 549)

Wyeth EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326 (SEQ ID NO: 165)

Lister EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326 (SEQ ID NO: 201)

^a SEQ ID NO: 111 представляет собой аминокислотную последовательность перед «X» и
SEQ ID NO: 625 представляет собой аминокислотную последовательность после «X».

B ORF F

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIKSIFD

60

Tian MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIRSIFD 60

Cop SETDTIVKFNDIMSQ 75 (SEQ ID NO: 112)

Tian SKTDTIVKFNDIMSQ 75 (SEQ ID NO: 155)

*.*****

B17L

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRRC

AL 60

WR

MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCAL

L 60

Tian

MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRRC

AL 60

Wyeth

MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRRC

AL 60

Lister

MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRC

L 60

Cop

DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFBVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHSTRNL

120

WR

DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFBVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHSTRNL

120

Tian

DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFBVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHSTRNL

120

Wyeth

DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFBVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHSTRNL

120

Lister

DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFBVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHSTRNL

120

Cop

DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRDITPV

E 180

WR

DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLKTDTITPV

E 180

Tian

DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQI

E 180

Wyeth

DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQI

E 180

Lister

DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQI

E 180

*****.*****.*

Cop

APLPGNVLVYTFFDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240

WR

APLPGNVLVYTFFDINKRIPGYIHLNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240

Tian

APLSGNVLVYTFFNINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240

Wyeth

APLSGNVLVYTFFDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240

Lister

APLSGNVLVYTFFDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240

*** *****.*****.*****

Cop

DICSCCSQYTNDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTARFTYFNNIDTAITQE

300

WR

DICSCCSQYINYDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTARFTYFNNIDTAITQE 300

Tian

DICSCCSQYTNGDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTARFTYFNNIDTAITQE

300

Wyeth

DICSCCSQYTNDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTARFTYFNNIDTAITQE

300

Lister

DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE

300

***** * *****

Cop HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340 (SEQ ID NO: 113)

WR HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340 (SEQ ID NO: 130)

Tian HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340 (SEQ ID NO: 156)

Wyeth HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340 (SEQ ID NO: 166)

Lister HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340 (SEQ ID NO: 202)

B18R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MSRRLIYVLNINRKSTHКИQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQHVTGYTA

60

WR

MSRRLIYVLNINRESTHКИQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA

60

Tian

MSRRLIYVLNINRESTHКИQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRHPVTGYTA

60

Wyeth

MSRRLIYVLNINRESTHКИQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA

60

*****.*****.*****

Cop

LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHVDVNTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDK
N 120

WR

LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDK
N 120

Tian

LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDK
N 120

Wyeth

LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDK
N 120

*****.*.*****

Cop

HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA
180

WR

HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA
180

Tian

HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA
180

Wyeth

HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA
180

** *****

Cop

HVYKPGECKRPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML
240

WR

HVYKPGECKRPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML
240

Tian

HVYKPGECRKPIITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML

240

Wyeth

HVYKPGECRKPIITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML

240

Cop

LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHYYETNVGEMPIDERRMIVFEFIK

300

WR

LTFNPNFEICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHYYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300

Tian

LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHYYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300

Wyeth

LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHYYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300

Cop

TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN

360

WR

TYSTRPADSITYLMNRFKNIDIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN

360

Tian

TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN

360

Wyeth

TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN

360

Cop NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIDIKSFEKFISYC

420

WR

NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420

Tian NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC
420

Wyeth

NKHAIQLIIDNKENSPYTIDCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420

*****.*****

Cop

ILLDDTFYDRHVKNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYA

V 480

WR

ILLDDTFYNRHVRNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHKETILLKLSTVLDTTLYAV

480

Tian

ILLDDTFYDRHVKNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYA

V 480

Wyeth

ILLDDTFYNRHVRNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYA

V 480

*****.*****

Cop

LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFT

DK 540

WR

LRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFT

DK 540

Tian

LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFT

DK 540

Wyeth

LRCHNSKKLRRYLNELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFT

DK 540

*****.*****

Cop NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574 (SEQ ID NO: 114)

WR NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574 (SEQ ID NO: 131)

Tian NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574 (SEQ ID NO: 157)

Wyeth NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574 (SEQ ID NO: 167)

B19R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MTMKMMVHIYFVSLSLLLLFHSY AIDIE NEITEFFNKMRDTLP AKDSKWLNPACMF GG

T 60

WR

MTMKMMVHIYFVSL--

LLLLFHSY AIDIE NEITEFFNKMRDTLP AKDSKWLNPACMF GG T 58

Tian

MTMKMMVHIYFVSLSLLLLFHSY AIDIE NEITEFFNKMRDTLP AKDSKWLNPACMF GG

T 60

Wyeth

MTMKMMVHIYFVSLSLLLLFHSY AIDIE NEITEFFNKMRDTLP AKDSKWLNPACMF GG

T 60

Cop

MNDMATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWI

ANY 120

WR

MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIA

NY 118

Tian

MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIA

NY 120

Wyeth

MNDIATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIA
NY 120

.*.**

Cop

TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK
180

WR

TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK
178

Tian

TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK
180

Wyeth

TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK
180

*****.*****

Cop

HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELED SGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR
240

WR

HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELED SGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR
238

Tian

HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELED SGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR
240

Wyeth

HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKKLIHNPELED SGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR
240

*****.*****

Cop

CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLIDDVLIEWENPSGWLIGF 300

WR

CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLIDDVLI EWENPSGWLIGF 298

Tian

CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLIDDVLI EWENPSGWLIGF 300

Wyeth CKILTVIPSQDHRFKLKRNCGYASN----- 265

***** : .

Cop DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEEYIGNTYKCRGHNYFEKTLTTTVVLE 353

WR DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEEYIGNTYKCRGHNYFEKTLTTTVVLE 351

Tian DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEEYIGNTYKCRGHNYFEKTLTTTVVLE 353

Wyeth -----

Cop (SEQ ID NO: 115)

WR (SEQ ID NO: 132)

Tian (SEQ ID NO: 158)

Wyeth (SEQ ID NO: 168)

B21R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM

60

Wyeth

MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM

60

Cop NEGFESSVLKNLLKEYVMNTFNVHDIHYTNI 91 (SEQ ID NO: 117)

Wyeth NEGFESSVLKNLLKEYVMTSITQIFNS---- 87 (SEQ ID NO: 184)

***** ..

B22R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC

60

Wyeth

MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC

60

Lister -----MASPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 29

.**

Cop

LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSL PWDNIDNCVEIHKCFI

120

Wyeth

LTEYILWVSHRWTHRETAGPLYRLLISFRTDATELFGGELKDSL PWDNIDNCVEIHKCFI

120

Lister LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSL PWD---

NCVEIHKCFI 86

*****.*****

Cop

RND SMKTA EELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK

180

Wyeth

RND SMKTA EELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK

180

Lister

RND SMKTA EELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK

146

Cop Y 181 (SEQ ID NO: 118)

Wyeth Y 181 (SEQ ID NO: 185)

Lister Y 147 (SEQ ID NO: 205)

*

B23R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG 60

Wyeth MIAFIIFREIGIISTRIAMDCT---CILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG

56

Cop

NNALHCYVSNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGAYSKHRYVKSQIVHLLISS

120

Wyeth

NNALHCYVFNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGVYSKHRYVKSQIVHLLISS

116

Cop

YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTPN

180

Wyeth

YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINSLGLVDIYVTPN

176

Cop

PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVICLINN

N 240

Wyeth

PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINN
N 236

Cop

VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCTRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT
300

Wyeth

VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCTRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT
296

Cop

PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN
360

Wyeth

PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN
356

Cop YLHYGDMVVRCLDNGQQLSSARLLC 386 (SEQ ID NO: 119)

Wyeth YLHYGDMVVRCLDNGQQLSSARLLC 382 (SEQ ID NO: 186)

B24R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MYGLILSRFNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDDIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR
60

Wyeth

MYGLILSRFNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDNIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR

60

*****.*****

Cop

LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE

120

Wyeth

LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYRRENKTKLVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE

120

*****.*****

Cop PLFACIRYALILDDDFPSKVSMISPVIIRN----- 150

Wyeth

PLFACIRYALILDDDFPSKVKYDISGRHKELKRYRVDINRMKNAYISGVSMFDILFKRSK

180

*****.::

Cop ----- (SEQ ID NO: 120)

Wyeth RHRLRYAKNPTSNGTKKN 198 (SEQ ID NO: 187)

B25R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MSRINITKKIYCSVFLFLFLFLSYISNYEKNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM

60

WR -----MDEIVRIVRDSMWYIPNVFM 20

Wyeth

MSRINITKKIYCSVFLF--

LFLSYISNYEKNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM 58

Cop

DDGKNEGHSVSVNNVCHMYFTFFDVDTS SHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFN

PS 120

WR

DDGKNEGHSVSVNNVCHMYFTFFDVDTS SHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFN

PS 80

Wyeth

DDGKNEGHSVSVNNVCHMYFTFFDVDTS SHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFN

PS 118

Cop

VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYLIHSLSIDNKIFDILDTIDDFSKSSDLLLCYLR YKF

180

WR VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYQSITRSLIY----- 112

Wyeth VLKILLHHGMRNFDSKD---DHYQSITRSLIY----- 147

***** .** :*:

Cop

NGSLNYYVLYKGSDPNC ADEDELTS LHYYCKHISTFYKSNYYKLSHTKMRAEKRFIY AI

I 240

WR -----

Wyeth -----

Cop DYGANINAVTHLPSTVYQT 259 (SEQ ID NO: 122)

WR ----- (SEQ ID NO: 143)

Wyeth ----- (SEQ ID NO: 188)

B26R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWND CATGHILIMLLNWHEQ

K 60

WR -----MLFYLEEPIRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 41

Wyeth

MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQ

K 60

Lister

MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQ

K 60

Cop EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYRLSKL----- 103

WR

EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT

101

Wyeth

EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT

120

Lister

EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT

120

***** :

Cop ----- (SEQ ID NO: 123)

WR KDGIRLGV 109 (SEQ ID NO: 144)

Wyeth KDGIRLGV 128 (SEQ ID NO: 189)

Lister KDGIRLGV 128 (SEQ ID NO: 206)

B27R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSEFS

60

WR

MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT

60

Wyeth MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVNDIIHHRLK--
VPMIKSLFYKMSEFS 58

Lister

MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT

60

***** .***** .

Cop PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 113

WR TITT----- 64

Wyeth PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 111

Lister TITT----- 64

Cop (SEQ ID NO: 124)

WR (SEQ ID NO: 207)

Wyeth (SEQ ID NO: 190)

Lister (SEQ ID NO: 145)

B28R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop

MKSVLYSYILFLSCHIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC

60

WR

MKSVLYSYILFLSCHIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC

60

Wyeth -----MHPMESVKTTN--TNAIICV---REHTLPDYANTQC 32

* * . . * . . : * . . : *****

Cop

TPCGSGTFTSRNNHLPACLSNCGRRDRVTLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVF PKQN
120

WR

TPCGSGTFTSRNNHLPACLSNCGRRDRVTRLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVF PKQN
120

Wyeth

TPCGSGTFTSRNNHLPACLSNCGRRDRVTLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVF PKQN
92

Cop VE 122 (SEQ ID NO: 125)

WR VE 122 (SEQ ID NO: 147)

Wyeth V- 93 (SEQ ID NO: 527)

*

C23L/B29R

Множественное выравнивание последовательностей согласно CLUSTAL O(1.2.4)

Cop -----MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIKVT KQDQTPTNDKI 46

WR -----MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIKVT KQDQTPTNDKI 46

Tian -----MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIKVT KQDQTPTNDKI 46

Wyeth -----MHVPASLQQ---SSSSCTEEENKHHMGIDVIKVT KQDQTPTNDKI 43

Lister

MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIKVT KQDQTPTNDK

I 60

.*****

Cop

CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106

WR

CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106

Tian

CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106

Wyeth

CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 103

Lister

CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 120

Cop

ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITREEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV

166

WR

ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV

166

Tian

ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV

166

Wyeth

ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV

163

Lister

ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV

180

Cop

LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE

226

WR

LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE

226

Tian

LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE

226

Wyeth

LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE
223

Lister

LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE
240

Cop GATDDTSLIDSTKLKACV 244 (SEQ ID NO: 126)

WR GATDDTSLIDSTKLKACV 244 (SEQ ID NO: 531)

Tian GATDDTSLIDSTKLKACV 244 (SEQ ID NO: 162)

Wyeth GATDDTSLIDSTKLKACV 241 (SEQ ID NO: 192)

Lister GATDDTSLIDSTKLKACV 258 (SEQ ID NO: 208)

Таблица 42. Нуклеотидные последовательности генома вируса осповакцины штамма Copenhagen дикого типа и кодирующие последовательности (CDS) типичных генов

Описание и SEQ ID NO	Нуклеотидная последовательность
Вирус осповакцины Copenhagen, полный геном (доступ в GenBank No. M35027.1) (SEQ ID	GTAAAATTAAATTAATTATAAAATTATGTATATGATTТАCTAACTTTAGTT AGATAAGTTAGTAATACAT AAATTTTAGTATATTAATATTATATTTTAAATATTTATTTAGTGTCTAGAAA AAAATGTGTGACCAACGA CCGTAGGAAACTCTAGAGGGTAAGAAAAATCAATCGCTTTATAGAGACCA TCAGAAAGAGGTTTAATATT TTTGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATAAACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTT TTGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATAAACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTT TGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATAAACTTTTTTACGACTCCATCA GAAAGAGGTTTAATATTTT GTGAGAAAGGAGAAAGAGATAAACTTTTTTACGACTCCATCAGAAAGAG

NO:	GTTTAATATTTTTGTGAGAC
590)	CATCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATCAGAAAGAGG TTTAATATTTTTGTGAGACC ATCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATCAGAAAGAGGT TTAATATTTTTGTGAGACCA TCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATCAGAAAGAGGTT TAATATTTTTGTGAGACCAT CGAAGGAGACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGAAAGGAGA AAGAGATAAAACTTTTTTAC GACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGAAAGGAGAAAGAGAT AAACTTTTTTACGACTCCA TCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATA AAACTTTTTTACGACTCCAT CAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATAA AACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGATAA AACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGATAA AACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGATAA AACTTTTTTACGACTACTCC ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA TAAAACTTTTTTACGACTCC ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA TAAAACTTTTTTACGACTCC ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA TAAAACTTTTTTACGACTCC ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA TAAAACTTTTTTACGACTCC ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA TAAAACTTTTTTACGACTCC

TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGA
TAAAACTTTTTTACGACTCC
ATCAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGATA
AAACTTTTTTACGACTCCAT
CAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGATA
AAACTTTTTTACGACTCCAT
CAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGATA
AAACTTTTTTACGACTCCAT
CAGAAAGAGGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGAAAGAGAAA

GAGATAGTTAGTCTAGATAT
 TTTTCTTAGTACAAAAGTCAATGTTTTAAAATATATGGACAAGAATTTGTC
 TGTATAAAAACTTGTGTGA
 AATTTTGTACCAAAGAAAAAATGTGAGCAGTATCCCCTACATGGATTTTAC
 TAGATCATTTATATACCAA
 AAAATATTATACGATCTACGTTTTATTATATGATTTTAACGTGTAAATTATA
 AACATTATTTTATGATAT
 ACAATTGTCTGGTAACCTAGATGGGCATAGGGGATGTTGATAAGCTCGAC
 GAGTATATGTTGTTGGACGT
 TATTGTTTAAGAAATAGTTGATGCATCAGAAAGAGAATAAAAAATATTTTA
 GTGAGACCATCGAAGAGAG
 AAAGAGATAAACTTTTTTACGACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTT
 GTGAGACCATCGAAGAGAG
 AAAGAGAATAAAAAATATTTTATGACTCCATTGAAGAGAGAAAGAGAAAAT
 GAGAATGAGAATAAAAAATAT
 TTTAGTGACACCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAG
 AGAGAAAGAGAATAAAAAAT
 ATTTTATGACTCCATTGAAGAGAGAAAGAGAAAATGAGAATGAGAATAAA
 AATATTTTAGTGACACCATC
 AGAAAGAGGTTTAATATTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGAAAGAGAAT
 AAAAATATTTTTGTAAACT
 TTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGAAAGAGAATAAAAAATATTTTTGTAA
 AACTTTTTTTGTGAGACCAT
 CGAAGAGAGAAAGAGAATAAAAAATATTTTTGTAAACTTTTTTTATGAGA
 CCATCAAAGAGAGAAAGAGA
 ATAAAAATATTTTTGTAAACTTTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGAAAG
 AGAATAAAAAATATTTTTGT
 AAAACTTTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGAAAGAGAATAAAAAATATTT
 TTGTAAACTTTTTTTATGA
 GACCATCAAAGAGAGAAAGAGAATAAAAAATATTTTTGTAAACTTTTTTTA
 TGAGACCATCAAAGAGAGA
 AAGAGAATAAAAAATATTTTTGTAAACTTTTTTTATGAGACCATCAAAGAG
 AGAAAGAGAATAAAAAATAT
 TTTTGTAAACTTTTTTTATGAGACCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGT

GATACCCTGAAAGGAAAT
 AGGAATAGGAATAGGAATAGTGTGTCATAATCGTATCACACTATTGAGACAG
 AAAAAGAAGAAGTAACGAGA
 GGTAACTTTTTGTGAATGTAGTTAAGAACATTTTTGTTTTGCAAACCGGAA
 TATAGTGTCCGGTACACTT
 TTTTAATTCGTGGTGTGCCTGAATCGTTCGATTAACCCTACTCATCCAATT
 CAGATGAATAGAGTTATC
 GATTCAGACACACGCTTTGAGTTTTGTTGAATCGATGAGTGAAGTATCATC
 GGTTGCACCTTCAGATGCC
 GATCCGTCGACATACTTGAATCCATCCTTGACCTCAAGTTCAGATGATTCC
 TTGCACATGTCTCCGATAC
 GAACGCTAAACTCTAGATTCTTGACACATTTTGTATCGACGATCGTTGAAC
 CGATGATATCTTCGTAAC
 CACTTTCTTATGAGAGATGTTAGACCCGAGTACTGGATGGGTCTTGATGTC
 GCTGTCTTTCTCTTCTTCG
 CTACATCTGATGTCGATAGACACCTCACAGTCTTTGATCATAGCCAGAGCT
 TCTTCACGAGTGATCGCGG
 GAGAGTCCTTACCTTGTCTGGGGACACGCTGGACAATCTAGCATTCACTG
 TGTTTCCATCAGCGGATTC
 TGAGATGGATTTAATCTGAGGACATTTGGTGAATCCAAAGTTCATTCTCAG
 ACCTCCACCGATGATGGAG
 TAATAAGTGGTAGGAGGATCTACATCCTCGACTGATGTGGAATCATCTTCT
 GATTCCACCTCGGGATCTG
 GATCTGACTCGGACTCTGTAATTTCCGTTACGGATTGGCAAATCTTATCATT
 GGTCGGTGTTTGGTCTTG
 CTTTGTGACTTTGATAATAACATCGATTCCCATATGATGTTTGTCTTCT
 TCCGTACACGAGGAGGAG
 GATGAGGATGATTGCTGAAGACTGGCAGGCACATGCATGCCAGGACGATA
 TATTGTTTCATAATTGCTAT
 TGATTGAGTACTGTTCTTTATGATTCTACTTCCTTACCATGCAATAAATTAG
 AATATATTTTCTACTTTT
 ACGAGAAATTAATTATTGTATTTATTATTTATGGGTGAAAACTTACTATA
 AAAAGCGGGTGGGTTTGGA
 ATTAGTGATCAGTTTATGTATATCGCAACTACCGGGCATATGGCTATCGAC

ATCGAGAACATTACCCACA
 TGATAAGAGATTGTATCAGTTTCGTAGTCTTGAGTATTGGTATTACTATAT
 AGTATATAGATGTCGACGC
 TAGATATACAGTCTCCGAATGCGGCATGATACCGTCATCATTCTTTGCTTTC
 GTTAACTGTTTGGAGGAA
 GAATCTTTGTTATTGCATTTAATCTCGAAATTCAGAGTGCACACCTTTCTCC
 TGTAAGAATCCTGAAGT
 CGCTACCTTATTAAGAACGGAGAAGTATCCATCACGAAATACGGGATTAC
 AGTCTTTATGATTCATAGTA
 ATAGTTAGTTCCGACGTTGAGATGGATTCACTGAGACCGGTAGTGGTCGTC
 CGAGTACACGACGTGTCGT
 TGACGGGATACAGATTAATTTCCACATCGATATAGTTAAAGGTATTTCTGG
 GTACGGGTTCGCATTTATC
 TGCGGAAGAGACGGTGTGAGAATATGTTCCGAGACCACACGGAGAACAGA
 TGACGTCTCCGGATACTCCG
 TATCCTATTCCACATTTTGTGTTGGGAAACACATGCCTTGCATCCGGATGATC
 CTTTGAGAAGACAATAAT
 ATCCGGGAGAGCATTACAGATTCTATTGTGAGTAGTGTTACACGATCGCG
 TCTTCCGTTACAACCTAGA
 CAAGCGGGTAAATGATTATTGCGAGATGTGAAGGTACCCGAACCACACGG
 CGTACATTGTGTGTTAGTCT
 TGCTATCGCATAATCTGGAAGCGTATGTTCCCGGACACAAATTATGGCGTT
 TGTATTCGTTGTCTTTACA
 CTTTCCATCGGATGGTGCATGCGGTGCTATATCTCTTCCGTTTATTATTATA
 CATGAGAGAAACAATATA
 TACGAGTATAATACGGACTTCATAATTTAATAATGTAGTAATCGTTGTCGT
 GTTCCTGTTTCCTACTTCT
 CCAATCATATAGATATTTTCTTTCTATCATGGATAATATTTGTAATGGTTCT
 TTCCGTACAACATACTGT
 TTAGATGATATTGCGCATAATTTCCGGAGGCAAATACGATAGTCTAGATTG
 ACCGATGGTAGACTCTAAT
 TTATTGAGTGCTTTGTCGACGAGTTTACTTTTACGCTCCATCGATAGATGGC
 ACTGTTCTATGAGATCGT
 CGTACATGGGAAATGAAATGTGTCTGTCCGAATGTATGGCTTCAAGATAGC

TGTGATACCGTATACAGGT
 CGGTGTCGGAGATTCGAATCTCTTTGAGGCGACTTATGTCACGATGATGGA
 ATCTATCTTATCGAATGAT
 ATATTTTTCATAAATACACTTTTATAGTCCTCGTTTAAACAGAATTTACTAT
 GTAGTTCCGCGAATGACT
 CGTCCCTTAATAGGCAGTAGGCTAGTATCTTTTTTACGTAGTAATCGTCGT
 AGGGAGAGAATTCTGACAT
 CTTGTAGAACAACGATTTAATCATAGGTAGAGATACTTTCAGTCTGTGGTG
 GATGATGTCATTCACAACA
 TCCGCCTTGTATATGATGTTTCTGTTTTCAAACACCAAGTCGAATACCGTCT
 TTAGTCGGAAGGTTGATG
 TCGTATCCGATGTATGAGGCAACATTGTTGTTACAATTTTGAAAGGCGGTA
 TATGTATTCGTCTTTCTGA
 ATGTCGAACCTATCTAGTAGATACCGTAGTATATTGAGAGTGTATCCTTGA
 TTATGTTTTATGAATAGAT
 AAAGTAGATGTTGTCCTTCTTCCTTTTGTTCGTGCCAATTGAGTAACATTAT
 GAGAATATGACCTGTTGC
 ACAATCGTTCCATGATGGGTGTACAATCAAGATTATTACGTATCCTCGAGA
 TAAAAGAGCATAACCCACA
 CGAGGACTATGTTTGGTATACTGTTGAAGGTAAGTGTGTAACCGCGTTAAT
 GTTTGCTCCATAATCTATT
 ATCGCGTAGATGAATCGCTTCTCGGCTCGCATCTTAGTGTGACTTAACTTG
 TAATAATTGCTTTTGTAGA
 ACGTGGATATGTGTTTACAGTAGTAATGAAGAGAAGTGAGTTCATCCTCGT
 CGGCGCAATTAGGGTCGGA
 TCCTTTGTACAGAACGTAGTAGTTTAAGCTCCCATGAATTTATATCTAAG
 ATAACACAGCAATAGATCG
 GATGATTTACTAAAGTCATCAATGGTGTCCGTTAGTATATCAAAGATCTTG
 TTATCGATTGATAGTGAAT
 GAATCAGATAGTGGTGTCCTTTTTCATCCTTGCTATCAAAGTTACGCATGC
 CGTGGTGTAACAATATCTT
 TAATACAGATGGATTAAATCGTGTATTCATCGTATAGCAATGTAATGGAGA
 GTTACCTCGTTTATTCAGA
 TCGCAGTGTTTAATAACTAGCTTAAACAGATGAGACGATGTATCCACATCA

AAGAACGTAAAATACATAT
 GACAAACATTGTTGACAGAAACGTGACCTTCATTCTTACCGTCGTCCATAA
 ATACGTTAGGTATGTACCA
 CATACTGTCGCGAACGATGCTCACAATCTCGTCCATCTCGCCCATCTCATA
 CATTTCATCATTTACTTTT
 TCATAATTAGAGATGTACGAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAACAG
 AACAATATATTTTTTTTAGTAA
 TGTTTATGCGAGACATATAAAATAAACTCCGTGTTTATGATGCCGGTAAAT
 GTTTTTATCATCTTGGACG
 GAATCGATTTTGTAAATATGTCATGGAAACAAATGAAACAGGACATTATCA
 CTCCATGATAAATTATTTAA
 TGGAGTAATAAAGTATCTCCATGGGTAATTCGAAATCAAGTTATCGTCTG
 TATTAATGTTGTCCACTAT
 GGAGTCGATCCTCTCACTGTTCTTTACAGTTTCTGTAATGATGGACGTTAGT
 TCTTTTTTGTACCATTTG
 ATGTCGGATTCTTTGCGTATCTCAGTCTGTGGCGTTTGCTTCGTTTAAATAA
 TATATCAAACATGGAGAC
 GCCTGATATGTAGGCATTCTTCATTCTATTAATGTCTACTCTATAGCGCTTT
 AGTTCCTTATGATGACCG
 GCGATATCATACTTACTTTAGAAGGAAAATCATCATCTAGGATTAAGGCGT
 ATCTGATACAGGCGAATAA
 TGGTTCAGGATATAGATAGCGTATATCTCTATTAAATGCGTCAATCATAGT
 CTCTAGAGTGGGATGGTAG
 CTAAGTAATAAATCAACTATCCTCGTTTTGTTTTCTCTTTGGTAACTGCTTT
 TCTGGATGGCCGTATTGA
 TTATCGAGCGTGATGTTGTAACTCGCTCCATATTCCAATAACCGCTTTG
 CAAATTGTATATTATTGAC
 ATCGACCGCGTAATATAGTAGAGTTTTATTCTCATTATCGATCATATCTATA
 TCATCCATGTACTTGCTT
 AGTATATCAAATACATCTATTAGTATGGTTTCATAACAGTGATACCCGCAA
 TTATTAAATCTCGATAATA
 TCAGACCGTACATACATAGACGGCCATTGTTAGATATGTGATTTACAGCCG
 CGTGTCCATATTTTCCACG
 ATAAACCTTACGACGTTTACATCGACGAGATTATTATTAACAAAGTAGTCG

TGCAGAGGATAGTTGTTGT
CCGTTATCTAACATGCATCGAACGACCATATCGCCGTAATGTAAGTAGTTT
ATCAACATGGCTTGTACGA
TGGATTCACTCCTGTTGTCTAAATCTCTTTAGAATGTTATCGATGATGTAGTG
GTTATATTCTCTGGAATC
GTACGAAGTAATACTACGCATTACGTCGACAAGAGTATGACGTCTCTCAAT
AAGAAGATTAACGATTTCC
ATGTCTACATTATATGGGGTACTCTAAATCGCTTGTTTAGATAATACGCCT
CTAATATAGGGCTGACGT
CGTATACTCTACACGTGTCCACATCCTTTATTAATAATAATTTAACAATCTC
TATATCTATGGTTGAGAA
AGACCAGTAGTATTGGATGGGTAAAGATCCTCCTTCGTCTCTGCCATGGAT
GGAAACATTGTTATTGATC
AAACATTTAATTACATCCTTGGATAGAGATTGAGATTCTCTATGAGACGAT
ATATAGTAATGAAGAGAGT
TCTTACACATATCACTGTTGTACATACAGGTACGAAATACGTAACCGGTGC
TGTAACATTCTGATTTAAG
AAGCCATAGCAATACTTCTGGTCTCGGATTAGGCGTCGTTACGTATATATC
CACCAATCCGAGACCATTG
ATTGCATAATTTCGTATTCTTGGACGGACGTATCCGTTTATCCACAATTAGG
TATTTTAGCAGACGTAAGT
CGATATTATCCGAAGACAGATCGAAATCATTTATATTCGACTTGAGTTCGT
TAGAGGAATTCGAATAGCT
GGATATCAGTAGATGCACAATCTGAGATTTTACGTATCTATGCTTACTGTA
TGCTCCTAGCGGAGTTAAT
CCTTCGTTGTTTCTACAAAGTCTCTCGACTCCGCGAGAGAGTAACAGTCGA
ACAATCTTAATGTCTGTAT
CGCATTTATTGGAGACGTAACAATGTAGCGCATTGTTTCCTCGTCTATCTAT
ATGTTTTGATAAGTTGTG
ACACGTTTCAATCTCTAGTTTTATTTTTTTGTACGTCACATCTTCATCCAGT
AGACGACATAGAATAGTG
CACTCTCTACCACAATAATCCATAGCTATTCTGGTGCTAATTATTCCTATTT
CACGAAAAATGATGAAGG
CAATCATTCCTCATAAGATGATAAAAAGTGTAGTGAGAGAGCATGAAGGA

GATTTAGTATTTAGCAGTGC
 GGATATGATCCAAGAGGGTGAGATAGTCGTTCTCGTTCAGAATCTTTCGCA
 GCATAAGTAGTATGTTCGAT
 ATACTTATCGTTGAAGACTCTTCCAGAGACGATAGCTGATTGAGTACAAAG
 TCCAATGATTGCACGAAGT
 TCTTCGGCGGTTTTTCATGGAGTCATTTCTGATGAAACATTTAATGATCTCCA
 CGCAATTGTCGATATTGT
 CCCACGGAAGTGAATCCTTCAACTCACCACCAAAGAGCTCCGTTGCATCAG
 TTCTGAAAGAGATGAGAAG
 CCTGTAGAGAGACCCTGCGCTTTCTCTATGGGTCCATCTATGAGAAACCCA
 CAGGATGTATTCAGTCAGA
 CAATGTCTGACGTCGGCCACGGTATTCAGGGAGTCCTTAGTAGCGTGGCAA
 TGACAGGGTCTGAACTGGG
 CACAAGGAAAGGCCATTGTAAAGGTAGACCTGTAGCCGTTTATGCTAATA
 GAGGGCTTTAATTTCCATTT
 TTTTAATGGGTTGTGGATGAGGAATGAGAGTGATATCATATTGAGATACGT
 AGTTATGTAGAGGTGTATT
 TCCTATATTATTTACTTTCGGTTTCATATTTTACCAACTCTTTAATAAATTC
 TTTTCACGATGCATCTT
 ATTGAATGACGTTTTCTCATAAGTGGACATATAGATGCAGAAGTAATGAA
 GAAAAGTATTACCTCTATCA
 TCTACATAATTAGGGTCTGCTCCTTTTTTTAACAACCTTATACAGTACGTAGT
 AGTAGTTTATCGGTTTTA
 AATCAAGTCTAGAATATATAGTGGATTAATATATTTTTATATTAGCTAAAG
 CTATCTATACTATCAGAAA
 GCATATCATTCTCAACTTCATCATGAGTTAAATATTTGTGTAATGGATGTC
 ATGAACATTAAACGTATTC
 ATGACATACTCCTTTAATAGGTTTTTTTAAAACAGATGATTCAAATCCTTCAT
 TCATTAGATAACAGTGTA
 ACGGAGTCGTACCTTCTACTAGTTTGTTTATATCACAGCATTCTACAAACA
 GTCTAAACAATAGAGAAGA
 CGGACAGACTTTAACGTATAAATGACACATGTTATCGATATTCGTTGATGA
 ATTATTATTAAACGTAGTT
 ATGATAAATGATTCTAACGACATCTCTCGCTAGAGATAAAATCTAGTATCG

TATCATTA AACATCTTTGC
 ATCATACTCGCATAGCATAGTTTTTCATAATTAATACAATATTTAAAAGAC
 TTATTCGGAAAGTATTTTA
 ATACATGTATCATCGATGGAGATCCATATGAGGAGTCACTTGTAGTTCTTC
 AGTAGTAATAACAGTGCTA
 TCATCGATAGTATAATTATATGTAGAAGGTTTCATATGTTGTTGTAATTGGA
 GTA ACTGTTGGTAGTTCTT
 CCGTGGAATCAATAATTATACTAACAGCAATAGTATAATTATATAAATATG
 TTCCGTTGATATCACATAT
 TTTAATGAACTCATTTCTAACACCCTCAGCTATATCTGTCCAATTAAATGTA
 GCCAACAACTCTACTACGT
 TCTCTTTGATTGACTACTTGTACGGTAGCGACGCTACACTATCTTTATTGTC
 TTCTACATGCTCCAATTG
 AATGTCATGATACAACGCAGTTTTTCTTATGCATGTTTCATAACACCACGA
 ACATGTCGCAGTAAGATAT
 ATAGCCAGAGATAATTTCTGTAAATTCATGATTGCCGGTCATAAACAAGCC
 CGTCAATAATTGTGGCTAT
 ATATTCAGTTTATAGAGCAAAATAATTAAGCACAATAGCGCTTAATCTCAA
 AATATGTTATGTTTATTTT
 TTTCATATTAAACATACTGGTTAAAATCCTCTAAAGGCTGATCTTCATCTAT
 AAATCAAGATCATAATTA
 CATTTAGACAGTGGTTTCATGTTTATAAAAATGTTCTTTTTGTGTGAATAAG
 GAATATACTAATCAATAA
 TCAACCATCGACCCCATACGATAGTATGCAGGCAACCCCATTAGAGAG
 GTACGTGTAATCAGTCTCTC
 CAGTTTTAGTATTTTTATAAGTCATTGTTACATAAACGGCTTTTAAACAGTC
 TCCTCGATAATAAGCCAT
 ATCTGGAAATTTATTAAATACTCGAGTCATTTTACGCACGGTCAAAAAAGT
 AAGTAATGTCGACGACTTC
 TTACATTCTATAGAAACACCTAGAATACTCATTTTCTTTTGGAAAATATCCT
 CAGACTCTGATTTGAACA
 ATGCACGACCTATAGTAAACCGTGACCAATAAGTTATATTAGTCAATGGTA
 TATCCAAACCATCAGGTGT
 GGATAGTCCAGTCTTTGGTATCGATAGTGTAGTTATTGAACTGAGAAGTTA

CCGTATAGTCTTTTTGGTC
ATCTCTAAACAAGGAACTAATACCTCTACACTATTGAACGATTTATCTTC
CGTAATGGGTGGACTAGCG
ATGGATGAAGTCACGAATATAAGACACGCTATTAATCCGTATATCATCATT
TTGATATTACTTATAATAA
CGATTTGTTTAATTTTTAGTTTATACTATTAATTGTAAATGATATTATTATTT
TTTTAAGTATTATCAGC
TTTAGTTTATACTATTACTATTTGTAATATTTAGACATAGATAAACGTGATA
AAAGTCTATTTGTTTATA
TTTATTGCGGATAGCAGTATTTCCCTATAAAAAGTATACGTCCTGTGGTGT
CTTTAATCATGTACATGAA
TGGATGGTTTATGTAGACCTTCGTACGATATACCATCGAAAAGTTAATCGT
AAATACTCCTGTAACGGCC
GATGCTTCTGTATACTCCTCATTAACATCTATAAACGTCGTATGTAGAAAT
TTTTCTACAGTGATAGTTT
CATTACACATCTTGCTAAAATCTGCATAATATCCGAATATATTAGTAAGTC
CTAAATTTTCTAAAATCGG
TACCAGATTATACGGTTCTGTCATTTCCACTTTAACTTTGGCATATACAAG
TCTATACTTTTAGTAGAT
AACATAACCACACCATTTTTTTAAATTTTTCATCTGTTATATTTTTTTCTATGTT
ATATATACCTTCTATGT
CGTCCGGTAGTATAATCACCATACTAGAGTTTCCCTCGTATGGAATATCGA
TAATAGAGAATCCTCCGAA
TAATTCATTAATATGTACATATTGCAAGTTATTCTCGGTACCCACCATCATA
TCAACACTGGTAACTATA
TTCTTAGAAATATAAACTTGTCTGTATATGTAAGATGTTTAGAAAATGGA
TATTTCCACATTGCTTTAA
AATGGACGGCGCTAACAACCTGTCATACGAGTATTAATGGATAGCGGACTA
GTCAATAAGGAATTAATTTT
ACCATTTGTCATTGTCTTAACCCATTTCGTTGATTAGTTCCTTTGTTTGGTTA
GCATTATTAAAGTTTACA
GTTTGAAAATCGTCTTTTATTTTTTTGTAGGAAGGAGGCGTGGAACCTCGATA
CTATCGCTACCGTATATTT
TATTTGCGGTAGCTAGTGTCGCACAATACGGAATATCTACGTCCATGTCAT

TATTGTCATCGGGTGTATT
 CTCATTCATATTCTCTATATATTTTGATAGTTG TTCAGCTGTAGAACCAGCT
 GCTCCATGATTTAGAATA
 GATAAAGTAGATAAAATAGAACTGGAGAAATCAAAACATTTTCATCAGG
 GTGTTTTACGATTAGTTCTT
 TAAAGATATCCATGGTATAGACCAAACAATAACGATAACGATATATATCA
 TAAATAAATAATGTTAAATT
 TCAGTTTATGTTTGTACCCCGTATTCATACTTAACAAATTGGTATTGCGTAC
 ACAATCAATCATATTACA
 TACCATTAATAATGCAAGCATAAAAAATCGTTAGTAGATGTTTCTAAATAT
 AGGTTCCGTAAGCAAAGAA
 TATAAGAATGAAGCGGTAATGATAAAATCAATCGTTATCTAAAATGATCA
 TACTCATTTATTTTATTCTA
 TTATATTAACACATACATTTTTTAACAGCAACACATTCAATATTGTATTGTTA
 TTTTATATTATTACAC
 AATTAACAATATATTATTAGTTTATATTACTGAATTAATAATATAAAATTC
 CCAATCTTGTTATAAACAC
 ACACTGAGAAACAGCATAAACACAGAATCCATCAAAAATGTCGATGAAAT
 ATCTGATGTTGTTGTTTCGCT
 GCTATGATAATCAGATCATTCGCCGATAGTGGTAACGCTATCGAAACGAC
 ATTGCCAGAAATTACAAACG
 CTACAACAGATATTCCAGCTATCAGATTATGCGGTCCAGAGGGAGATGGA
 TATTGTTTACACGGTGACTG
 TATCCACGCTAGAGATATCGACGGTATGTATTGTAGATGCTCTCATGGTTA
 TACAGGCATTAGATGTCAG
 CATGTAGTATTAGTAGACTATCAACGTTTCAGAAAACCCAAACACTACAAC
 GTCATATATCCCATCTCCCG
 GTATTATGCTTGTATTAGTAGGCATTATTATTATTATTACGTGTTGTCTATT
 ATCTGTTTATAGGTTTAC
 TCGAAGAACTAATAAACTACCTCTACAAGATATGGTTGTGCCATAATTTTT
 ATAAATTTTTTTTATGAGT
 ATTTTTACAAAAATGTATAAAGTGTATGTCTTATGTATATTTATAAAAATG
 CTAAATATGCGATGTATCT
 ATGTTATTTGTATTTATCTAAACAATACCTCTACCTCTAGATATTATACAAA

AATTTTTTATTTCAGCAT
 ATTAAAGTAAAATCTAGTTACCTTGAAAATGAATACAGTGGGTGGTTCCGT
 ATCACCAGTAAGAACATAA
 TAGTCGAATACAGTATCCGATTGAGATTTTGCATACAATACTAGTCTAGAA
 AGAAATTTGTAATCATCTT
 CTGTGACGGGAGTCCATATATCTGTATCATCGTCTAGTTTATCAGTGTCCC
 ATGCTATATTCCTGTTATC
 ATCATTAGTTAATGAAAATAACTCTCGTGCTTCAGAAAAGTCAAATATTGT
 ATCCATACATACATCTCCA
 AAACATCGCTTATACGTTTATCTTTAACGATACCTATACCTAGATGGTTAT
 TTAATAACAGACATTTTC
 CAGATCTATTGACTATAACTCCTATAGTTTCCACATCAACCAAGTAATGAT
 CATCTATTGTTATATAACA
 ATAACATAACTCTTTTCCGTTTTTATCAGTATGTATATCTATATTAACGTCG
 TCGTTGTAGTGAATAGTA
 GTTATTGATCTATTATATGAAACGGATATGTCTAGAACGGCAATTGTTTTA
 CGTCCAGTTAACACTTTCT
 TTGATTTAAAGTCTAGAGTCTTTGCAAACATAATATCCTTATCCGACTTTAT
 ATTTCCCTGTAGGGTGGTA
 TAATTTTATTTTGCCTCCACATATCGGTGTTTCCAAATATATTACTAGACAA
 TATTCCATATAGTTATTA
 GTTAAGGGTACCCAATTAGAACACGTACGCTTATTATCATCATTTGGATCG
 TATTTCATAAAAGTTATTG
 TACTATCGATGTCAACACATTCTACATTTTTTAATCGTCTATATAGTATTTT
 TCTGATATTTTCTATAAT
 ATCAGAATTGTCTTCCATCGGAAGTTGTATACTATCAGAATCAGTTACATG
 TTAAATAATTCTCTGATG
 TCATTCCCTTATACAATCAAATTCATTATTAAACAGTTTAATAGTCTGTAGAC
 CTTTATCGTCGTAAATAT
 CCATTGTCTTATTAGTTACGCTTATTTTTATGTGTTTTTACGTTGCTTTATTA
 TATTTTATAAGAATGAT
 TGTTTGACGAATCACGAGAACTATTAAGACATATATTATTAGAGGTATATA
 TTATAAAAAAGTTTTTGAT
 TACGATGTTATAAGAGGAAAGAGGACACATTAACATCATACATCAATTAA

CTACATTCTTATAACATCGT
 AATCAAAAGAATTGCAATTTTGATGTATAACAACGTCAATGGGTTATGGA
 ATTGTATATTACATATTAT
 ACAGTATGTTGGTAACGACAAATACCGATCGGTAATTGTCTGCCGGTGTA
 TAGAATTATATATATCTAT
 CTATTACACCGGCTGAGTACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTATTTT
 TACAGTACCTTAACTAAA
 GTCTCTAGTCACAAGAGCAATACTACCAACCTACACTATTATATGATTATA
 GTTTCTATTTTTATAGGAA
 CGCGTACGAGAAAATCAAATGTCTAATTTCTAACGGTAGTGTTGATAAACG
 ATTATCGTCAATGGATACC
 TCCTCTATCATGTCGTCTATTTTCTTACTTTGTTCTATTAACCTATTAGCATT
 ATATATTATTTGATTAT
 AAAACTTATATTGCTTATTAGCCCAATCTGTAAATATCGGATTATTAACAT
 ATCGTTTCTTTGTAGGTTT
 ATTTAACATGTACATCACTGTAAGCATGTCCGTACCATTTATTTTAATTTGA
 CGCATATCCGCAATTTCT
 TTTTCGCAGTCGGTTATAAATTCTATATATGATGGATACATGCTACATGTGT
 ACTTATAATCGACTAATA
 TGAAGTACTTGATACATATTTTCAGTAACGATTTATTATTACCACCTATGA
 ATAAGTACCTGTGATCGTC
 TAGGTAATCAACTGTTTTCTTAATACATTTCGATGGTTGGTAATTTACTCAGA
 ATAATTTCCAATATCTTA
 ATATATAATTCTGCTATTTCTGGAATATATTTATCTGCCAGTATAACACAA
 ATAGTAATACATGTAAACC
 CATATTTTGTTATTATATTAATGTCTGCGCCATTATCTATTAACCATTCTAC
 TAGGCTGACACTATGCGA
 CTTAATACAATGATAAAGTATACTACATCCATGTTTATCTATTTTGTTTATA
 TCATCAATATACGGCTTA
 CAAAGTTTTAGTATCGATAACACATCCAACCTCACGCATAGAGAAGGTAGG
 GAATAATGGCATAATATTTA
 TTAGGTTATCATCATTGTCATTATCTACAACCTAAGTTTCCATTTTTTAAAAT
 ATACTCGACAACCTTAGG
 ATCTCTATTGCCAAATTTTTGAAAATATTTATTTATATGCTTAAATCTATAT

AATGTAGCTCCTTCATCA
 ATCATACATTTAATAACATTGATGTATACTGTATGATAAGATACATATTCT
 AACAAATAGATCTTGTATAG
 AAAGTGTATATCTTTTAAGAATTGTGGATATTAGGATATTATTACGTAAAC
 TATTACACAATTCTAAAAT
 ATAAAACGTATCACGGTCGAATAATAGTTGATCAACTATATAATTATCGAT
 TTTGTGATTTTTCTTCCTA
 AACTGTTTACGTAAATAGTTAGATAGAATATTCATTAGTTCATGACCACTA
 TAGTTACTATCGAATAACG
 CGTCAAATATTTCCCGTTTAATATCGCATTGTGTCAAGATAATAATAGAGTG
 TGGTATGTTACGATAAGT
 ATAATAACGCATCTCTTTTTTGTGTGAAATTAAATAGTTTATTACGTCCAAA
 GATGTAGCATAACCATCT
 TGTGACCTAGTAATAATATAATAATAGAGAACTGTTTTACCCATTCTATCA
 TCATAATCAGTGGTGTAGT
 CGTAATCGTAATCGTCTAATTCATCATCCCAATTATAATATTCACCAGCAC
 GTCTAATCTGTTCTATTTT
 GATCTTGTATCCATACTGTATGTTGCTACATGTAGGTATTCCTTTATCCAAT
 AATAGTTTAAACACATCT
 ACATTGGGATTTGATGTTGTAGCGTATTTCTCTACAATATTAATACCATTTT
 TGATACTATTTATTTCTA
 TACCTTTTCGAAATTAGTAATTTCAATAAGTCTATATCGATGTTATCAGAAC
 ATAGATATTCGAATATATC
 AAAATCATTGATATTTTTATAGTCGACTGACGACAATAACAAAATCACAAC
 ATCGTTTTTGATATTATTA
 TTTTTCTTGGTAACGTATGCCTTTAATGGAGTTTCACCATCATACTCATATA
 ATGGATTTGCACCACTTT
 CTATCAATGATTGTGCACTGCTGGCATCGATGTTAAATGTTTTACAACAT
 CATAGAGTATCTTATCGTT
 AACCATGATTGGTTGTTGATGCTATCGCATTTTTTGGTTTCTTTCATTTT
 CAGTTATGTATGGATTTAGCA
 CGTTTGGGAAGCATGAGCTCATATGATTTTCACTGTAGTGTGAGTACTA
 TTAGTTTCGATCAGATCAA
 TGTCTAGATCTATAGAATCAAAACACGATAGGTCAGAAGATAATGAATAT

CTGTACGCTTCTTTTTGTAC
 TGTAACCTTCTCGTTTTGTTAGATGTTTGCATCGTGCTTTAACATCAATGGTA
 CAAATTTTATCCTCGCTT
 TGTGTATCATATTCGTCCCTACTATAAAATTGTATATTCAGATTATCATGAG
 ATGTGTATACGCTAACGG
 TATCAATAAACGGAGCACACCATTTAGTCATAACCGTAATCCAAAAATTTT
 TAAAGTATATCTTAACGAA
 AGAAGTTGTATCATCGTTAGGATTTGGTAAATCATTATCTACAGTGTATGG
 TACTAGATCCTCATAAGTG
 TATATATCTAGAGTAATGTTTAATTTATCAAATGGTTGATAATATGGATCC
 TCATGACAATTTCCGAAGA
 TGGAAATGAGATATAGACATGCAATAAATCTAATCGAAGACATGGTTACT
 CCTTAAAAAATACGAATAA
 TCACCTTGGCTATTTAGTAAGTGTCATTTAACACTATACTCATATTAATCCA
 TGGACTCATAATCTCTAT
 ACGGGATTAACGGATGTTCTATATACGGGGATGAGTAGTTCTCTTCTTTAA
 CTTTATACTTTTTACTAAT
 CATATTTAGACTGATGTATGGGTAATAGTGTTTGAAGAGCTCGTTCTCATC
 ATCAGAATAAATCAATATC
 TCTGTTTTTTTTGTTATACAGATGTATTACAGCCTCATATATTACGTAATAGA
 ACGTGTCATCTACCTTAT
 TAACTTTCACCGCATAGTTGTTTGCAAATACGGTTAATCCTTTGACCTCGTC
 GATTTCCGACCAATCTGG
 GCGTATAATGAATCTAACTTTAATTTCTTGTAATCATTCGAAATAATTTTT
 AGTTTGCATCCGTAGTTA
 TCCCCTTTATGTAACGTGTAATTTCTCAACGCGATATCTCCATTAATAATGA
 TGTCGAATTCGTGCTGTA
 TACCCATACTGAATGGATGAACGAATACCGACGGCGTTAATAGTAATTTAC
 TTTTTCATCTTTACATATT
 GGGTACTAGTTTTACTATCATAAGTTTATAAATTCCACAAGCTACTATGGA
 ATAAGCCAACCATCTTAGT
 ATAACACACATGTCTTAAAGTTTATTAATTAATTACATGTTGTTTTATATAT
 CGCTACGAATTTAAACAG
 AGAAATCAGTTTAGGAAAAAAATTATCTATCTACATCATCACGTCTCTGT

ATTCTACGATAGAGTGCTA
 CTTTAAGATGAGACATATCCGTGTCATCAAAAATATACTCCATTAAAATGA
 TTATTCCGGCAGCGAACTT
 GATATTGGATATATCACAACTTTGTTAATATCTACGACAATAGACAGCAG
 TCCCATGGTTCCATAAACA
 GTGAGTTTATCTTTCTTTGAAGAGATATTTTGTAGAGATCTTATAAACTGT
 CGAATGACATCGCATTTA
 TATCTTTAGCTAAATCGTATATGTTACCATCGTAATATCTAACCGCGTCTAT
 CTTAAACGTTTCCATCGC
 TTAAAGACGTTTCCGATAGATGGTCTCATTTCATCAGTCATACTGAGCCA
 ACAAATATAATCGTGTATA
 ACATCTTTGATAGAATCAGACTCTAAAGAAAACGAATCGGCTTTATTATAC
 GCATTCATGATAAACTTAA
 TGAAAAATGTTTTTCGTTGTTTAAGTTGGATGAATAGTATGTCTTAATAATT
 GTTATTATTTCATTAATT
 AATATTTAGTAACGAGTACACTCTATAAAAACGAGAATGACATAACTAGT
 TATCAAAGTGTCTAGGACGC
 GTAATTTTCATATGGTATAGATCCTGTAAGCATTGTCTGTATTCTGGAGCTA
 TTTTCTCTATCGCATTAG
 TGAGTTCAGAATATGTTATAAATTTAAATCGAATAACGAACATAACTTTAG
 TAAAGTCGTCTATATTAAC
 TCTTTTATTTTCTAGCCATCGTAATACCATGTTTAAGATAGTATATTCTCTA
 GTTACTACGATCTCATCG
 TTGTCTAGAATATCACATACTGAATCTACATCCAATTTTAGAAATTGGTCT
 GTGTTACATATCTCTTCTA
 TATTATTGTTGATGTATTGTCGTAGAAAACCTATTACGTAGACCATTTTCTTT
 ATAAAACGAATATATAGT
 ACTCCAATTATCTTTACCGATATATTTGCACACATAATCCATTCTCTCAATC
 ACTACATCTTTAAGATTT
 TCGTTGTTAAGATATTTGGCTAAACTATATAATTCTATTAGATCATCAACA
 GAATCAGTATATATTTTTC
 TAGATCCAAAGACGAACTCTTTGGCGTCCTCTATAATATTCCCAGAAAAGA
 TATTTTCGTGTTTTAGTTT
 ATCGAGATCTGATCTGTTTCATATACGCCATGATTGTACGGTACGTTATGAT

AACCGCATAAAATAAAAAT
 CCATTTTCATTTTAAACCAATACTATTCATAATTGAGATTGATGTAATACTT
 TGTTACTTTGAACGTAAA
 GACAGTACACGGATCCGTATCTCCAACAAGCACGTAGTAATCAAATTTGGT
 GTTGTTAAACTTCGCAATA
 TTCATCAATTTAGATAGAACTTATACTCATCATCTGTTTTAGGAATCCATG
 TATTATTACCACTTTCCA
 ACTTATCATTATCCCAGGCTATGTTTCGTCCATCATCGTTGCGCAGAGTGA
 ATAATTCTTTTGTATTTCGG
 TAGTTCAAATATATGATCCATGCATAGATCGGCAAAGCTATTGTAGATGTG
 ATTTTTCCTAAATCTAATA
 TAAAACTCGTTTACTAGCAAACACTTTCCTGATTTATCGACCAAGACACAT
 ATGGTTTCTAAATCTATCA
 AGTGGTGGGGATCCATAGTTATGACGCAGTAACATATATTATTACATTCTT
 GACTGTCGCTAATATCTAA
 ATATTTATTGTTATCGTATTGGATTCTGCATATAGATGGCTTGTATGTCAAA
 GATATAGAACACATAACC
 AATTTATAGTCGCGCTTTACATTCTCGAATCTAAAGTTAAGAGATTTAGAA
 AACATTATATCCTCGGATG
 ATGTTATCACTGTTTCTGGAGTAGGATATATTAAGTCTTTACAGATTTTCGT
 CCGATTCAAATAAATCAC
 TAAATAATATCCCACATTATCATCTGTTAGAGTAGTATCATTAAATCTATT
 ATATTTTATGAAAGATATA
 TCACTGCTCACCTCTATATTTTCGTACATTTTAAACTGTTTGTATAATATCT
 CTCTGATACAATCAGATA
 TATCTATTGTGTCGGTAGACGATACCGTTACATTTGAATTAATGGTGTTC
 ATTTTACAACCTTTTAACAA
 GTTGACCAATTCATTTCTAATAGTATCAAACCTCTCCATGATTAAATATTTTA
 ATAGTATCCATTTTATAT
 CACTACGGACACAAAGTAGCTGACATAAACCATTGTATAATTTTTATGTTT
 TATGTTTATTAGCGTACAC
 ATTTTGGAAGTTCCGGCTTCCATGTATTTCTGGAGAGCAAGTAGATGATG
 AGGAACCAGATAGTTTATA
 TCCGTACTIONGCACTTAAAGTCTACATTGTCGTTGTATGAGTATGATCTTTTA

AACCCGCTAGACAAGTAT
 CCGTTTGATATTGTAGGATGTGGACATTTAACAATCTGACACGTGGGTGGA
 TCGGACCATTCTCCTCCTG
 AACACAGGACACCAGAGTTACCAATCAACGAATATCCACTATTGCAACTA
 TAAGTTACAACGCTTCCATC
 GGTATAAAAATCCTCGTATCCGTTATGTCTTCCGTTGGATATAGATGGAGG
 GGATTGGCATTTAACAGAT
 TCACAAATAGGTGCCTCGGGATTCCATACCATAGATCCAGTAGATCCTAAT
 TCACAATACGATTTAGATT
 CACCGATCAAATGATATCCGCTATTACAAGAGTACGTTATACTAGAGCCAA
 AGTCTACTCCACCAATATC
 AAGTTGGCCATTATCGATATCTCGAGGCGATGGGCATCTCCGTTTAATACA
 TTGATTAAAGAGTGTCCAT
 CCAGTACCTGTACATTTAGCATATATAGGTCCCATTTTTTGCTTTCTGTATC
 CAGGTAGACATAGATATT
 CTATAGTGTCTCCTATGTTGTAATTAGCATTAGCATCAGTCTCCACACTATT
 CTTAAATTTTCATATTAAT
 GGGTCGTGACGGAATAGTACAGCATGATAGAACGCATCCTATTCCCAACA
 ATGTCAGGAACGTCACGCTC
 TCCACCTTCATATTTATTTATCCGTAAAAATGTTATCCTGGACATCGTACAA
 ATAATAAAAAGCCCATAT
 ATGTTTCGCTATTGTAGAAATTGTTTTTCACAGTTGCTCAAAAACGATGGCA
 GTGACTTATGAGTTACGTT
 ACACTTTGGAGTCTCATCTTTAGTAAACATATCATAATATTCGATATTACG
 AGTTGACATATCGAACAAA
 TTCCAAGTATTTGATTTTGGATAATATTCGTATTTTGCATCTGCTATAATTA
 AGATATAATCACCGCAAG
 AACACACGAACATCTTTCCTACATGGTTAAAGTACATGTACAATTCTATCC
 ATTTGTCTTCCTTAACTAT
 ATATTTGTATAGATAATTACGAGTCTCGTGAGTAATTCCAGTAATTACATA
 GATGTCGCCGTCGTA CTCT
 ACAGCATAACTATACTATGATGTCTAGGCATGGGAGACTTTTTTATCCAA
 CGATTTTTAGTGAAACATT
 CCACATCGTTTAATACTACATATTTTTCATACGTGGTATAAACTCCACCCAT

TACATATATATCATCGTT
 TACGAATACCGACGCGCCTGAATATCTAGGAGTAATTAAGTTTGGAAGTCT
 TATCCATTTTCGAAGTGCCG
 TGTTTCAAATATTCTGCCACACCCGTTGAAATAGAAAATTCTAATCCTCCT
 ATTACATATAACTTTCCAT
 CGTTAACACAAGTACTAACTTCTGATTTTAACGACGACATATTAGTAACCG
 TTTTCCATTTTTTCGTTTC
 AAGATCTACCCGCGATACGGAATAAACATGTCTATTGTTAATCATGCCGCC
 AATAATGTATAGACAATTA
 TGTA AACATTG CATTATAGAATTGTCTATCTGTATTACCGACTATCGTCC
 AATATTCTGTCCTAGGAG
 AGTAATGGGTTATTGTGGATATATAATCAGAGTTTTTAATGACTACTATAT
 TATGTTTTATACCATTTTCG
 TGTC ACTGGCTTTGTAGATTTGGATATAGTTAATCCCAACAATGATATAGC
 ATTGCGCATAGTATTAGTC
 ATAACTTGGGATGTAAATGTTGATGATATCTACATCGTTTGGATTTTAA
 TGTATCCACTTTAATAATA
 TCATAGCTGTAACATCCTCATGATTTACGTTAACGTCTTCGTGGGATAAGA
 TAGTTGTCAGTTCATCCTT
 TGATAATTTTCCAAATTCTGGATCGGATGTCACCGCAGTAATATTGTTGAT
 TATTTCTGACATCGACGCA
 TTATATAGTTTTTTAATTCCATATCTTTTAGAAAAGTTAAACATCCTTATAC
 AATTTGTGGAATTAATAT
 TATGAATCATAGTTTTTACACATAGATCTACTACAGGCGGAACATCAATTA
 TTACGGCAGCAACTAGTAT
 CATTTCTACATTGTTTATGGTGATGTTTATCTTCTTCCAGCGCATATAGTCT
 AATAGCGATTCAAACGCG
 TGATAGTTTATACCATTC AATATAATCGCTTCATCCTTTAGATGGTGATCCT
 GAATGCGTTTAAAAAAT
 TATACGGAGACGCCGTAATAATTTCCCTTATTC ACTTGTATAATTTCCCCATT
 GATAGAAAATATCACGCT
 TTCCATTCTTGAAGTACTATAAGTAATTATAGTATAATGTAAAGGTTTATA
 TATTCAATATTTTTTATAA
 AAAAATCATTTTCGACATTAATTCCTTTTTTAAATTTGCGTCTATCATCTATAG

AAACATATTCTATGAATT
 TATAAAATGCTTTTACGTGTCCTATCGTAGGCGATAGAACCGCTAAAAAGC
 CTATCGAATTTCTACAAAA
 GAATCTGTTATATGGTATAGGGAGAGTATAAAACATTAAATGTCCGTACTT
 ATTAAAGTATTCAGTAGCC
 AATCCTAACTCTTTCGAATACTTATTAATGGCTCTTGTTCTGTACGAATCTA
 TTTTTTTGAACAACGGAC
 CTAGTGGTATATCTTGTTCTATGTATCTAAAATAATGTCTGACTAGATCCGT
 TAGTTTAATATCCTCAGT
 CATCTTGTCTAGAATGGCAAATCTAACTGCGGGTTTAGGCTTTAGTTTAGT
 TTCTATATCTACATCTATG
 TCTTTATCTAACACCAAAAATATAATAGCTAATATTTTATTACAATCATCC
 GGATATTCTTCTACGATCT
 CACTAACTAATGTTTCTTTGGTTATACTAGTATAGTCACTATCGGACAAAT
 AAAGAAAATCAGATGATCG
 ATGAATAATACATTTAAATTCATCATCTGTAAGATTTTTTGAGATGTCTCATT
 AGAATATTATTAGGGTTA
 GTACTCATTATCATTCGGCAGCTATTACTTATTTTATTATTTTTCACCATAT
 AGATCAATCATTAGATCA
 TCAAAATATGTTTCAATCATCCTAAAGAGTATGGTGAATGACTCTTCCCAT
 CTAATTTCTGAACGTTTAC
 CAATGTCTCTAGCCACTTTGGCACTAATAGCGATCATTCGCTTAGCGTCTTC
 TATATTATTAAGTGGTTG
 ATTCAATCTATCTAGCAATGGACCGTCGGACAGCGTCATTCTCATGTTCTT
 AATCAATGTACATACATCG
 CCGTCATCTACCAATTCATCCAACAACATAAGCTTTTTTAAAATCATCATT
 TAATAGGTTTGATCGTTGT
 CATTTCTCCAAAGAATATATCTAATAAGTAGAGTCCTCATGATTAGTTAAC
 AACTATTTTTTTATGTTAAA
 TCAATTAGTACACCGCTATGTTTAATACTTATTCATATTTTAGTTTTAGGA
 TTGAGAATCAATACAAAA
 ATTAATGCATCATTAAATTTTAGAAATACTTAGTTTCCACGTAGTTAATGAA
 ACATTTGAACTCATCGTAC
 AGGACGTTCTCGTACAGGACGTAAGTATAAACCGGTTTATATTTGTTCAAG

ATAGATACAAATCCGATAA
 CTTTTTTTACGAATTCTACGGGATCCACTTTAAAAGTGTACATACGGGGTTCT
 TTTTATTTTTTTAAACAG
 ATCAATGGTGTGATGTTGATTAGGTCTTTTACGAATTTGATATAGAATAGC
 GTTTACATATTCTCCATAA
 TGGTCAATCGCCATTTGTTTCGTATGTCATAAATTCTTTAATTATATGACACT
 GTGTATTGTTTAGTTCAT
 CCTTGTTTCATTGTTAGGAATCTATTCAAAATGGCAATTATACTAGAACTAT
 AGGTGCGTTGTATACACAT
 ATTGATGTGTCTGTTTATACAATCCATGATATTTGGATCCATGCTACTACCT
 TCGGGTAAAATTGTAGCA
 TCATATACCATTTCTAGTACTTTAGGTTTCATTGTTATCCATTGCAGAGGACG
 TCATGATCGAATCATAAA
 AAAATATATTATTTTTATGTTATTTTGTAAAAATAATCATCGAATACTTCG
 TAAGATACTCCTTCATGA
 ACATAATCAGTTACAAAACGTTTATATGAAGTAAAGTATCTACGATTTTTA
 CAAAAGTCCGGATGCATAA
 GTACAAAGTACGCGATAAACGGAATAATAATAGATTTATCTAGTTTATCTT
 TTTCTATAGCTTTCATAGT
 TAGATACATGGTCTCAGAAGTAGGATTATGTAACATCAGCTTCGATAAAAT
 GACTGGGTTATTTAGTCTT
 ACACATTCGCTCATACATGTATGACCGTTAACTACAGAGTCTACACTAAAA
 TGATTGAACAATAGATAGT
 CTACCATTGTTTCGTATTCAGATAGTACAGCGTAGTACATAGCATCTTCAC
 AAATTATATCATTGTCTAA
 TAGATATTTGACGCATCTTATGGATCCCACTTCAACAGCCATCTTAAAATC
 GGTAGAATCATATTGCTTT
 CCTTTATCATTAATAATTTCTAGAACATCATCTCTATCATAAAAGATACAA
 ATATTAAGTGTGATCCG
 TAATAACATTGCTAGTCGATAGCAATTTGTTAATAAGATGCGCTGGGCTCA
 ATGTCTTAATAAGAAGTGT
 AAGAGGACTATCTCCGAATTTGTTTTGTTTATTAACATCCGTTGATGGAAG
 TAAAAGATCTATAATGTCT
 ACATTCTTGACTGTTTTAGAGCATACAATATGGAGAGGTGTATTTCCATCA

TGATCTGGTTTTGAGGGAC
 TAATTCCTAGTTTCATCATCCATGAGATTGTAGAAGCTTTTGGATTGTCTGA
 CATAAGATGTCTATGAAT
 ATGATTTTTTGCCAAATTTATCCACTATCCTGGCTTCGAATCCGATGGACATT
 ATTTTTTTTAAACACTCTT
 TCTGAAGGATCTGTACACGCCAACACGGACCACATCCTTCTTCATCAACC
 GAGTTGTTAATCTTGGCTC
 CATACTGTACCAATAAATTTATTCTCTCTATGACTTCATCATCTGTTCCCGA
 GAGATAATATAGAGGTGT
 TTTATTATGTTTATCACACGCGTTTGGATCTGCGCCGTGCGTCAGCAGCATC
 GCGACTATTCTATTATTA
 TTAATTTTAGAAGCTATATGCAATGGATAATTTCCATCATCATCCGTCTCAT
 TTGGAGAGTATCCTCTAT
 GAAGAAGTTCTTCGACAAATCGTTCATCTAGTCCTTTAATTCCACAATACG
 CATGTAGAATGTGATAATT
 ATTTCCAGAAGGTTTCGATAGCTTGTAGCATATTCCTAAATACATCTAAATT
 TTTACTATTATATTTGGCA
 TAAAGAGATAGATAATACTCGGCCGACATAATGTTGTCCATTGTAGTATAA
 AAATTAATATTTCTATTTT
 TATTTCTGTATATTTGCAACAATTTACTCTCTATAACAAATATCATAACTTA
 GTTCTTTTATGTCAAGAA
 GGC ACTGGTTTAGTTCATCTATAAATGTCACGCCATAACTACCACGCATGC
 CATACTCAGAATTATGATA
 AAGATATTTATCCTTGGGGTGTAGGTAATGGGGATTAATCTTTGTTGGATC
 AGTCTCTAAGTTAACACAT
 GTCACACATGATCCATTTATAGTTATATCACACGATGATGATTTATGAATT
 GATTCCGGAAGATCGCTAT
 CGTATTTTGTGGTTCACAAATTCATTTCCATACATGTTATTGTCACACTAAT
 ATTATGATGAACTTTATC
 TAGCCGCTGAGTGGTAAACAACAGAACAGATAGTTTATTATCTTTACCAAC
 ACCCTCAGCCGCTGCCACA
 AATCTCTGATCCGTATCCATGATGGTCATGTTTATTTCTAGTCCGTATCCAG
 TCAACACTATGTTAGCAT
 TTCTGTGATATAGCTTTTCACTCATATGACACTCACCAATAATAGTAGAAT

TAATGTCGTAATTTACACC
 AATAGTGAGTTCGGCGGCAAAGTACCAATACCGGTAATCTTGTCGAGGAG
 GACATATAGTATTCTTGTAT
 TCTACCGAATACCCGAGAGATGCGATACAAAAGAGCAAGACTAATTTGTA
 AACCATCTTACTCAAAATAT
 GTAACAATAGTACGATGCAATGAGTAAGACAATAGGAAATCTATCTTATA
 TACACATAATTATTCTATCA
 ATTTTACCAATTAGTTAGTGTAATGTTAACAAAAATGTGGGAGAATCTAAT
 TAGTTTTTCTTTACACAAT
 TGACGTACATGAGTCTGAGTTCCTTGTTTTTGCTAATTATTTTCATCCAATTT
 ATTATTCTTGACGATATC
 GAGATCTTTTGTATAGGAGTCAGACTTGTATTCAACATGCTTTTCTATAATC
 ATCTTAGTTATTTTCGGCA
 TCATCCAATAGTACATTTTCCAGATTAACAGAGTAGATATTAATGTCGTAT
 TTGAACAGAGCCTGTAACA
 TCTCAATGTCTTTATTATCTATAGCCAATTTAATGTCCGGAATGAAGAGAA
 GGGAATTATTGGTGTTTGT
 CGACGTCATATAGTCGAGCAAGAGAATCATCATATCCACGTGTCCATTTTT
 TATAGTGGTGTGAATACAA
 CTAAGGAGAATAGCCAGATCAAAAGTAGATGGTATTTCTGAAAGAAAGTA
 TGATACAATACTTACATCAT
 TAAGCATGACGGCATGATAAAATGAAGTTTTCCATCCAGTTTTCCCATAGA
 ACATCAGTCTCCAATTTTT
 CTTAACAAACAGTTTACCGTTTGCATGTTACCACTATCAACCGCATAATA
 CAATGCGGTGTTTCCTTTG
 TCATCAAATTGTGAATCATCCATTCCACTGAATAGCAAAATCTTTACTATTT
 TGGTATCTTCTAATGTGG
 CTGCCTGATGTAATGGAAATTCATTCTCTAGAAGATTTTTCAATGCTCCAG
 CGTTCAACAACGTACATAC
 TAGACGCACGTTATTATCAGCTATTGCATAATACAAGGCACTATGTCCATG
 GACATCCGCCTTAAATGTA
 TCTTTACTAGAGAGAAAGCTTTTCAGCTGCTTAGACTTCCAAGTATTAATT
 CGTGACAGATCCATGTCTG
 AAACGAGACGCTAATTAGTGTATATTTTTTTCATTTTTTATAATTTTGTGATA

TTGCACCAGAATTAATAA
 TATCTCTAATAGATCTGATTAGTAGATACATGGCTATCGCAAAACAACATA
 TACACATTTAATAAAAATA
 ATATTTATTAAGAAAATTCAGATTTACGTACCCATCAATATAAATAAAAT
 AATGATTCCTTCCACCGTA
 TCCATAAACAATATTAAGGAGATTCTACCTTACCCATAAACAATATAAATC
 CAGTAATATCATGTCTAAT
 GATGAACACAAATGGTGTATTAAATTCCAGTTTTTCAGGAGATGATCTCGC
 CGTAGCTACCATGATAGTA
 GATGCCTCTGCTACAGTTCCTTGTTTCGTCGACATCTATCTTTGCATTCTGAA
 ACATTTTATAAATATATA
 ATGGGTCCCTAGTCATATGTTTAAACGACGCATTATCTGGATTAAACATAC
 TAGGAGCCATCATTTTCGGC
 TATCGACTTAATATCCCTCTTATTTTCGATAGAAAATTTAGGGAGTTTAAG
 ATTGTACACTTTATTCCCT
 AATTGAAACGACCAATAGTCTAATTTTGCAGCCGTAATAGAATCTGTGAAA
 TGGGTCATATTATCACCTA
 TTGCCAGGTACATACTAATATTAGCATCCTTATACGGAAGGCGCACCATAT
 CATATTCTTCGTCATCGAT
 TGTGATTGTATTTCCCTTGCAATTTAGTAACTACGTTCATCATGGGAACCGTT
 TTCGTACCGTACTTATTA
 GTAAACTAGCATTGCGTGTTTTAGTGATATCAAACGGATATTGCCATGTA
 CCTTTAAAATATATAGTAT
 TAATGATTGCCCATAGAGTATTATTGTCGAGCATATTAGAATCTACTACAT
 TAGACATACCGGATCTACG
 TTCTACTATAGAATTAATTTTATTAACCGCATCTCGTCTAAAGTTTAATCTA
 TATAGGCCGAATCTATGA
 TATTGTTGATAATACAACGGTTTAATGCACACAGTATTATCTACGAACTT
 TGATAAGTTAGATCAGTGT
 ACGTATATTTAGATGTTTTTCAGCTTAGCTAATCCTGATATTAATTCTGTAAA
 TGCTGGACCCAGATCTCT
 TTTTCTCAAATCCATAGTCTTCAATAATTCTATTCTAGTATTACCTGATGCA
 GGCAATAGCGACATAAAC
 ATAGAAAACGAATAACCAAACGGTGAGAAGACAATATTATCATCTTGAAT

ATTTTATACGCTACTATAC
 CGGCATTGGTAAATCCTTGCAGACGATAGGTAGACACTGAACACGTTAAC
 GATAGTATCAATAACGCAAT
 CATGATTTTATGGTATTAATAATTAACCTTATTTTATGTTTCGGTATAAAAA
 TTATTGATGTCTACACAT
 CCTTTTGTAATTGACATCTATATATCCTTTTGTATAATCAACTCTAATCACT
 TTAACTTTACAGTTTTC
 CCTACCAGTTTATCCCTATATTCAACATATCTATCCATATGCATCTTAACAC
 TCTCTGCCAAGATAGCTT
 CAGAGTGAGGATAGTCAAAAAGATAAATGTATAGAGCATAATCCTTCTCG
 TATACTCTGCCCTTTATTAC
 ATCGCCCGCATTGGGCAACGAATAACAAAATGCAAGCATCTTGTTAACGG
 GCTCGTAAATTGGGATAAAA
 ATTATGTTTTTATATCTATTTTATTCAAGAGAATATTCAGGAATTTCTTTTT
 CCGGTTGTATCTCATCGC
 AGTATATATCATTTGTACATTGTTTCATATTTTTTAATAGTTTACACCTTTTA
 GTAGGACTAGTATCGTA
 CAATTCATAGCTGTATTTTGAATTCCAATCACGCATAAAAATATCTTCCAA
 TTGTTGACGAAGACCTAAT
 CCATCATCCGGTGTAATATTAATAGATGCTCCACATGTATCCGTAAAGTAA
 TTTCTGTCCAATTTGAGG
 TACCTATATAGGCCGTTTTATCGGTTACCATATATTTGGCATGGTTTACCCT
 AGAATACGGAATGGGAGG
 ATCAGCATCTGGTACAATAAATAGCTTTACTTCTATATCTATGTTTTTAGAT
 TTTAGCATAGCGATAGAT
 CTTAAAAAGTTTCTCATGATAAACGAAGATCGTTGCCAGCAACTAATCAAT
 AGCTTAACGGATACTTGTC
 TGTCTATAGCGGATCTTCTTAATTCATCTTCTATATAAGGCCAAAACAAAA
 TTTTACCCGCCTTCGAATA
 AATAATAGGGATAAAGTTCATAACAGATACATAAACGAATTTACTCGCAT
 TTCTAATACATGACAATAAA
 GCGGTAAATCATTGGTTCTTTCCATAGTACATAGTTGTTGCGGTGCAGAA
 GCAATAAATACAGAGTGTG
 GAACACCACTTACGTTAATACTAAGAGGATGATCTGTATTATAAATACGACG

GATAAAAGTTTTTCCAATT
 ATATGGTAGATTGTTAACTCCAAGATACCAGTATACCTCAAAAATTTGAGT
 GAGATCCGCTGCCAAGTTC
 CTATTATTGAAGATCGCAATACCCAATTCTTTGACCTGAGTTAGTGATCTC
 CAATCCATGTTAGCGCTTC
 CTAAATAAATATGTGTATTATCAGATATCCAAAATTTTGTATGAAGAACTC
 CTCCTAGGATATTTGTAAT
 ATCTATGTATCGTACTTCAACTCCGGCCATTTGTAGTCTTTCAACATCCTTT
 AATGGTTTGTAGATTTA
 TTGACGGCTACTCTAACTCGTACTCCTCTTTTGGGTAATTGTACAATCTCGT
 TTAATATTATCGTGCCGA
 AATTCGTACCCACTTCATCCGATAAACTCCAATAAAAAGATGATATATCTA
 GTGTTTTTGTGGTATTGGA
 TAGAATTTCCCTCCACATGTTAAATGTAGACAAATATACTTTATCAAATTG
 CATACTATAGGAATAGTC
 TCTGTAATCACTGCGATTGTATTATCCGGATTCATTTTATTTGTTAAAAGAA
 TAATCCTATATCACTTCA
 CTCTATTA AAAATCCAAGTTTCTATTTCTTTCATGACTGATTTTTTAACTTC
 ATCCGTTTCCTTATGAAG
 ATGATGTTTGGCACCTTCATAAATTTTTATTTCTCTATTACAATTTGCATGT
 TGCATGAAATAATATGCA
 CCTGAAACATCACTAATCTCATTGTTTGTTCCTGGAGTATGAGAGTCGGG
 GGGTGTTAATCTTGGAAT
 TATTTTTCTAACCTTGTTGGTAGCCTTCAAGACCTGACTAGCAAATCCAGC
 CTTAATTTTTTTCATGATTG
 ATTAATGGGTCGTATTGGTATTTATAAACTTTATCCATATCTCTAGATACTG
 ATTCTGGACATAGCTTTC
 CGACTGGCGCATTTGGTGTGATGGTTCCCATAGTTTGGCAGCTAGCAGAT
 TCAGTCTTGAAACAGCATC
 TGCATTAAGTAGAGGAGACATTAGAATCATTGCTGTAAACAAGTTTGGATT
 ATCGTAAGAGGCTAGTATA
 GAAATTGTTGCTCCCATGGAATGACCCAATAAGTAGATTTAATAGTTACCA
 CGTGCTGTACCAAAGTCAT
 CAATCATCATTTTTTACCATTACTTCTTCCATGTCCAATATGATCATGTGA

GAATACTAAAATTCCTAA
 CGATGATATGTTTTTCAGCTAGTTCGTCATAACGTCCAGAATGTTTACCAGC
 TCCATGACTTATGAATACT
 AATGCCTTAGGATATGTAATAGGTTTCCAATATATGTAATCATTGTCCAGA
 TTGAACATACAGTTTGCAC
 TCATGATTCACGTTATATACTATCAATATTAACAGTTCGTTTGATGATCAT
 ATTATTTTTATGTTTTAT
 TGATAATTGTAAAAACATACAATTAAATCAATATAGAGGAAGGAGACGGA
 TACTGTCTTTTGTGAGATAG
 TCATGGCGACTAAATTAGATTATGAGGATGCTGTTTTTTACTTTGTGGATG
 ATGATAAAATATGTAGTCG
 CGACTCCATCATCGATCTAATAGATGAATATATTACGTGGAGAAATCATGT
 TATAGTGTTTAACAAAGAT
 ATTACCAGTTGTGGAAGACTGTACAAGGAATTGATGAAGTTCGATGATGTC
 GCTATACGGTACTATGGTA
 TTGATAAAATTAATGAGATTGTCTGAAGCTATGAGCGAAGGAGACCACTAC
 ATCAATTTTACAAAAGTCCA
 TGATCAGGAAAGTTTATTCGCTACCATAGGAATATGTGCTAAAATCACTGA
 ACATTGGGGATACAAAAAG
 ATTTTCAGAATCTAGATTCCAATCATTGGGAAACATTACAGATCTGATGACC
 GACGATAATATAAACATCT
 TGATACTTTTTCTAGAAAAAAATTGAATTGATGATATAGGGGTCTTCATA
 ACGCATAATTATTACGTTA
 GCATTCTATATCCGTGTAAAAAAATTATCCTATCATGTATTTGAGAGTTT
 TATATGTAGCAAACATGA
 TAGCTGTGATGCCAATAAGCTTTAGATATTCACGCGTGCTAGTGTTAGGGA
 TGGTATTATCTGGTGGTGA
 AATGTCCGTTATATAATCTACAAAACAATCATCGCATATAGTATGCGATAG
 TAGAGTAAACATTTTTATA
 GTTTTTACTGGATTCATACATCGTCTACCCAATTCGGTTATAAATGAAATTG
 TCGCCAATCTTACACCCA
 ACCCCTTGTTATCCATTAGTATAGTATTAACCTTCGTTATTTATGTCATAAAC
 TGTAATGATTTTGTAGA
 TGCCATATCATACATGATATTCATGTCCCTATTATAATCATTACTAACTTTA

TCACAATATATGTTGATA
 ATATCTATATATGATCTAGTCTTTGTGGGCAACTGTCTATACAAGTCGTCTA
 AACGTTGTTTACTCATAT
 AGTATCGAACAGCCATCATTACATGGTCCCGTTCCGTTGATAGATAATCGA
 GTATGTTAGTGGACTTGTC
 AAATCTATATACCATATTTTCTGGAAGTGGATATACATAGTCGTGATCAAC
 ATTATTGCTAGCCTCATCT
 TCTATATCCTGTACTATACCATATCTATATCATCTACATAATCTACGATAT
 TATTACACATAAACATCG
 ACAACATACTATTGTTTATTATCTAAGTCCTGTTGATCCAAACCCTTGATCT
 CCTCTATTTGTACTATCT
 AGAGATTGTACTTCTTCCAGTTCTGGATAATATATACGTTGATAGATTAGC
 TGAGCTATTCTATCTCCAG
 TATTTACATTAAACGTACATTTTCCATTATTAATAAGAATGACTCCTATGTT
 TCCCCTATAATCTTCGTC
 TATTACACCACCTCCTATATCAATGCCTTTTAGTGACAGACCAGACCTAGG
 AGCTATTCTACCATAGCAA
 ATCTTAGGCATGGACATACTAATATCTGTCTTAATTAAGTGTCTTTCTCCTG
 GAGGGATAGTATAATCGT
 AAGCGCTATACAAATCATATCCGGCAGCACCCGGCGATTGCCTAGTAGGA
 GATTTAGCTCTGTTAGTTTC
 CTTAACAAATCTAACTGGTGAGTTAATATTCATGTTGAACATAAACTAAT
 ATTTTATTTCAAAATTATT
 TACCATCCCATATATTCCATGAATAAGTGTGATGATTGTACACTTCTATAG
 TATCTATATACGATCCACG
 ATAAAATCCTCCTATCAATAGCAGTTTATTATCCACTATGATCAATTCTGG
 ATTATCCCTCGGATAAATA
 GGATCATCTATCAGAGTCCATGTATTGCTGGATTACAAATAAAATTCCGCA
 TTTCTACCAACCAAGAATA
 ACCTTCTACCGAACACTAACGCGCATGATTTATAATGAGGATAATAAGTGG
 ATGGTCCAAACTGCCACTG
 ATCATGATTGGGTAGCAAATATTCTGTAGTTGTATCAGTTTCAGAATGTCC
 TCCCATTACGTATATAACA
 TTGTTTATGGATGCCACTGCTGGATTACATCTAGGTTTCAGAAGACTCGGC

ATATTAACCCAAGCAGCAT
 CCCC GTGGAACCAACGCTCAACAGATGTGGGATTTGGTAGACCTCCTACTA
 CGTATAATTTATTGTTAGC
 GGGTATCCCCGTAGCATAACAGTCTGGGGCTATTCATCGGAGGAATTGGAAT
 CCAATTGTTTGATATATAA
 TTTACAGCTATAGCATTGTTATGTATTTTCATTGTTTCATCCATCCACCGATGA
 GATATACTACTTCTCCAA
 CATGAGTACTTGTACACATATGGAATATATCTATAATTTGATCCATGTTCA
 TAGGATACTCTATGAATGG
 AACTTGTATGATTTGCGTGGTTGTTTATCACAATGAAATATTTTGGTACAG
 TCTAGTATCCATTTTACA
 TTATTTATACCTCTGGGAGAAAGATAATTTGACCTGATTACATTTTGTATA
 AGGAGTAGCAGATTTCTA
 ATTTATTTCTTCGCTTTATATACCACTTAATGACAAAATCAACTACATAATC
 CTCATCTGGAACATTTAG
 TTCATCGCTTTCTAGAATAAGTTTCATAGATAGATAATCAAATTGTCTAT
 GATGTCATCTTCCAGTTCC
 AAAAAGTGTTTGGCAATAAAGTTTTTAGTATGACATAAGAGATTGGATAGT
 CCGTATTCTATACCCATCA
 TGTAACACTCGACACAATATTCCTTTCTAAAATCTCGTAAGATAAAGTTTA
 TACAAGTGATAGATGATAAA
 TTCTACAGAGGTTAATATAGAAGCACGTAATAAATTGACGACGTTATGACT
 ATCTATATATACCTTTCCA
 GTATACGAGTAAATAACTATAGAAGTTAACTGTGAATGTCAAGGTCTAG
 ACAAACCCTTGTAAGTGGAT
 CTTTATTTTTCGTGTATTTTGTGACGTAAATGTGTGCGAAAGTAAGGAGATA
 ACTTTTCAATATCGTAGA
 ATTGACTATTATATTGCCACCTATAGCATCAATAATTGTTTTGAATTTCTTA
 GTCATAGACAATGCTAAT
 ATATTCTTACAGTACACAGTATTGACAAATATCGGCATTTATGTTTCTTTAA
 AAGTCAACATCTAAAGAA
 AAATGATTATCTTCTTGAGACATAACTCCCATTTTTTGGTATTCACCCACAC
 GTTTTTCGAAAAAATTAG
 TTTTTCCTTCCAATGATATATTTTCCATGAAATCAAACGGATTGGTAACATT

ATAAATTTTTTTAAATCC
 CAATTCAGAAATCAATCTATCCGCGACAAATTCTATATATGTTTTTCATCATT
 TCACAATTCATTCCTATA
 AGTTTAACTGGAAGAGCCGCGAGTAAGAAATTCTTGTTCAATGGATACTGCA
 TCTGTTATAATAGATCTAA
 CGGTTTCTTCACTCGGTGGATACAATAAATGTTTAAACATCAAACATGCGA
 AGTCGCAGTGCAGACCCTC
 GTCTCTACTAATTAGTTCGTTGGAAAACGTGAGTCCGGGCATTAGGCCACG
 CTTTTTAAGCCAAAATATG
 GAAGCGAATGATCCGGAAAAGAAGATTCCTTCTACTGCAGCAAAGGCAAT
 AAGTCTCTCTCCATAACCGG
 CGCTGTCATGTATCCACTTTTGAGCCCAATCGGCCTTCTTTTTTACACAAGG
 CATTGTTTCTATGGCATT
 AAAGAGATAGTTTTTTTCATTACTATCTTTAACATAAGTATCGATCAAAAG
 ACTATACATTTCCGAATGA
 ATGTTTTCAATGGCCATCTGAAATCCGTAGAAACATCTAGCCTCGGTAATC
 TGTACTTCTGTACAAAATC
 GTTCCGCCAAATTTTCATTCACTATTCCGTCCTGGCTGCAAAAAACGCCA
 ATACATGTTTTATAAAATA
 TTTTTCGTCTGGTGTTAGTTTATTCCAATCATTGATATCTTTAGATATATCT
 ACTTCTTCCACTGTCCAA
 AATGATGCCTCTGCCTTTTTATACATGTTCCAGATGTCATAATATTGGATTG
 GGAAAATAACAAATCTAT
 TTGGATTTGGTGCAAGGATGGGTTCCATAACTAAATTAACAATATCAATAA
 ATTTTTTTTCAGTTATCTA
 TATGCCTGTACTTGGATTTTTTGTACATCGATATCGCCGCAATCACTACAAT
 AATTACAAGTATTATTGA
 TAGCATTGTTATTAGTACTATCATAATTAAATTATCGACATTCATGGGTGCT
 GAATAATCGTTATTATCA
 TCATTATCATTTTGTAAATTGTGACATCATACTAGATAAATCGTTTGCGAGAT
 TGTTGTGGGAAGCGGGCA
 TGGAGGATGCATTATCATTATTATTTAACGCCTTCCATTTCGGATTACAAA
 TATGGCGCGCGTTCAACAT
 TTTATGGAAACTATAATTTTGTGAAAACAGATAACAAGAAAACCTCGTCATC

GTTCAAATTTTAAACGATA
 GTAAACCGATTAAACGTCGAGCTAATTTCTAACGCTAGCGACTCTGTTGGA
 TATGGGTTTCCAGATATAT
 ATCTTTTCAGTTCCCCTACGTATCTATAATCATCTGTAGGAAATGGAAGAT
 ATTTCCATTTATCTACTGT
 TCCTAATATCATATGTGGTGGTGTAGTAGAACCATTAAGCGCGAAAGATGT
 TATTTTCGCATCGTATTTTA
 ACTTCGCAATAATTTCTGGTTAGATAACGCACTCTACCAGTCAAGTCAATG
 ATATTAGCCTTTACAGATA
 TATTCATAGTAGTCGTAACGATGACTCCATCTTTTAGATGCGATACTCCTTT
 GTATGTACCAGAATCTTC
 GTACCTCAAACCTCGATATATTTAAACAAGTTAATGAGATATTAACGCGTTT
 TATGAATGATGATATATAA
 CCAGAAGTTTTATCCTCGGTGGCTAGCGCTATAACCTTATCATTATAATAC
 CAACTAGTGTGATTAATAT
 GTGACACGTCAGTGTGGGTACAAATATGTACATTATCGTCTACGTCGTATT
 CGATACATCCGCATACAGC
 CAACAAATATAAAATGACAAATACTCTAACGACGTTTCGTACCCATCTTGAT
 GCGGTTTAATAAATGTTTT
 GATTTCAATTTATTGTAAAAAAGATTTCGGTTTTATACTGTTTCGATATTCTC
 ATTGCTTATATTTTCATC
 TATCATCTCCACACAGTCAAATCCGTGGTTAGCATGCACCTCATCAACCGG
 TAAAAGACTATCGGACTCT
 TCTATCATTATAACTCTAGAATATTTAATTTGGTCATTATTAATCAAGTCAA
 TTATCTTATTTTTTAACAA
 ACGTGAGTATTTTACTCATTTTTTATAAAAACCTTTTAGAAATATACAGACTC
 TATCGTGTGTCTATATCT
 TCTTTTTATATCCAATGTATTTATGTCTGATTTTTCTTCATTTATCATATATA
 ATGGTCCAAATTCTACA
 CGTGCTTCGGATTCATCCAGATCATTAAGGTTCTTATAATTGTAACATCCTT
 CTCTTCCCTCTTCTACAT
 CTTCTTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTAT
 TCTTAGCGTCACAGAA
 TCTACCACAGCAGAATCCCATGACGAGCGTCATATTAACTAATTCATTTT

CAATTATAATATACGATTA
 GTAATGACCATTAAAATAAAAAATATTCTTCATAACCGGCAAGAAAGTGA
 AAAGTTCACATTGAAACTAT
 GTCAGTAGTATACATCATGAAATGATGATATATATATTCTCTATTTTGGTG
 GAGGATTATATGATATAAT
 TCGTGGATAATCATTCTTAAGACACATTTCTTCATTCGTAAATCTTTTCACG
 TTAAATGAGTGTCCATAT
 TTTGCAATTTCTTCATATGATGGCGGTGTACGTGGACGAGGCTGCTCCTGT
 TCTTGTTGTGGTCGCCGAC
 TATCGTGTTTGCGTTTAGATCCCTCCATTATCGCGATTGCGTAGATGGAGT
 ACTATTTTATACCTTGTA
 TTAAATTTTTTTATTAATTAAACGTATAAAAACGTTCCGTATCTGTATTTAA
 GAGCCAGATTTTCGTCTAA
 TAGAACAAATAGCTACAGTAAAAATAACTAGAATAATTGCTACACCCACT
 AGAAACCACGGATCGTAATA
 CGGCAATCGGTTTTTCGATAATAGGTGGAACGTATATTTTATTTAAGGACTT
 AACAATTGTCTGTAAACCA
 CAATTTGCTTCAGCGGATCCTGTATTAATCTGTAAAAGCATATGTTGA
 CCGGGCGGAGCCGAACATT
 CTCCGATATCTAATTTCTGTATATCTATAATATTATTAACCTCCGCATACGC
 ATTACAGTTCTTTTCTAG
 CTTGGATACCGCACTAGGTACATCGTCTAGATCTATTCCTATTTCTCAGCG
 ATAGCTCTTCTATCCTTT
 TCCGGAAGCAATGAAATCACTTCAATAAATGATTCAACCATGAGTGTGAA
 ACTAAGTCTAGAATTACTCA
 TGCATTTGTTAGTTATTCGGAGCGCGCAATTTTAAACTGTCCTATAACCTC
 TCCTATATGAATAGCACA
 AGTGACATTAGTAGGGATAGAATGTTGAGCTAATTTTGTAAATAACTATC
 TATAAAAAGATTATACAAA
 GTTTTAAACTCTTTAGTTTCCGCCATTTATCCAGTCTGAGAAAATGTCTCTC
 ATAATAAATTTTCCAAG
 AAATAATTGGGTGAAGAATGGAAACCTTTAATCTATATTTATCACAGTCT
 GTTTTGGTACACATGATGA
 ATTCTTCCAATGCCGTACTAAATTCGATATCTTTTTCGATTTCTGGATATGT

TTTTAATAAAGTATGAAC
 AAAGAAATGGAAATCGTAATACCAGTTATGTTTAACTTTGAAATTGTTTTT
 TATTTTCTTGTTAATGATT
 CCAGCCACTTGGGAAAAGTCAAAGTCGTTTAATGCCGATTTAATACGTTCA
 TAAAAACAAACTTTTTAT
 CCTTTAGATGAATTATTATTGGTTCATTGGAATCAAAAAGTAAGATATTAT
 CGGGTTTAAGATCTGCGTG
 TAAAAAGTTGTCGCAGCATGGTAGTTCGTAGATTTTAATGTATAACAGAGC
 CATCTGTAAAAAGATAAAC
 TTTATGTATTGTACCAAAGATTTAAATCCTAATTTGATAGCTAACTCGGTAT
 CTACTTTATCTGCCGAAT
 ACAGTGCTAGGGGAAAAATTATAATGTTTCCTCTTTCATATTCGTAGTTAG
 TTCTCTTTTCATGTTCGAA
 AAAGTGAAACATGCGGTAAAATAGTTTATAACATTAATATTACTGTTAAT
 AACTGCCGGGTAAAAGTGG
 GATAGTAATTTACGAATTTGATACTGTCCTTTCTCTCGTTAAACGCCTTTA
 GAAAAACTTTAGAAGAAT
 ATCTCAATGAGAGTTCCTGACCATCCATAGTTTGTATCAATAATAGCAACA
 TATGAAGAACACGTTTATA
 CAGAGTATGTAAAAATGTTAATTTATAGTTTAATCCCATGGCCCACGCACA
 CACGATTAATTTTTTTTCA
 TCTCCCTTTAGATTGTTGTATAGAAATTTGGGTACTGTGAACTCCGCCGTA
 GTTTCCATGGGACTATATA
 ATTTTGTGGCCTCGAATACAAATTTTACTACATAGTTATCTATCTTAAAAAC
 TATACCATATCCTCCTGT
 AGATATGTGATAAAAATCGTCGTTTATAGGATAAAATCGTTTATCCTTTTG
 TTGGAAAAATGATGAATTA
 ATGTAATCATTCTCTTCTATCTTTAGTAGTGTTTCCCTATTAAAATTCTTAA
 AATAATTTAACAATCTAA
 CTGACGGAGCCCAATTTTGGTGTAATCTAATTGGGACATTATGTTGTAA
 AATATAAACAGTCTCCTAA
 TATAACAGTATCTGATAATCTATGGGGAGACATCCATTGATATTCAGGGGA
 TGAATCATTGGCAACACCC
 ATTTATTGTACAAAAAGCCCCAATTTACAAACGAAAGTCCAGGTTTGATAG

AGACAAACTATTA ACTATT
 TTGTCTCTGTTTTTAACACCTCCACAGTTTTTAATTTCTTTGGTAATGAAAT
 TATTCACAATATCAGTAT
 CTTCTTTATCTACCAGAGATTTTACTAACTTGATAACCTTGGCTGTCTCATT
 CAATAGGGTAGTAATATT
 TGTATGTGTGATATTGATATCTTTTTGAATTGTTTCTTTTAGAAGTGATTCT
 TTGATGGTGTCAGCATAC
 GAATTACAATAATGCAGAACTCGGTTAACATGCAGGAATTATAGTAAGC
 CAATTCCAATTGTTGCCTGT
 GTTGTATTAGAGTGTCAATATGAGCAATGGTGTCCTTGCGTTTCTCTGATA
 GAATGCGAGCAGCGATTTT
 GCGGTTATCATTTGACGATATTTCTGGAATGACGAATCCTGTTTCTACTAA
 CTTTTTGGTAGGACAAAGT
 GAAACAATCAAGAAGATAGCTTCTCCTCCTATTTGTGGAAGAAATTGAACT
 CCTCTAGATGATCTACTGA
 CGATAGTATCTCCTTGACAGATATTGGACCGAATTACAGAAGTACCTGGAA
 TGTAAGCCCTGAAACCCC
 CTCATTTTTTAAGCAGATTGTTGCCGTAAATCCTGCACTGTGACCAAGATA
 GAGAGCTCCTTTGGTGAAT
 CCATCTCTATGTTTCAGTTTAACCAAGAAACAGTCAGCTGGTCTAAAATTT
 CCATCTCTATCTAATACAG
 CATCTAACTTGATGTCAGGAACTATGACCGGTTTAATGTTATATGTAAACAT
 TGAGTAAATCCTTAAGTTC
 ATAATCATCACTGTCATCAGTTATGTACGATCCAAACAATGTTTCTACCGG
 CATAGTGGATACGAAGATG
 CTATCCATCAGAATGTTTCCCTGATTAGTATTTTCTATATAGCTATTCTTCT
 TTAAACGATTTTCCAAAT
 CAGTAACTATGTTTCATTTTTTTTAGGAGTAGGACGCCTAGCCAGTATGGAAG
 AGGATTTTCTAGATCCTCT
 CTTCAACATCTTTGATCTCAATGGAATGCAAAACCCCATAGTGAAACAACC
 AACGATAAAAATAATATTG
 TTTTTCATTTTTATAATTTTACCATCTGACTCATGGATTCATTAATATCTTT
 ATAAGAGCTACTAACGT
 ATAATTCTTTATAACTGAACTGAGATATATACACCGGATCTATGGTTTCCA

TAATTGAGTAAATGAATGC
 TCGGCAATAACTAATGGCAAATGTATAGAACAACGAAATTATACTAGAGT
 TGTTAAAGTTAATATTTTCT
 ATGAGCTGTTCCAATAAATTATTTGTTGTGACTGCGTTCAAGTCATAAATC
 ATCTTGATACTATCCAGTA
 AACCGTTTTTAAGTTCTGGAATATTATTATCCCATTTGTAAAGCCCCTAATTC
 GACTATCGAATATCCTGC
 TCTGATAGCAGTTTCAATATCGACGGACGTCAATACTGTAATAAAGGTGGT
 AGTATTGTCATCATCGTGA
 TAAACTACTGGAATATGGTCGTTAGTAGGTACGGTAACTTTACACAACGCG
 ATATATAACTTTTCCTTTTG
 TACCATTTTTTAACGTAGTTGGGACGTCCTGCAGGGTATTGTTTTGAAGAAA
 TGATATCGAGAACAGATTT
 GATACGATATTTGTTGGATTCCTGATTATTTACTATAATATAATCTAGACA
 GATAGATGATTCGATAAAT
 AGAGAAGGTATATCGTTGGTAGGATAATACATCCCCATTCCAGTATTCTCG
 GATACTCTATTAATGACAC
 TAGTTAAGAACATGTCTTCTATTCTAGAAAACGAAAACATCCTACATGGAC
 TCATTAAAACTTCTAACGC
 TCCTGATTGTGTCTCGAATGCCTCGTACAAGGATTTCAAGGATGCCATAGA
 TTCTTTGACCAACGATTTA
 GAATTGCGTTTAGCATCTGATTTTTTTTATTAAATCGAATGGTCGGCTCTCTG
 GTTTGCTACCCCAATGAT
 AACAAATAGTCTTGTAAGATAAACCGCAAGAAAATTTATACGCATCCATC
 CAAATAACCCTAGCACCATC
 GGATGATATTAATGTATTATTATAGATTTTCCATCCACAATTATTGGGCCA
 GTATACTGTTAGCAACGGT
 ATATCGAATAGATTACTCATGTAACTACTAGAATGATAGTTCGTGTACTA
 GTCATAATATCTTTAATCC
 AATCTAAGAAATTTAAAATTAGATTTTTTTTACACTGTAAAGTTAACAAAGG
 TATTACCCGGGTACGTGGA
 TATCATATATGGTATTGGTCCATTATCAGTAATAGCTCCATAAACTGATAC
 GGCGATGGTTTTTTATATGT
 GTTTGATCTAACGAGGAAGAAATTCGCACCCACAATTCATCTCTAGATATG

TATTTAATATCAAACGGTA
 ACACATCAATTTTCGGGACGCGTATATGTTTCTAAATTTTAAATCCAAATAT
 AATGATGACCTATATGCCC
 TATTATCATACTGTCAACTATAGTACACCTAGAGAACTTACGATACATCTG
 TTTCCTATAATCGTTAAAT
 TTTACAAATCTATAACATGCTAAACCTTTTGACGACAACCATTCAATTAATTT
 CTGATATGGAATCTGTAT
 TCTCGATACCGTATTGTTCTAAAGCCAGTGCTATATCTCCCTGTTTCGTGGGA
 ACGCTTTCGTATAATATC
 GATCAACGGATAATCTGAAGTTTTTGGAGAATAATATGACTCATGATCTAT
 TTCGTCCATAAACAATCTA
 GACATAGGAATTGGAGGCGATGATCTTAATTTTGTGCAATGAGTCGTCAAT
 CCTATAACTTCTAATCTTG
 TAATATTCATCATCGACATAATACTATCTATGTTATCATCGTATATTAGTAT
 ACCATGACCTTCTTCATT
 TCGTGCCAAAATGATATACAGTCTTAAATAGTTACGCAATATCTCAATAGT
 TTCATAATTGTTAGCTGTT
 TTCATCAAGATTTGTACCCTGTTTAAACATGATGGCGTTCTATACGTTTCTAT
 TTTCTATTTTTTTAAATTT
 TTAAATTTTTTAACGATTTACTGTGGCTAGATACCCAATCTCTCTCAAATATT
 TTTTGTAGCCTCGCTTACA
 AGCTGTTTATCTATACTATTAAAACTGACGAATCCGTGATTTTGGTAATGG
 GTTCCGTCGAAATTTGCCG
 AAGTGATATGAACATATTCGTCGTCGACTATCAACAATTTTGTATTATTCT
 GAATAGTGAAAACCTTCAC
 AGATAGATCATTTTGAACACACAACGCGTCTAGACTTCTGGCGGTTGCCAT
 AGAATATACGTCGTTCTTA
 TCCCAATTACCAACTAGAAGTCTGATCTTAACTCCTCTATTAATGGCTGCTT
 CTATAATGGAGTTGTAAA
 TATCGGGCCAATAGTAGCTATTACCGTCGACACGTGTAGTGGGAACTATGG
 CCAAATGTTCAATATCTAT
 ACTAGTCTTAGCTGACCTGAGTTTATCAATAACTACATCGGTATCTAGATC
 TCTAGAATATCCCAATAGG
 TGTTCCGGAGAATCAGTAAAGAACAACCTCCACCTATAGGATTCTTAATATGA

TACGCAGTGCTAACTGGCA
 GACAACAAGCCGCAGAGCATAAATTCAACCATGAATTTTTTGCGCTATTAA
 AGGCTTTAAAAGTATCAAA
 TCTTCTACGAAGATCTGTGGCCAGCGGGGGATAATCAGAATATACACCTA
 ACGTTTTAATCGTATGTATA
 GATCCTCCAGTAAATGACGCGTTTCCTACATAACATCTTTCATCATCTGAC
 ACCCAAAAACAACCGAGTA
 GTAGTCCCACATTATTTTTTTTATCTATATTAACGGTTATAAAATTTATATC
 CGGGCAGTGACTTTGTAG
 CTCTCCCAGATTTCTTTTCCCTCGTTCATCTAGCAAACTATTATTTTAATC
 CCTTTTTTCAGATGCCTCT
 TTTAGTTTATCAAAAATAAGCGCTCCCCTAGTCGTA CTCAGAGGATTACAA
 CAAAAGATGCTATGTATA
 TATATTTCTTAGCTAGAGTGATAATTTTCGTTAAAACATTCAAATGTTGTTAA
 ATGATCGGATCTAAAATC
 CATATTTTCTGGTAGTGTTTCTACCAGCCTACATTTTGCTCCCGCAGGTACC
 GATGCAAATGGCCACATT
 TAGTTAACATAAAAACTTATACATCCTGTTCTATCAACGATTCTAGAATAT
 CATCGGCTATATCGCTAAA
 ATTTTCATCAAAGTCGACATCACAACTAACTCAGTCAATATATTAAGAAG
 TTCCATGATGTCATCTTCG
 TCTATTTCTATATCCGTATCCATTGTAGATTGTTGACCGATTATCGAGTTTA
 AATCATTACTAATACTCA
 ATCCTTCAGAATACAATCTGTATTTTCATTGTAAATTTATAGGCGGTGTATTT
 AAGTTGGTAGATTTTCAA
 TTATGTATCAATATAGCAACAGTAGTTCTTGCTCCTCCTTGATTCTAGCATC
 CTCTTCATTATTTTCTTC
 TACGTACATAAACATGTCCAATACGTTAGACAACACACCGACGATGGCGG
 CCGCCACAGACACGAATATG
 ACTAGACCGATGACCATTTAAAAACCCCTCTCTAGCTTTCACTTAACTGT
 ATCGATCATTCTTTTAGCA
 CATGTATAATATAAAAAAACATTATTCTATTTTCGAATTTAGGCTTCCAAAA
 ATTTTTCATCCGTAAACCG
 ATAATAATATATATAGACTTGTTAATAGTCGGAATAAATAGATTAATGCTT

AAACATCATCATCTCCAC
 GATTAGAGATACAATATTTACATTCTTTTTGCTGTTTCGAACTTTATCAAT
 ACACGTTAATACAAACCC
 AGGAAGGAGATATTGAACTGAGGCTGTTGAAAATGAAACGGTGAATACA
 ATAATTCAGATAATGTAAAA
 TCATGATTCCGTATTCTGATGATATTAGAACTGCTAATGGATGTCGATGGT
 ATGTATCTAGGAGTATCTA
 TTTTAACAAAGCATCGATTTGCTAATATACAATTATCATTTTGATTAATTGT
 TATTTTATTCATATTCTT
 AAAAGGTTTCATATTTATCAATTCTTCTACATTAAAAATTTCCATTTTAAAT
 TTATGTAGCCCCGCAATA
 CTCCTCATTACGTTTCATTTTTTTGTCTATAATATCCATTTTGTTTCATCTCGGT
 ACATAGATTATCCAATT
 GAGAAGCGCATTTAGTAGTTTTGTACATTTTAAGTTTATTGACGAATCGTC
 GAAAACTAGTTATAGTTAA
 CATTTTATTATTTGATACCCTGATATTAATACCCCTGCCGTTACTATTATTT
 ATAACATGATGTAACCCAC
 GTAACATTGGAATTAACATCGATAGTAATGCATCGACGCTTCCAAAATTG
 TCTATTATAAACTCACCGA
 TAATTTTTTTTATTACATGTTTTTCATATTCATTAGGATTATCAAATCTTTAATC
 TTACTACGATTGTATGC
 GTTGATATTACAAGACGTCATTCTAAAAGACGGAGGATTTCCATCAAATGC
 CAGACAATCACGTACAAAG
 TACATGGAAATAGGTTTTGTTCTATTGCGCATCATAGATTCATATAGAACA
 CCCGTAGAAATACTAATTT
 GTTTTACTCTATAAAATACTAATGCATCTATTTTCATCGTTTTGTATAACGTC
 TTTCCAAGTGTCAAATTC
 CAAATTTTTTTTCATTGATAGTACCAAATTCTTCTATCTCTTTAACTACTTGC
 ATAGATAGGTAATTACAG
 TGATGCCTACATGCCGTTTTTTGAACTGAATAGATGCGTCTAGAAGCGAT
 CGTACGCTAGTCACAATCA
 CCACTTTCATATTTAGAATATATGTATGTAAAAATATAGTAGAATTTCAATTT
 TGTTTTTTTCTATGCTAT
 AAATGAATTCTCATTTTGCATCTGCTCATACTCCGTTTTATATCAATACCAA

AGAAGGAAGATATCTGGT
 TCTAAAAGCCGTTAAAGTATGCGATGTTAGAACTGTAGAATGCGAAGGAA
 GTAAAGCTTCCTGCGTACTC
 AAAGTAGATAAACCCTCATCACCCGCGTGTGAGAGAAGACCTTCGTCCCC
 GTCCAGATGCGAGAGAATGA
 ATAACCCTGGAAAACAAGTCCCGTTTATGAGGACGGACATGCTACAAAAT
 ATGTTGCGGGCTAATCGCGA
 TAATGTAGCTTCTAGACTTTTGAACATAAATTATATCTTTTTTCGATA
 TTAATAAATCCGTGTCGT
 CCAGGTTTTTTATCTCTTTCAGTATGTGAATAGATAGGTATTTTATCTCTAT
 TCATCATCGAATTTAAGA
 GATCCGATAAACATTGTTTGTATTCTCCAGATGTCAGCATCTGATACAACA
 ATATATGTGCACATAAACC
 TCTGGCACTTATTTTCATGTACCTTCCCCTTATCACTAAGGAGAATAGTATTT
 GAGAAATATGTATACATG
 ATATTATCATGAATTAGATATACAGAATTTGTAACACTCTCGAAATCACAC
 GATGTGTCGGCGTTAAGAT
 CTAATATATCACTCGATAACACATTTTCATCTAGATACACTAGACATTTTTT
 AAAGCTAAAATAGTCTTT
 AGTAGTGACAGTAACTATGCGATTATTTTCATCGATGATACATTTTCATCGG
 CATATTATTACGCTTACCA
 TCAAAGACTATACCATGTGTATATCTAACGTATTCTAGCATAGTTGCCATA
 CGTGCAATTAACCTTTTCAG
 GATCTTTGGATAGATCTTCCAATCTATCTATTTGAGAAAACATTTTTATCAT
 GTTCAATAGTTGAAACGT
 CGGATCCACTATATAGATATTATCTATAAAGATTTTAGGAACTACGTTTCAT
 GGTATCCTGGCGAATATTA
 AAACATCAATGATATGATTATCGTTTTTCATCTTTTATCACCATATAGTTTC
 TAAGATATGGGATTTTAC
 TTAATATAATATTATTTCCCGTAATAAATTTTATTAGAAATGCCAAATCTAT
 AAGAAAAGTCCTCGAATT
 AGTTTGAAGAATATCTATATCGCCGTACCGTATATTTGGATTAATTAGATA
 TAGAGAATATGATCCGTAA
 CATATACAACCTTTTATTATGGCGTCTAAGATATTCTTCCATCAACTTATTAA

CATTTTTGGACTAGGGAAG
 ATACATTATGACGTCCCATTTACTTTTGCCTTGTCTATTATTGCGACGTTTCAT
 AGAATTTAGCATATCTCT
 TGCCAATTCTTCCATTGATGTTACATTATAAGAAATTTTAGATGAAATTAC
 ATTTGGAGCTTTAATAGTA
 AGAACTCCTAATATGTCCGTGTATGTGGTCACTAATACAGATTGTAGTTCT
 ATAATCGTAAATAATTTAC
 CTATATTATATGTTTGAGTCTGTTTAGAAAAGTAGCTAAGTATACGATCTTT
 TATTTCTGATGCAGATGT
 ATCAACATCGGAAAAAAATCTTTTTTTATTCTTTTTTACTAAAGATACAAAT
 ATGTCTTTGTTAAAAACA
 GTTATTTTTTTGAATATTTCTAGCTTGTAATTTTAACATATGATATTCATTCA
 CACTAGGTACTCTGCCTA
 AATAGGTTTCTATAATCTTTAATGTAATATTAGGAAAAGTATTCTGATCAG
 GATTCCTATTCATTTTGAG
 GATTTAAAACTCTGATTATTGTCTAATATGGTCTCTACGCAAACCTTTTTTAC
 AGAGCGATAGAGTTTTTG
 ATAACCTCGTTTTTCTTAAGAAATATAAACTACTGTCTCCAGAGCTCGCTC
 TATCTTTTATTTTATTTAA
 TTCGATACAAACTCCTGATACTGGTTCAGAAAGTAATTCATTAATTTTCAG
 TCCTTTATAGAAGATATTT
 AATATAGATAATACAAAATCTTCAGTTTTTGATATCGATCTGATTGATCCT
 AGAACTAGATATATTAATA
 ACGTGCTCATTAGGCAGTTTATGGCAGCTTGATAATTAGATATAGTATATT
 CCAGTTCATATTTATTAGA
 TACCGCATTGCCAGATTTTGATATTCTATGAATTCCTCTGAAAATAAATC
 CAAAATAACTAAACATTCT
 ATTTTTTGTGGATTAGTGTACTCTCTTCCCTCTATCATGTTCACTACTGGTG
 TCCACGATGATAAATATC
 TAGAGGGAATATAATATAGTCCATAGGATGCCAATCTAGCAATGTCGAAT
 AACTGTAATTTGATTCTTCG
 TTCTTCATTATGAATTGATTCTTGAGGTATAAACCTAACACAAATTATATTA
 TTAGACTTTTCGTATGTA
 ATGTCTTTCATGTTATAAGTTTTTAATCCTGGAATAGAATCTATTTTAATGA

GGCTTTTAAACGCAGAGT
 TCTCCAACGAGTCAAAGCATAATACTCTGTTGTTTTCTTATATACGATGTT
 ACGATTTTCTTCTTTGAA
 TGGAATAGGTTTTTGAATTAGTTTATAATTACAACATAATAGATAAGGAAG
 TGTGCAAATAGTACGCGGA
 AAAAACATAATAGCTCCCCTGTTTTTCATCCATGGTTTTAAGTAAATGATCA
 CTGGCTTCTTTAGTTAATG
 GATATTCGAACATTAACCGTTTCATCATCATTGGACAGAATCCATATTTCTT
 AATGTAAAGAGTGATCAA
 ATCATTGTGTTTATTGTACCATCTTGTTGTAAATGTGTATTCGGTTATCGGA
 TCTGCTCCTTTTTCTATT
 AAAGTATCGATGTCGATCTCGTCTAAGAATTCAACTATATCGACATATTC
 ATTTGTATACACATAACCA
 TTAATAACGTAGAATGTATAGGAAGAGATGTAACGGGAACAGGGTTTGTT
 GATTCGCAAACCTATTCTAAT
 ACATAATTCTTCTGTTAATACGTCTTGACGTAATCTATTATAGATGCCAA
 GATATCTATATAATTATTT
 TGTAAGATGATGTAACTATGTGATCTATATAAGTAGTGTAATAATTCATG
 TATTTTCGATATATGTTCCA
 ACTCTGTCTTTGTGATGTCTAGTTTCGTAATATCTATAGCATCCTCAAAAAA
 TATATTCGCATATATTCC
 CAAGTCTTCAGTTCTATCTTCTAAAAAATCTTCAACGTATGGAATATAATA
 ATCTATTTTACCTCTTCTG
 ATATCATTAATGATATAGTTTTTGACACTATCTTCTGTCAATTGATTCTTAT
 TCACTATATCTAAGAAAC
 GGATAGCGTCCCTAGGACGAACTACTGCCATTAATATCTCTATTATAGCTT
 CTGGACATAATTCATCTAT
 TATACCAGAATTAATGGGAACTATTCCGTATCTATCTAACATAGTTTTAAG
 AAAGTCAGAATCTAAGACC
 TGATGTTTCATATATTGGTTCATACATGAAATGATCTCTATTGATGATAGTG
 ACTATTTTCATTCTCTGAAA
 ATTGGTAACTCATTCTATATATGCTTTCCTTGTTGATGAAGGATAGAATAT
 ACTCAATAGAATTTGTACC
 AACAACTGTTCTCTTATGAATCGTATATCATCATCTGAAATAATCATGTA

AGGCATACATTTAACAATT
 AGAGACTTGTCTCCTGTTATCAATATACTATTCTTGTGATAATTTATGTGTG
 AGGCAAATTTGTCCACGT
 TCTTTAATTTTGTATAGTAGATATCAAATCCAATGGAGCTACAGTTCTTGG
 CTTAAACAGATATAGTTT
 TTCTGGAACAAATTCTACAACATTATTATAAAGGACTTTGGGTAGATAAGT
 GGGATGAAATCCTATTTTA
 ATTAATGCTATCGCATTGTCCTCGTGCAAATATCCAAACGCTTTTGTGATA
 GTATGGCATTCAATTGTCTA
 GAAACGCTCTACGAATATCTGTGACAGATATCATCTTTAGAGAATATACTA
 GTCGCGTTAATAGTACTAC
 AATTTGTATTTTTTAATCTATCTCAATAAAAAAATTAATATGTATGATTCAA
 TGTATAACTAACTACTA
 ACTGTTATTGATAACTAGAAATCAGAATCTAATGATGACGTAACCAAGAAG
 TTTATCTACTGCCAATTTAG
 CTGCATTATTTTTAGCATCTCGTTTAGATTTTCCATCTGCCTTATCGAATAC
 TCTTCCGTCGATGTCTAC
 ACAGGCATAAAATGTAGGAGAGTTACTAGGCCCAACTGATTCAATACGAA
 AAGACCAATCTCTCTTAGTT
 ATTTGGCAGTACTCATTAAATAATGGTGACAGGGTTAGCATCTTTCCAATCA
 ATAATTTTTTTTAGCCGGAA
 TAACATCATCAAAAGACTTATGATCCTCTCTCATTGATTTTTTCGCGGGATA
 CATCATCTATTATGACGTC
 AGCCATAGCATCAGCATCCGGCTTATCCGCCTCCGTTGTCATAAACCAACG
 AGGAGGAATATCGTCGGAG
 CTGTACACCATAGCACTACGTTGAAGATCGTACAGAGCTTTATTAATTCT
 CGCTTCTCCATATTAAGTT
 GTCTAGTTAGTTGTGCAGCAGTAGCTCCTTCGATTCCAATGTTTTTAATAGC
 CGCACACACAATCTCTGC
 GTCAGAACGCTCGTCAATATAGATCTTAGACATTTTTAGAGAGAACTAACA
 CAACCAGCAATAAAACTGA
 ACCTACTTTATCATTTTTTTTATTCATCATCCTCTGGTGGTTCGTCGTTTCTAT
 CGAATGTAGCTCTGATT
 AACCCGTCATCTATAGGTGATGCTGGTTCTGGAGATTCTGGAGGAGATGGA

TTATTATCTGGAAGAATCT
 CTGTTATTTCCCTTGTTTTTCATGTATCGATTGCGTTGTAACATTAAGATTGCG
 AAATGCTCTAAATTTGGG
 AGGCTTAAAGTGTTGTTTGCAATCTCTACACGCGTGTCTAACTAGTGGAGG
 TTCGTCAGCTGCTCTAGTT
 TGAATCATCATCGGCGTAGTATTCCTACTTTTACAGTTAGGACACGGTGTA
 TTGTATTTCTCGTCGAGAA
 CGTTAAAATAATCGTTGTAACCTCACATCCTTTATTTTATCTATATTGTATTC
 TACTCCTTTCTTAATGCA
 TTTTATACCGAATAAGAGATAGCGAAGGAATTCTTTTTTCGGTGCCGCTAGT
 ACCCTTAATCATATCACAT
 AGTGTTTTATATTCCAAATTTGTGGCAATAGACGGTTTATTTCTATACGATA
 GTTTGTTTCTGGAATCCT
 TTGAGTATTCTATACCAATATTATTCTTTGATTTCGAATTTAGTTTCTTCGAT
 ATTAGATTTTGTATTACC
 TATATTCTTGATGTAGTACTTTGATGATTTTTCCATGGCCCATTCATTAAG
 TCTTCCAAGTTGGCATCA
 TCCACATATTGTGATAGTAATTCTCGGATATCAGTAGCGGCTACCGCCATT
 GATGTTTGTTTCATTGGATG
 AGTAACTACTAATGTATACATTTTCCATTTATAACACTTATGTATTAACTTT
 GTTCATTTATATTTTTTC
 ATTATTATGTTGATATTAACAAAAGTGAATATATATGTTAATAATTGTATT
 GTGGTTATACGGCTACAAT
 TTCATAATGAGTGGAAGTCAGTGTCCGATGATCAATGACGATAGCTTTACT
 CTGAAAAGAAAGTATCAAA
 TCGATAGTGCGGAGTCAACAATGAAAATGGATAAGAAGAGGACAAAGTTT
 CAGAATAGAGCCAAAATGGT
 AAAAGAAATAAATCAGACAATAAGAGCAGCACAACTCATTACGAGACAT
 TGAACTAGGATACATAAAA
 TTTAAGAGAATGATTAGGACTACTACTCTAGAAGATATAGCACCATCTATT
 CCAAATAATCAGAAAACCTT
 ATAACTATTCTCGGACATTTTCAGCCATCGGCAAAGCATCACAGAATCCGA
 GTAAGATGGTATATGCTCT
 GCTGCTTTACATGTTTCCCAATTTGTTTGGAGATGATCATAGATTCATTCGT

TATAGAATGCATCCAATG
 AGTAAAATCAAACACAAGATCTTCTCTCCTTTCAAACCTTAATCTTATTAGA
 ATATTAGTGGAAGAAAGAT
 TCTATAATAATGAATGCAGATCTAATAAATGGAGAATAATTGGAACACAA
 GTTGATAAAAATGTTGATAGC
 TGAATCTGATAAATATACAATAGATGCAAGGTATAACCTAAAACCCATGT
 ATAGAATCAAGGGAAAATCT
 GAAGAAGATACCCTCTTCATCAAACAGATGGTAGAACAATGTGTGACATC
 CCAGGAATTGGTGGAAAAAG
 TGTTGAAGATACTGTTTAGAGATTTGTTCAAGAGTGGAGAATACAAAGCGT
 ACAGATACGATGATGATGT
 AGAAAATGGATTTATTGGATTGGATACACTAAAATTAAACATTGTTTCATGA
 TATAGTTGAACCATGTATG
 CCTGTTTCGTAGGCCAGTGGCTAAGATACTGTGTAAAGAAATGGTAAATAA
 AACTTTGAGAATCCGCTAC
 ATATTATTGGTAAAAATCTTCAAGAGTGCATTGACTTTGTTAGTGAATAGG
 CATTTTCATCTTTCTCCAAT
 ACTAATTCAAATTGTTAAATTAATAATGGATAGTATAAATAGTTATTAGTG
 ATAAAATAGTAAAAATAAT
 TATTAGAATAAGAGTGTAGTATCATAGATAACTCTCTTCTATAAAAATGGA
 TTTTATTCGTAGAAAGTAT
 CTTATATACACAGTAGAAAATAATATAGATTTTTTTAAAGGATGATACATTA
 AGTAAAGTAAACAATTTTA
 CCCTCAATCATGTACTAGCTCTCAAGTATCTAGTTAGCAATTTTCCTCAACA
 CGTTATTACTAAGGATGT
 ATTAGCTAATACCAATTTTTTTGTTTTTCATACATATGGTACGATGTTGTAAA
 GTGTACGAAGCGGTTTTA
 CGACACGCATTTGATGCACCCACGTTGTACGTTAAAGCATTGACTAAGAAT
 TATTTATCGTTTAGTAACG
 CAATACAATCGTACAAGGAAACCGTGCATAAACTAACACAAGATGAAAAA
 TTTTAGAGGTTGCCGAATA
 CATGGACGAATTAGGAGAACTTATAGGCGTAAATTATGACTTAGTTCTTAA
 TCCATTATTTACGGAGGG
 GAACCCATCAAAGATATGGAAATCATTTTTTTTAAACTGTTTAAGAAAACA

GACTTCAAAGTTGTTAAAA
 AATTAAGTGTTATAAAGATTACTTATTTGGGCTTACCTAAGCAAGAAAGATA
 CAGGCATAGAGTTTGCGGA
 TAATGATAGACAAGATATATACACTCTATTTCAACAACTGGTAGAATCGT
 CCATAGCAATCTAACAGAA
 ACGTTTAGAGATTATATCTTTCCCGGAGATAAGACTAGCTATTGGGTGTGG
 TTAAACGAAAGTATAGCTA
 ATGATGCGGATATTGTTCTTAATAGACACGCCATTACCATGTATGATAAAA
 TTCTTAGTTATATATACTC
 TGAGATAAAACAAGGACGCGTTAATAAAAACATGCTTAAGTTAGTTTATA
 TCTTTGAGCCTGAAAAAGAT
 ATCAGAGAACTTCTGCTAGAAATCATATATGATATTCCTGGAGATATCCTA
 TCTATTATTGATGCAAAAA
 ACGACGATTGGAAAAAATATTTTATTAGTTTTTATAAAGCTAATTTTATTA
 ACGGTAATACATTTATTAG
 TGATAGAACGTTTAACGAGGACTTATTCAGAGTTGTTGTTCAAATAGATCC
 CGAATATTTTCGATAATGAA
 CGAATTATGTCTTTATTCTCTACGAGTGCTGCGGACATTAAACGATTTGAT
 GAGTTAGATATTAATAACA
 GTTATATATCTAATATAATTTATGAGGTGAACGATATCACATTAGATACAA
 TGGATGATATGAAGAAGTG
 TCAAATCTTTAACGAGGATACGTCGTATTATGTTAAGGAATACAATACATA
 CCTGTTTTTGCACGAGTCG
 GATCCCATGGTCATAGAGAACGGAATACTAAAGAACTGTCATCTATAAA
 ATCCAAGAGTAAACGGCTGA
 ACTTGTTTAGCAAAAACATTTTAAAATATTATTTAGACGGACAATTGGCTC
 GTCTAGGTCTTGTGTTAGA
 TGATTATAAAGGAGACTTGTTAGTTAAAATGATAAACCATCTTAAGTCTGT
 GGAGGATGTATCCGCATTC
 GTTCGATTTTCTACAGATAAAAACCCTAGTATTCTTCCATCGCTAATCAAA
 ACTATTTTAGCTAGTTATA
 ATATTTCCATCATCGTCTTATTTCAAAGGTTTTTGAGAGATAATCTATATCA
 TGTAGAAGAATTCTTGGA
 TAAAAGCATCCATCTAACCAAGACGGATAAGAAATATATACTTCAATTGA

TAAGACACGGTAGATCATAG
 AACAGACCAAATATATTATTAATAATTTGGTATATACATAGATATTAATTA
 TCACATATTAAAAATTCAC
 ACATTTTTTGATAAATGGGAACTGCTGCAACAATTCAGACTCCCACCAAATT
 AATGAATAAAGAAAATGCA
 GAAATGATTTTGGAAAAAATTGTTGATCATATAGTTATGTATATTAGTGAC
 GAATCAAGTGATTCAGAAA
 ATAATCCTGAATATATTGATTTTCGTAACAGATACGAAGACTATAGATCTC
 TCATTATAAAAAGTGATCA
 CGAGTTTGTAAGCTATGTAAAAATCATGCAGAGAAAAGTTCTCCAGAAA
 CGCAACAAATGATTATCAAA
 CACATATACGAACAATATCTTATTCCAGTATCTGAAGTACTATTA AACCT
 ATAATGTCCATGGGTGACA
 TAATTACATATAACGGATGTAAAGACAATGAATGGATGCTAGAACAACCTC
 TCTACCCTAAACTTTAACAA
 TCTCCGCACATGGAACCTCATGTAGCATAGGCAATGTAACGCGTCTGTTTTA
 TACATTTTTTTAGTTATCTG
 ATGAAAGATAAACTAAATATATAAGTATAATCCCATTCTAATACTTTAACCT
 TGATGTATTAGCATCTTAT
 TAGAATATTAACCTAACTAAAAGACATAACATAAAAACTCATTACATAGTT
 GATAAAAAGCGGTAGGATA
 TAAATATTATGGCTGCCACCGTTCCGCGTTTTGACGACGTGTACAAAAATG
 CACAAAGAAGAATTCTAGA
 TCAAGAAACATTTTTTTAGTAGAGGTCTAAGTAGACCGTTAATGAAAAACA
 CATATCTATTTGATAATTAC
 GCGTATGGATGGATACCAGAACTGCAATTTGGAGTAGTAGATACGCAAA
 CTTAGATGCAAGTGACTATT
 ATCCCATTTCGTTGGGATTACTTAAAAAGTTTCGAGTTTCTCATGTCTCTATA
 TAAAGGTCCTATTCCAGT
 ATACGAAGAAAAAGTAAATACTGAATTCATAGCCAATGGATCGTTCTCTG
 GTAGATACGTATCATATCTT
 CGAAAGTTTTCTGCTCTTCCAACAAACGAGTTTATTAGTTTTTTATTATTGA
 CCTCCATCCCTATCTATA
 ATATCTTATTCTGGTTTAAAAACACACAGTTTGATATTACTAAACACACAT

TATTCAGATACGTCTATAC
 AGATAATGCCAAACACCTGGCGTTGGCTAGGTATATGCATCAAACAGGAG
 ACTATAAGCCTTTGTTTAGT
 CGTCTCAAAGAGAATTATATATTTACCGGTCCCGTTCCAATATGTATCAA
 GATATAGATCACCTAATC
 TTAGTAGAGCAAGAAGTCCATCCGATTATGAGACATTAGCTAATATTAGTA
 CTATATTGTACTTTACCAA
 GTATGATCCGGTATTAATGTTTTATTGTTTTACGTACCTGGGTATTCAATT
 ACTACAAAAATTACTCCA
 GCCGTAGAATATCTAATGGATAAACTGAATCTAACAAAGAGCGACGTACA
 ACTGTTGTAAATTATTTTAT
 GCTTCGTAAAATGTAGGTTTTGAACCAAACATTCTTTCAAAGAATGAGATG
 CATAAACTTTATTATCCA
 ATAGATTGACTATTTTCGGACGTCAATCGTTTAAAGTAACTTCGTAAAATA
 TTCTTTGATCACTGCCGAG
 TTTAAAACTTCTATCGATAATTGTCTCATATGTTTTAATATTTACAAGTTTT
 TTGGTCCATGGTACATTA
 GCCGGACAAATATATGCAAATAATATCGTTCTCCAAGTTCTATAGTTTCT
 GGATTATTTTTATTATATT
 CAGTAACCAAATACATATTAGGGTTATCTGCGGATTTATAATTTGAGTGAT
 GCATTGACTCAACATAAA
 TAATTCTAGAGGAGACGATCTACTATCAAATTCGGATCGTAAATCTGTTTC
 TAAAGAACGGAGAATATCT
 ATACATACCTGATTAGAATTCATCCGTCCTTCAGACAACATCTCAGACAGT
 CTGGTCTTGTATGTCTTAA
 TCATATTCTTATGAACTTGGAACATCTCTTCTAGTTTCACTAGTACCTTT
 ATTAATTCTCTCAGGTAC
 AGATTTTGAATTCGACGATGCTGAGTATTTTCATCGTTGTATATTTCTTCTTC
 GATTGCATAATCAGATTC
 TTATATACCGCCTCAAACCTCTATTTTAAAATTATTAAACAATACTCTATTAT
 TAATCAGTCGTTCTAACT
 CTTTCGCTATTTCTATAGACTTATCGACATCTTGACTGTCTATCTCTGTAAA
 CACGGAGTCGGTATCTCC
 ATACACGCTACGAAAACGAAATCTGTAATCTATAGGCAACGATGTTTTTCAC

AATCGGATTAATATCTCTA
 TCGTCCATATAAAATGGATTACTTAATGGATTGGCAAACCGTAACATACCG
 TTAGATAACTCTGCTCCAT
 TTAGTACCGATTCTAGATACAAGATCATTCTACGTCCTATGGATGTGCAAC
 TCTTAGCCGAAGCGTATGA
 GTATAGAGCACTATTTCTAAATCCCATCAGACCATATACTGAGTTGGCTAC
 TATCTTGTACGTATATTGC
 ATGGAATCATAGATGGCCTTTTCAGTTGAACTGGTAGCCTGTTTTAACATC
 TTTTATATCTGGCTCTCT
 CTGCCAAAAATGTTCTTAATAGTCTAGGAATGGTTCCTTCTATCGATCTATC
 GAAAATTGCTATTTTCAGA
 GATGAGGTTTCGGTAGTCTAGGTTTACAATGAACCGTAATATATCTAGGAG
 GTGGATATTTCTGAAGCAAT
 AGCTGATTATTTATTTCTTCTTCCAATCTATTGGTACTAACAACGACACCGA
 CTAATGTTTCCGGAGATA
 GATTTCCAAAGATACACACATTAGGATACAGACTGTTATAATCAAAGATTA
 ATACATTATTACTAAACAT
 TTTTGTGTTTGGAGCAAATACCTTACCGCCTTCATAAGGAACTTTTGTTTT
 GTTTCTGATCTAACTAAG
 ATAGTTTTAGTTTTCCAACAATAGCTTTAACAGTGGACCCTTGATGACTGTA
 CTCGCTCTATATTCGAATA
 CCATGGATTGAGGAAGCACATATGTTGACGCACCCGCGTCTGTTTTTGTTT
 CTACTCCATAATACTCCCA
 CAAATACTGACACAAACAAGCATCATGAATACAGTATCTAGCCATATCTA
 AAGCTATGTTTAGATTATAA
 TCCTTATACATCTGAGCTAAATCAACGTCATCCTTTCCGAAAGATAATTTA
 TATGTATCATTAGGTAAAG
 TAGGACATAATAGTACGACTTTAAATCCATTTTCCCAAATATCTTTACGAA
 TTACTTTACATATAATATC
 CTCATCAACAGTCACATAATTACCTGTGGTTAAAACCTTTGCAAATGCAGC
 GGCTTTGCCTTTTCGCGTCT
 GTAGTATCGTCACCGATAAACGTCATTTCTCTAACTCCTCTATTTAATACTT
 TACCCATGCAACTGAACG
 CGTTCTTGGATATAGAATCCAATTTGTACGAATCCAATTTTTCAGATTTTGTG

AATGAATGAATATAGATC
 GAAAAATATAGTTCCATTATTGTTATTAACGTGAAACGTAGTATTGGCCAT
 GCCGCCTACTCCCTTATGA
 CTAGACTGATTTCTCTCATAAATACAGAGATGTACAGCTTCCTTTTTGTCCG
 GAGATCTAAAGATAATCT
 TCTCTCCTGTTAATAACTCTAGACGATTAGTAATATATCTCAGATCAAAGT
 TATGTCCGTTAAAGGTAAC
 GACGTAGTCGAACGTTAGTTCCAACAATTGTTTAGCTATTCGTAACAAAAC
 TATTTTCAGAACATAGAACT
 AGTTCTCGTTCGTAATCCATTTCATTAGTGACTGTATCCTCAAACATCCTC
 TATCGACGGCTTCTTGTA
 TTTCTGTTCGGTTAACATCTCTTCATTAATGAGCGTAAACAATAATCGTTT
 ACCACTTAAATCGATATA
 ACAGTAACTTGTATGCGAGATTGGGTTAATAAATACAGAAGGAACTTCTT
 ATCGAAGTGACACTCTATA
 TCTAGAAATAAGTACGATCTTGGGATATCGAATCTAGGTATTTTTTTAGCG
 AAACAGTTACGTGGATCGT
 CACAATGATAACATCCATTGTTAATCTTTGTCAAATATTGCTCGTCCAACG
 AGTAACATCCGTCTGGAGA
 TATCCCGTTAGAAATATAAAACCACTAATATTGAGAAATTCATCCATGGT
 GGCATTTTGTATGCTGCGT
 TTCTTTGGCTCTTCTATCAACCACATATCTGCGACGGAGCATTTTCTATCTT
 TAATATCTAGATTATAAC
 TTATTGTCTCGTCAATGTCTATAGTTCTCATCTTTCCCAACGGCCTCGCATT
 AAATGGAGGAGGAGACAA
 TGA CTGATATATTTTCGTCCGTCAC TACGTAATAAAAGTAATGAGGAAATCG
 TATAAATACGGTCTCACCA
 TTTCGACATCTGGATTTTCAGATATAAAAATCTGTTTTTCACCGTGACTTTCAA
 ACCAATTAATGCACCGAA
 CATCCATTTATAGAATTTAGAAATATATTTTCATTTAAATGAATCCCAAAC
 ATTGGGGAAGAGCCGTATG
 GACCATTATTTTTATAGTACTTTCGCAAGCGGGTTTAGACGGCAACATAGA
 AGCGTGTAACGAAAATA
 TATACTATAGTTAGCACTCTTCCATGTCCTGCATGTAGACGGCACGCGACT

ATTGCTATAGAGGACAATA
 ATGTCATGTCTAGCGATGATCTGAATTATATTTATTATTTTTTCATCAGATT
 ATTTAACAATTTGGCATC
 TGATCCCAAATACGCAATCGATGTGTCAAAGGTTAAACCTTTATAAACTTA
 ACCCATTATAAAACTTATG
 ATTAGTCACGACTGAAATAACCGCGTGATTATTTTTTTGGTATAATTCTACA
 CGGCATGGTTTCTGTGACT
 ATGAATTCAACCCCCGTTACATTAGTGAAATCTTTAACAAACAGCAAGGGT
 TCGTCAAAGACATAAAACT
 CATTGTTTACAATCGAAATAGACCCCCTATCACACTTAAAATAAAAAATAT
 CCTTATCCTTTACCACCAA
 AAAAAATTCTGATTGGTCAATGTGAATGTATTCACTTAACAGTTCCACAAA
 TTTATTTATTA ACTCCGAG
 GCACATACATCGTCGGTATTTTTTATGGCAAACCTTTACTCTTCCAGCATCCG
 TTTCTAAAAAAATATTAA
 CGAGTTCCATTTATATCATCCAATATTATTGAAATGACGTTGATGGACAGA
 TGATACAAATAAGAAGGTA
 CGGTACCTTTGTCCACCATCTCCTCCAATTCATGCTCTATTTTGTCAATTAAC
 TTTAATGTATGAAAACAG
 TACGCCACATGCTTCCATGACAGTGTGTAACACTTTGGATACAAAATGTTT
 GACATTAGTATAATTGTTT
 AAGACTGTCAATCTATAATAGATAGTAGCTATAATATATTCTATGATGGTA
 TTGAAGAAGATGACAATCT
 TGGCATATTGATCATTTAACACAGACATGGTATCAACAGATAGCTTGAATG
 AAAGAGAATCAGTAATTGG
 AATAAGCGTCTTCTCGATGGAGTGTCCGTATACCAACATGTCTGATATTTT
 GATGTATTCCATTAAATTA
 TTTAGTTTTTTCTTTTTATTCTCGTTAAACAGCATTTCTGTCAACGGACCCC
 AACATCGTTGACCGATTA
 AGTTTTGATTGATTTTTCCGTGTAAGGCGTATCTAGTCAGATCGTATAGCCT
 ATCCAATAATCCATCATC
 TGTGCGTAGATCACATCGTACACTTTTTTAATTCTCTATAGAAGAGCGACAG
 ACATCTGGAACAATTACAG
 ACAGCAATTTCTTTATTCTCTACAGATGTAAGATACTTGAAGACATTCCTA

TGATGATGCAGAATTTTGG
 ATAACACGGTATTGATGGTATCTGTTACCATAATTCCTTTGATGGCTGATA
 GTGTCAGAGCACAAGATTT
 CCAATCTTTGACAATTTTTAGCACCATTATCTTTGTTTTGATATCTATATCA
 GACAGCATGGTGCGTCTG
 ACAACACAGGGATTAAGACGGAAAGATGAAATGATTCTCTCAACATCTTC
 AATGGATACCTTGCTATTTT
 TTCTGGCATTATCTATATGTGCGAGAATATCCTCTAGAGAATCAGTATCCT
 TTTTGATGATAGTGGATCT
 CAATGACATGGGACGTCTAAACCTTCTTATTCTATCACCAGATTGCATGGT
 GATTTGTCTTCTTTCTTTT
 ATCATAATGTAATCTCTAAATTCATCGGCAAATTGTCTATATCTAAAATCA
 TAATATGAGATGTTTACCT
 CTACAAATATCTGTTTCGTCCAATGTTAGAGTATCTACATCAGTTTTGTATTC
 CAAATTAAACATGGCAAC
 GGATTTAATTTTATATTCCTCTATTAAGTCCTCGTCGATAATAACAGAATGT
 AGATAATCATTTAATCCA
 TCGTACATGGTTGGAAGATGCTTGTTGACAAAATCTTTAATTGTCTTGATG
 AAGGTGGGACTATATCTAA
 CATCTTGATTAATAAAAATTTATAACATTGTCCATAGGATACTTTGTAECTA
 GTTTTATACACATCTCTTC
 ATCGGTAAGTTTAGACAGAATATCGTGAACAGGTGGTATATTATATTCATC
 AGATATACGAAGAACAATG
 TCCAAATCTATATTGTTTAATATATTATATAGATGTAGTGTAGCTCCTACAG
 GAATATCTTTAACTAAGT
 CAATGATTTTCATCAACCGTTAGATCTATTTTAAAGTTAATCATATAGGCAT
 TGATTTTTTAAAAGGTATGT
 AGCCTTGACTACATTCTCATTAATTAACCATTCCAAGTCACTGTGTGTAAG
 AAGATTATATTCTATCATA
 AGCTTGACTACATTTGGTCCCGATACCATTAAGAATTCTTATGATATAAG
 GAAACAGCTTTTAGGTACT
 CATCTACTCTACAAGAATTTTGGAGAGCCTTAACGATATCAGTGACGTTTA
 TTATTTTCAGGAGGAAAAAA
 CCTAACATTGAGAATGTCGGAGTTAATAGCTTCCAGATACAGTGATTTTGG

CAATAGTCCGTGTAATCCA
 TAATCCAGTAACACGAGCTGGTGCTTGCTAGACACCTTTTCAATGTTTAAT
 TTTTTTGAAATAAGCTTTG
 ATAAAGCCTTCCTCGCAAATTCCGGATACATGAACATGTCGGCGACATGAT
 TAAGTATTGTTTTTTCATT
 ATTTTATATTTTCTCAACAAGTTCTCAATACCCCAATAGATGATAGAATAT
 CACCCAATGCGTCCATGT
 TGTCTATTTCCAACAGGTCGCTATATCCACCAATAGAAGTTTCCCAAAAA
 AGATTCTAGGAACAGTTCT
 ACCACCAGTAATTTGTTCAAAATAATCCCGCAATTCATTTTCGGGTTTAAA
 TTCTTTAATATCGACAATT
 TCATACGCTCCTCTTTTGAAACTAACTTATTTAGAATATCCAGTGCATTTT
 TACAAAAAGGACATGTAT
 ACTTGACAAAAATTGTCACCTTTGTTATTGGCCAACCTTTGTTGTACAAATTC
 CTCGGCCATTTTAATATT
 TAAGTGATATAAACTATCTCGACTTATTTAACTCTTTAGTCGAGATATAT
 GGACGCAGATAGCTATATG
 ATAGCCAACTACAGAAGGCAAACGCTATAAAAAACATAATTACGACGAGC
 ATATTTATAAATATTTTTAT
 TCAGCATTACTTGATATAGTAATATTAGGCACAGTCAAACATTCAACCACT
 CTCGATACATTA ACTCTCT
 CATTTTCTTTAACAAATTCTGCAATATCTTCGTAAAAAGATTCTTGAACTT
 TTTAGAATATCTATCGAC
 TCTAGATGAAATAGCGTTCGTCAACATACTATGTTTTGTATACATAAAGGC
 GCCCATTTTAACAGTTTCT
 AGTGACAAAATGCTAGCGATCCTAGGATCCTTTAGAATCACATAGATTGAC
 GATTCGTCTCTCTTAGTAA
 CTCTAGTAAAATAATCATACAATCTAGTACGCGAAATAATATTATCCTTGA
 CTTGAGGAGATCTAAACAA
 TCTAGTTTTGAGAACATCGATAAGTTCATCGGGAATGACATACATACTATC
 TTTAATAGAACTCTTTTCA
 TCCAGTTGAATGGATTCGTCCTTAACCAACTGATTAATGAGATCTTCTATTT
 TATCATTTTCCAGATGAT
 ATGTATGTCCATTAAAGTTAAATTGTGTAGCGCTTCTTTTTAGTCTAGCAGC

CAATACTTTAACATCACT
 AATATCGATATACAAAGGAGATGATTTATCTATGGTATTAAGAATTTCGTTT
 TTCGACATCCGTCAAAACC
 AATTCCTTTTTGCCTGTATCATCCAGTTTTCCATCCTTTGTAAAGAAATTAT
 TTTCTACTAGACTATTAA
 TAAGACTGATAAGGATTCCTCCATAATTGCACAATCCAACTTTTTACAA
 AACTAGACTTTACGAGATC
 TACAGGAATGCGTACTTCAGGTTTCTTAGCTTGTGATTTTTTCTTTTGCGGA
 CATTTTCTTGTGACCAAC
 TCATCTACCATTTCATTGATTTTAGCAGTGAAATAAGCTTTCATGCACGG
 GCACTGATACTATTGAAAA
 CGAGTTGATCTTCAAATTCCGCCATTTAAGTTCACCAAACAACTTTTAAAT
 ACAAATATATCAATAGTAG
 TAGAATAAGAACTATAAAAAAATAATAATTAACCAATACCAACCCCAAC
 AACCAGGTATTATTAGTTGAT
 GTGACTGTTTTCTCATCACTTAGAACAGATTTAACAATTTCTATAAAGTCTG
 TCAAATCATCTTCCGGAG
 ACCCCATAAATACACCAAATATAGCGGCGTACAACCTTATCCATTTATACAT
 TGAATATTGGCTTTTTCTTT
 ATCGCTATCTTCATCATATTCATCATCAATATCAACAAGTCCCAGATTACG
 AGCCAGATCTTCTTCTACA
 TTTTCAGTCATTGATACACGTTCACTATCTCCAGAGAGTCCGATAACGTTA
 GCCACCACTTCTCTATCAA
 TGATTAGTTTCTTGAGTGCGAATGTAATTTTTGTTTCCGTTCCGGATCTATA
 GAAGACGATAGGTGTGAT
 AATTGCCTTGGCCAATTGTCTTTCTCTTTTACTGAGTGATTCTAGTTCACCT
 TCTATAGATCTGAGAATG
 GATGATTCTCCAGCCGAAACATATTCTACCATGGCTCCGTTTAATTTGTTG
 ATGAAGATGGATTCATCCT
 TAAATGTTTTCTCTGTAATAGTTTCCACCGAAAGACTATGCAAAGAATTTG
 GAATGCGTTCCTTGTGCTT
 AATGTTTCCATAGACGGCTTCTAGAAGTTGATACAACATAGGACTAGCCGC
 GGTAACTTTTATTTTGA
 AAGTATCCATCGCTTCTATCTTGTTTAGATTTATTTTTATAAAGTTTAGTCT

CTCCTTCCAACATAATAA
 AAGTGGAAGTCATTTGACTAGATAAACTATCAGTAAGTTTTATAGAGATAG
 ACGAACAATTAGCGTATTG
 AGAAGCATTTAGTGTAACGTATTCGATACATTTTGCATTAGATTTACTAAT
 CGATTTTGCATACTCTATA
 ACACCCGCACAAGTCTGTAGAGAATCGCTAGATGCAGTAGGTCTTGGTGA
 AGTTTCAACTCTCTTCTTGA
 TTACCTTACTCATGATTAAACCTAAATAATTGTACTTTGTAATATAATGATA
 TATATTTTCACTTTATCT
 CATTTGAGAATAAAAATGTTTTTGTTTAACCCTGCATGATGTACAGATTT
 CGGAATCGCAAACCACCAG
 TGGTTTTATTTATCCTTGTCCAATGTGAATTGAATGGGAGCGGATGCGGG
 TTTCGTACGTAGATAGTAC
 ATTCCCGTTTTTAGACCGAGACTCCATCCGTAAAAATGCATACTCGTTAGT
 TTGGAATAACTCGGATCTG
 CTATATGGATATTCATAGATTGACTTTGATCGATGAAGGCTCCCCTGTCTG
 CAGCCATTTTATGATCGT
 CTTTTGTGGAATTTCCCAAATAGTTTTATAAACTCGCTTAATATCTTCTGGA
 AGGTTTGTATTCTGAATG
 GATCCACCATCTGCCATAATCCTATTCTTGATCTCATCATTCCATAATTTTC
 TCTCGGTAAAACTCTAA
 GGAGATGCGGATTAACCTACTTGAAATTCTCCAGACAATACTCTCCGAGTGT
 AAATATTACTGGTATACGG
 TTCCACCGACTCATTATTTCCCAAATTTGAGCAGTTGATGCAGTCGGCAT
 AGGTGCCACCAATAAACTA
 TTTCTAAGACCGTATGTTCTGATTTTATCTTTTAGAGGTTCCCAATTCCAAA
 GATCCGACGGTACAACAT
 TCCAAAGATCATATTGTAGAATACCGTTACTGGCGTACGATCCTACATATG
 TATCGTATGGTCCTTCCTT
 CTCAGCTAGTTCACAACCTCGCCTCTAATGCACCGTAATAAATGGTTTCGAA
 GATCTTCTTATTTAGATCT
 TGTGCTTCCAGGCTATCAAATGGATAATTTAAGAGAATAAACGCGTCCGCT
 AATCCTTGAACACCAATAC
 CGATAGGTCTATGTCTCTTATTAGAGATTTTACGCTTCTGGAATAGGATAAT

AATTAATATCTATAATTTT
 ATTGAGATTTCTGACAATTACTTTGACCACATCCTTCAGTTTGAGAAAATC
 AAATCGCCCATCTATTACA
 AACATGTTCAAGGCAACAGATGCCAGATTACAAACGGCTACCTCATTAGC
 ATCCGCATATTGTATTATCT
 CAGTGCAAAGATTACTACACTTGATAGTTCCTAAATTTTGTTGATTACTCTT
 TTTGTTACACGCATCCTT
 ATAAAGAATGAATGGAGTACCAGTTTCAATCTGAGATTCTATAATCGCTTT
 CCAGACGACTCGAGCCTTT
 ATTATAGATTTGTATCTCCTTTCTCTTTCGTATAGTGTATACAATCGTTCGA
 ACTCGTCTCCCCAAACAT
 TGTCCAATCCAGGACATTCATCCGGACACATCAACGACCACTCTCCGTCAT
 CCTTCACTCGTTTCATAAA
 GAGATCAGGAATCCAAAGAGCTATAAATAGATCTCTGGTTCTATGTTCCCTC
 GTTTCCTGTATTCTTTTTA
 AGATCGAGGAACGCCATAATATCAGAATGCCACGGTTCCAAGTATATGGC
 CATAACTCCAGGCCGTTTGT
 TTCCTCCCTGATCTATGTATCTAGCGGTGTTATTATAAACTCTCAACATTGG
 AATAATACCGTTTGATAT
 ACCATTGGTACCGGAGATATAGCTTCCACTGGCACGAATATTACTAATTGA
 TAGACCTATTCCCCCTGCC
 ATTTTAGAGATTAATGCGCATCGTTTTAACGTGTCATAGATACCCTCTATG
 CTATCATCGATCATGTAA
 GTAAAAAACAGCTAGACATTTGGTGACGACTAGTTCCCGCATTAATAAG
 GTAGGAGAAGCGTGCGTAAA
 CCATTTTTCAGAAAGTAGATTGTACGTCTCAATAGCTGAGTCTATATCCCA
 TTGATGAATTCCTACTGCG
 ACACGCATTAACATGTGCTGAGGTCTTCAACGATCTTGTTGTTTATTTTCA
 ACAAGTAGGATTTTCCA
 AAGTTTTTAAACCAAATAGTTGTATGAAAAGTCTCGTTCGTAAATAATAA
 CCGAGTTGAGTTTATCCTT
 ATATTTGTAACTATATCCATGGTGATACTTGAAATAATCGGAGAATGTTT
 CCCATTTTATAGGATTAACA
 TAGTTGAATAAATCCTCCATCACTTCACTAAATAGTTTTTTTGTTTCCTTGT

GTAGATTTGATACGGCTA
 TTCTGGCGGCTAGAAATGGCATAATCCGGATGTTGTGTAGTACAAGTGGCTG
 CTATTTTCGGCTGCCAGAGT
 GTCCAATTCTACCGTTGTTACTCCATTATATATTCCTTGAATAACCTTCATA
 GCTATTTTAATAGGATCT
 ATATGATCCGTGTTTAAGCCATAACATAATTTTCTAATACGAGACGTGATT
 TTATCAAACATGACATTTT
 CCTTGTATCCATTTTCGTTTAATGACAAACATTTTTGTTGGTGTAATAAAAAA
 ATTATTTAACTTTTCATT
 AATAGGGATTTGACGTATGTAGCGTACAAAATTATCGTTCCTGGTATATAG
 ATAAAGAGTCCTATATATT
 TGAAAATCGTTACGGCTCGATTAACTTTAATGATTGCATAGTGAATATAT
 CATTAGGATTTAACTCCTT
 GACTATCATGGCGGCGCCAGAAATTACCATCAAAAGCATTAAACAGTTA
 TGCCGATCGCAGTTAGAACG
 GTTATAGCATCCACCATTTATATCTAAAAATTAGATCAAAGAATATGTGAC
 AAAGTCCTAGTTGTATACT
 GAGAATTGACGAAACAATGTTTCTTACATATTTTTTTCTTATTAGTAACTGA
 CTTAATAGTAGGAACTGG
 AAAGCTAGACTTGATTATTCTATAAGTATAGATACCCTTCCAGATAATGTT
 CTCTTTGATAAAAGTTCCA
 GAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTTATCTTTTGCTATTACCAAGATTGTG
 TTTAGACGCTTATTATTAA
 TATGAGTAATGAAATCCACACCGCCTCTAGATATCGCCTTTATTTCCACAT
 TAGATGGTAAATCCAATAG
 TGAAACTATCTTTTTAGGAATGTATGGACTCGCGTTTAGAGGAGTGAACGT
 CTTGGGCGTCGGAAAGGAT
 GATTCGTCAAACGAATAAACAATTTACAAATGGATGTAAATGTATTAGTA
 GGAAATTTCTTGACGCTAG
 TGGAGTTGAAGATTCTAATGGATGATGTTCTACCTATTTTCATCCGATAACA
 TGTTAATTTCCGACACCAA
 CGGTTTTAATATTTTCGATGATATACGGTAGTCTCTCTTTTCGGACTTATATAG
 CTTATTCCACAATACGAG
 TCATTATATACTCCAAAAAACAAAATAACTAGTATAAAATCTGTATCGAAT

GGGAAAAACGAAATTATCG
 ACATAGGTATAGAATCCGGAACATTGAACGTATTAATACTTAATTCTTTTT
 CTGTGGTAAGTACCGATAG
 GTTATTGACATTGTATGGTTTTAAATATTCTATAACTTGAGACTTGATAGAT
 ATTAGTGATGAATTGAAA
 ATTATTTTTATCACCACGTGTGTTTCAGGATCATCGTCGACGCCCGTCAACC
 AACCGAATGGAGTAAAAT
 AAATATCATTAATATATGCTCTAGATATTAGTATTTTTATCAATCCTTTGAT
 TATCATCTTCTCGTAGGC
 GAATGATTCCATGATCAAGAGTGATTTAAGAACATCCTCCGGAGTATTAAT
 GGGCTTAGTAAACAGTCCA
 TCGTTGCAATAATAAAAGTTATCCAAGTTAAAGGATATTATGCATTTCGTTT
 AAAGATATCACCTCATCTG
 ACGGAGACAATTTTTTGGTAGGTTTTAGAGACTTTGAAGCTACTTGTTTAA
 CAAAGTTATTCATCGTCGT
 CTACTATTCTATTTAATTTTTGTAGTTAATTTATCACATATCACATTAATTGA
 CTTTTTGGTCCATTTTTTC
 CATACGTTTATATTCTTTTAATCCTGCGTTATCCGTTTCCGTTATATCCAGT
 GATAGATCGTGCAGGTTA
 AATAGAATGCTCTTAAATAATGTCATTTTTTTATCCGCTAAAAATTTAAAG
 AATGTATAAACCTTTTTTCA
 GAGATTTGAAACTCTTAGGTGGTGTCTAGTACACAATATCATAAACAAC
 TAATAAACATTCCACATTC
 AGATTCCAACAGCTGATTAACCTCCACATTAATACAGCCTATTTTCGCTCC
 AAATGTACATTTCGAAAAAT
 CTGAATAAAACATCGATGTCACAATTTGTATTATCCAATACAGAATGTCTG
 TGATTTCGTGTTAAAACCAT
 CGGAGAAGGAATAGAAATAAAAATTATTATAGTGGTGGAATTCAGTTGGA
 ATATTGCCTCCGGAGTCATA
 AAAGGATACTAAACATTGTTTTTTATCATAAATTACACATTTCCAATGAGA
 CAAATAACAAAATCCAAAC
 ATTACAAATCTAGAGGTAGAACTTTTAATTTTGTCTTTAAGTATATACGAT
 AAGATATGTTTATTCATAA
 ACGCGTCAAATTTTTTCATGAATCGCTAAGGAGTTTAAGAATCTCATGTCAA

ATTGTCCTATATAATCCAC
 TTCGGATCCATAAGCAAAGTCTGAGAGACTAAGTTCTTAATACTTCGATTGCT
 CATCCAGGCTCCTCTCTCA
 GGCTCTATTTTCATCTTGACGACCTTTGGATTTTCACCAGTATGTATTCCTT
 TACGTGATAAATCATCGA
 TTTTCAAATCCATTTGTGAGAAGTCTATCGCCTTAGATACTTTTCCCGTAG
 TCGAGGTTTAAAAAATA
 CGCTAACGGTATACTAGTAGGTAAGTCAAAGACATCATATATAGAATGGT
 AACGCGTCTTTAACTCGTCG
 GTTAACTCTTTCTTTTGATCGAGTTCGTCGCTACTATTGGGTCTGCTCAGGT
 GCCCCGACTCTACTAGTT
 CCAACATCATACCGATAGGAATACAAGACACTTTGCCGGCGGTTGTAGATT
 TATCATATTTCTCCACTAC
 ATATCCGTTACAATTTGTAAAAATTTAGATACATCTATATTGCTACATAAT
 CCAGCTAGTGAATATATA
 TGACATAATAAATTGGTAAATCCTAGTTCTGGTATTTTACTAATTACTAAA
 TCTGTATATCTTTCCATTT
 ATCATGGAAAAGAATTTACCAGATATCTTCTTTTTTCCAAACTGCGTTAAT
 GTATTCTCTTACAAATATT
 CACAAGATGAATTCAGTAATATGAGTAAAACGGAACGTGATAGTTTCTCA
 TTGGCCGTGTTTCCAGTTAT
 AAAACATAGATGGCATAACGCACACGTTGTAAAACATAAAGGAATATACA
 AAGTTAGTACAGAAGCACGT
 GGAAAAAAGTATCTCCTCCATCACTAGGAAAACCCGCACACATAAACCT
 AACCACGAAACAATATATAT
 ACAGTGAACACACAATAAGCTTTGAATGTTATAGTTTTCTAAAATGTATAA
 CAAATACAGAAATCAATTC
 GTTCGATGAGTATATATTAAGAGGACTATTAGAAGCTGGTAATAGTTTACA
 GATATTTTCCAATTCCGTA
 GGTAACGAACAGATACTATAGGTGTACTAGGGAATAAGTATCCATTTAG
 CAAAATTCCATTGGCCTCAT
 TAACTCCTAAAGCACAACGAGAGATATTTTCAGCGTGGATTTCTCATAGAC
 CTGTAGTTTTAACTGGAGG
 AACTGGAGTGGGTAAGACGTCACAGGTACCCAAGTTATTGCTTTGGTTTAA

TTATTTATTTGGTGGATTC
 TCTACTCTAGATAAAATCACTGACTTTCACGAAAGACCAGTCATTCTATCT
 CTTCCCTAGGATAGCTTTAG
 TTAGATTGCATAGCAATACCATTTTAAAATCATTGGGATTTAAGGTACTAG
 ATGGATCTCCTATTTCTTT
 ACGGTACGGATCTATACCGGAAGAATTAATAAAACAAACAACCAAAAAAAT
 ATGGAATTGTATTTTCTACC
 CATAAGTTATCTCTAACAAAACACTATTTAGTTATGGCACTCTTATTATAGAC
 GAAGTTCATGAGCATGATC
 AAATAGGAGATATTATTATAGCAGTAGCGAGAAAGCATCATACGAAAATA
 GATTCTATGTTTTTAATGAC
 TGCCACGTTAGAGGATGACAGGGAACGGCTAAAAGTATTTTTACCTAATCC
 CGCATTTATACATATTCCT
 GGAGATACACTGTTTAAAATTAGCGAGGTATTTATTCATAATAAGATAAAT
 CCATCTTCCAGAATGGCAT
 ACATAGAAGAAGAAAAGAGAAATTTAGTTACTGCTATACAGATGTATACT
 CCTCCTGATGGATCATCCGG
 TATAGTCTTTGTGGCATCCGTTGCACAGTGTCACGAATATAAATCATATTT
 AGAAAAAAGATTACCGTAT
 GATATGTATATTATTCATGGTAAGGTCTTAGATATAGACGAAATATTAGAA
 AAAGTGTATTCATCACCTA
 ATGTATCGATAATTATTTCTACTCCTTATTTGGAATCCAGCGTTACTATACG
 CAATGTTACACACATTTA
 TGATATGGGTAGAGTTTTTGTCCCCGCTCCTTTTGGAGGATCGCAAGAATT
 TATTTCTAAATCTATGAGA
 GATCAACGAAAAGGAAGAGTAGGAAGAGTTAATCCTGGGACATACGTATA
 TTTCTATGATCTGTCTTATA
 TGAAGTCTATACAGCGAATAGATTCAGAATTTCTACATAATTATATATTGT
 ACGCTAATAAGTTTAATCT
 AACACTCCCCGAAGATTTGTTTATAATCCCTACAAATTTGGATATTCTATG
 GCGTACAAAGGAATATATA
 GACTCGTTTCGATATTAGTACAGAAACATGGAATAAATTATTATCCAATTAT
 TATATGAAGATGATAGAGT
 ATGCTAAACTTTATGTACTAAGTCCTATTCTCGCTGAGGAGTTGGATAACT

TTGAGAGGACGGGAGAATT
 AACTAGTATTGTACGAGAAGCCATTTTATCTCTAAATTTACGAATTAAGAT
 TTTAAATTTTAAACATAAA
 GATGATGATACGTATATACACTTTTGTAAAATATTATTCGGTGTCTATAAC
 GGAACAAACGCTACTATAT
 ATTATCATAGACCTCTAACGGGATATATGAATATGATTTTCAGATACTATAT
 TTGTTCTGTAGATAATAA
 CTAAAAATCAAACCTCTAATGACCACATCTTTTTTTAGAGATGAAAAATTTT
 CCACATCTCCTTTTGTAGA
 CACGACTAAACATTTTGCAGAAAAAAGTTTATTAGTGTTTAGATAATCGTA
 TACTTCATCAGTGTAGATA
 GTAAATGTGAACAGATAAAAGGTATTCTTGCTCAATAGATTGGTAAATTCC
 ATAGAATATATTAATCCTT
 TCTTCTTGAGATCCCACATCATTTCACCAGAGACGTTTTATCCAATGATTT
 ACCTCGTACTATACCACA
 TACAAAACCTAGATTTTGCAGTGACGTCGTACCTGGTATTCCTACCAAACAA
 AATTTTACTTTTAGTTCTT
 TTAGAAAATTCTAAGGTAGAATCTCTATTTGCCAATATGTCATCTATGGAA
 TTACCACTAGCAAAAAATG
 ATAGAAATATATATTGATACATCGCAGCTGGTTTTGATCTACTATACTTTA
 AAAACGAATCAGATTCCAT
 AATTGCCTGTATATCATCAGCTGAAAAACTATGTTTTACACGTATTCCTTCG
 GCATTTCTTTTAAATGAT
 ATATCTTGTTTAGACAATGATAAAGTTATCATGTCCATGAGAGACGCGTCT
 CCGTATCGTATAAATATTT
 CATTAGATGTTAGACGCTTCATTAGGGGTATACTTCTATAAGGTTTCTTAAT
 CAGTCCATCATTGGTTGC
 GTCAAGAACTACTATCGGATGTTGTTGGGTATCTCTAGTGTTACACATGGC
 CTTACTAAAGTTTGGGTAA
 ATAACATGATATCTCTATTAATTATAGATGCATATATTTCAATTCGTCAAGG
 ATATTAGTATCGACTTGC
 TATCGTCATTAATACGTGTAATGTAATCATATAAATCATGCGATAGCCAAG
 GAAAATTCAAATAGATGTT
 CATCATATAATCGTCGCTATAATTCATATTAATACTTTGACATTGACTAATT

TGTAATATAGCCTCGCCA
 CGAAGAAAGCTCTCGTATTCAGTTTCATCGATAAAGGATACCGTTAAATAT
 AACTGGTTGCCGATAGTCT
 CATAGTCTATTAAGTGGTAAGTTTCGTACAAATACAGAATCCCTAAAATAT
 TATCTAATGTTGGATTAAT
 CTTTACCATAACTGTATAAAATGGAGACGGAGTCATAACTATTTTACCGTT
 TGTACTTACTGGAATAGAT
 GAAGGAATAATCTCCGGACATGCTGGTAAAGACCCAAATGTCTGTTTGAA
 GAAATCCAATGTTCCAGGTC
 CTAATCTCTTAACAAAAATTACGATATTCGATCCCGATATCCTTTGCATTCT
 ATTTACCAGCATATCACG
 AACTATATTAAGATTATCTATCATGTCTATTCTCCCACCGTTATATAAATCG
 CCTCCGCTAAGAAACGTT
 AGTATATCCATACAATGGAATACTTCATTTCTAAAATAGTATTCGTTTTCTA
 ATTCTTTAATGTGAAATC
 GTATACTAGAAAGGGAAAAATTATCTTTGAGTTTTCCGTTAGAAAAGAACC
 ACGAAACTAATGTTCTGAT
 TGCGTCCGATTCCGTTGCTGAATTAATGGATTTACACCAAAAACTCATATA
 ACTTCTAGATGTAGAAGCA
 TTCGCTAAAAAATTAGTAGAATCAAAGGATATAAGTAGATGTTCCAACAA
 GTGAGCAATTCCCAAGATTT
 CATCTATATCATTCTCGAATCCGAAATTAGAAATTCCCAAGTAGATATCCT
 TTTTCATCCGATCATTGAT
 GAAAATACGAACTTTATTCGGTAAGACAATCATTTACTAAGGAGTAAAAT
 AGGAAGTAATGTTTCGTATGT
 CGTTATCATCGTATAAATTAAAGGTGTGTTTTTTACCATTAAGTGACATTAT
 AATTTTACCAATATTGGA
 ATTATAATATAGGTGTATTTGCGCACTCGCGACGGTTGATGCATCGGTAAA
 TATAGCTGTATCTAATGTT
 CTAGTCGGTATTTTCATCATTTTCGCTGTCTAATAATAGCGTTTTCTCTATCTG
 TTTCCATTACAGCTGCCT
 GAAGTTTATTGGTCGGATAATATGTAAAATAATAAGAAATACATACGAAT
 AACAAAAATAAAATAAGATA
 TAATAAAGATGCCATTTAGAGATCTAATTTTGTTCAACTTGTCCAAATTCCT

ACTTACAGAAGATGAGGA
 ATCGTTGGAGATAGTGTCTTCCTTATGTAGAGGATTTGAAATATCTTATGA
 TGACTTGATAACTTACTTT
 CCAGATAGGAAATACCATAAATATATTTCTAAAGTATTTGAACATGTAGAT
 TTATCGGAGGAATTAAGTA
 TGGAATTCCATGATACAACCTTTGCGAGATTTAGTTTATCTTAGATTGTACA
 AGTATTCCAAGTGTATACG
 GCCGTGTTATAAATTAGGAGATAATCTAAAAGGCATAGTTGTTATAAAGG
 ACAGGAATATTTATATTAGG
 GAAGCAAATGATGACTTGATAGAATATCTCCTCAAGGAATACACTCCTCA
 GATTTATACATATTCTAATG
 AGCGCGTCCCCATAACTGGTTCAAAATTAATTCTTTGTGGATTTTCTCAAGT
 TACATTTATGGCGTATAC
 AACGTCGCATATAACAACAAATAAAAAAGGTAGATGTTCTCGTTTCCAAAA
 AATGTATAGATGAACTAGTC
 GATCCAATAAATTATCAAATACTTCAAAATTTATTTGATAAAGGAAGCGGA
 ACAATAAACAAAATACTCA
 GGAAGATATTTTATTCGGTAACAGGTGGCCAACTCCATAGGTAGCTTTTT
 CTATTTTCGGATTTTAGAAT
 TTCCAAATTCACCAGCGATTTATCGGTTTTGGTGAAATCCAAGGATTTATT
 AATGTCCACAAATGCCATT
 TGTTTTGTCTGTGGATTGTATTTGAAAATGGAAACGATGTAGTTAGATAGA
 TGCGCTGCGAAGTTTCCTA
 TTAGGGTTCCGCGCTTCACGTCACCCAGCATACTTGAATCACCATCCTTTA
 AAAAAAATGATAAGATATC
 AACATGGAGTATATCATACTCGGATTTTAATTCTTCTACTGCATCACTGAC
 ATTTTCACAAATACTACAA
 TACGGTTTACCGAAAATAATCAGTACGTTCTTCATTTATGGGTATCAAAAA
 CTTAAAATCGTTACTGCTG
 GAAAATAAATCACTGACGATATTAGATGATAATTTATACAAAGTATACAA
 TGGAATATTTGTGGATACAA
 TGAGTATTTATATAGCCGTCGCCAATTGTGTCAGAACTTAGAAGAGTTAA
 CTACGGTATTCATAAAATA
 CGTAAACGGATGGGTAAAAAAGGGAGGGCATGTAACCCTTTTTATCGATA

GAGGAAGTATAAAAATTAAA
 CAAGACGTTAGAGACAAGAGACGTAAATATTCTAAATTAACCAAGGACAG
 AAAAATGCTAGAATTAGAAA
 AGTGTACATCCGAAATACAAAATGTTACCGGATTTATGGAAGAAGAAATA
 AAGGCAGAAATGCAATTAAA
 AATCGATAAACTCACATTTCAAATATATTTATCTGATTCTGATAACATAAA
 AATATCATTGAATGAGATA
 CTAACACATTTCAACAATAATGAGAATGTTACATTATTTTATTGTGATGAA
 CGAGACGCAGAATTCGTTA
 TGTGTCTCGAGGCTAAAACACATTTCTCTACCACAGGAGAATGGCCGTTGA
 TAATAAGTACCGATCAGGA
 TACTATGCTATTTGCATCTACTGATAATCATCCTAAGATGATAAAAAACTT
 AACTCAACTGTTTAAATTT
 GTTCCCTCGGCAGAGGATAACTATTTAGCAAAATTAACGGCGTTAGTGAAT
 GGATGTGATTTCTTTCCTG
 GACTCTATGGGGCATCTATAACACCCAACAACCTTAAACAAAATACAATTGT
 TTAGTGATTTTACAATCGA
 TAATATAGTCACTAGTTTGGCAATTAAAAATTATTATAGAAAGACTAACTC
 TACCGTAGACGTGCGTAAT
 ATTGTTACGTTTATAAACGATTACGCTAATTTAGACGATGTCTACTCGTAT
 GTTCCTCCTTGTCATGCA
 CTGTTCAAGAATTTATATTTTCCGCATTAGATGAAAAATGGAACAATTTTA
 AATCATCTTATTTAGAGAC
 CGTTCCGTTACCCTGTCAATTAATGTACGCGTTAGAACCACGCAAGGAGAT
 TGATGTTTCAGAAGTTAAA
 ACTTTATCATCTTATATAGATTTTCGAAAATACTAAATCAGATATCGATGTT
 ATAAAATCTATATCCTCGA
 TCTTCGGATATTCTAACGAAAACGTGAACACGATAGTATTCGGCATCTATA
 AGGATAATTTACTACTGAG
 TATAAATAATTCATTTTACTTTAACGATAGTCTGTTAATAACCAATACTAA
 AAGTGATAATATAATAAAT
 ATAGGTTACTAGATTAAAAATGGTGTTCCAACCTCGTGTGCTCTACATGCGG
 TAAAGATATTTCTCACGAA
 CGATATAAATTGATTATACGAAAAAATCATTAAGGATGTACTCGTCAGT

GTAAAGAACGAATGTTGTA
 GGTAAAATTATCTACACAAATAGAACCTCAACGTAACCTAACAGTGCAA
 CCTCTATTGGATATAAACTA
 ATATGGATCCGGTTAATTTTATCAAGACATATGCGCCTAGAGGTTCTATTA
 TTTTATTAATTATACCAT
 GTCATTAACAAGTCATTTGAATCCATCGATAGAAAAACATGTGGGTATTTA
 TTATGGTACGTTATTATCG
 GAACACTTGGTAGTTGAATCTACCTATAGAAAAGGAGTTCTGAATAGTCCC
 ATTGGATAGTTTTTTTGAAG
 GATATCTTAGTGCAAAAGTATACATGTTAGAGAATATTCAAGTTATGAAAA
 TAGCAGCTGATACGTCATT
 AACTTTATTGGGTATTCCGTATGGATTTGGTCATAATAGAATGTATTGTTTT
 AAATTGGTAGCTGACTGT
 TATAAAAATGCCGGTGTTGAAACATCGTCTAAACGAATATTAGGTAAAGA
 TATTTTTCTGAGCCAAAACCT
 TCACAGACGATAATAGATGGATAAAGATATATGATTCTAATAATTTAACAT
 TTTGGCAAATTGATTACCT
 TAAAGGGTGAGTTAATATGCATAACTACTCCTCCGTTGTTTTTTCCCACGTT
 CTTTTTCTTAACGTTGTT
 TGCCATCACTCTCATAATGTAAAGATATTCTAAAATGGTAAACTTTTGCAT
 ATCGGACGCAGAAATTGGT
 ATAAATGTTGTAATTGTATTATTTCCCGTCAATGGACTAGTCACAGCTCCA
 TCAGTTTTATATCCTTTAG
 AGTATTTCTCACTCGTGTCTAGCATTCTAGAGCATTCCATGATCTGTTTATC
 GTTGATATTGGCCGAAA
 GATAGATTTTTTATTTTTTATTATATTACTATTGGCAATTGTAGATATAACT
 TCTGGTAAATATTTTTCT
 ACCTTTTCAATTTCTTCTATTTTCAAGCCGGCTATATATTCTGCTATATTGTT
 GCTAGTATCAATACCTT
 TTCTGGCTAAGAAGTCATATGTGGTATTTACTATATCAGTTTTAACTGGTA
 GTTCCATTAGCCTTTCCAC
 TTCTGCAGAATAATCAGAAATTGGTTCTTTACCAGAAAATCCAGCTACTAT
 AATAGGCTCACCGATGATC
 ATTGGCAAAATCCTATATTGTACCAGATTAATGAGAGCATATTTTCATTTC

AATAATTCTGCTAGTTCTT
GAGACATTGATTTATTTGATGAATCTAGTTGGTTCTCTAGATACTCTACCAT
TTCTGCCGCATACAATAA
CTTGTTAGATAAAATCAGGGTTATCAAAGTGTTTAGCGTGGCTAGAATAGT
GGGCTTG CATGTATTAAG
AATGCGGTAGTATGAGTAAACCGTTTTAACGAATTATATAGTCTCCAGAAA
TCTGTGGCGTTACATACAT
GAGCCGAATGACATCGAAGATTGTCCAATATTTTAAATAGCTGCTCTTTGT
CCATTATTTCTATATTTGA
CTCGCAACAATTGTAGATACCATTAATCACTGATTCCTTTTTTCGATGCCGG
ACAATAGCACAATTGTTTA
GCTTTGGACTCTATGTATTCAGAATTAATAGATATATCTCTTAATACAGATT
GCACTATACATTTTGAAA
CTATGTCAAAAATTGTAGAACGACGCTGTTCTGCAGCCATTTAACTTTAAA
TAATTTACAAAAATTTAAA
ATGAGCATCCGTATAAAAATCGATAAACTGCGCCAAATTGTGGCATATTTT
TCAGAGTTCAGTGAAGAAG
TGTCTATAAATGTAGACTCGACGGATGAGTTAATGTATATTTTTGCCGCCT
TGGGCGGATCTGTAAACAT
TTGGGCCATTATACCTCTCAGTGCATCAGTGTTCTACCGAGGAGCCGAAAA
CATTGTGTTTAATCTTCCT
GTGTCCAAGGTAAAATCGTGTTTGTGTAGTTTTTACAATGATGCCATCATA
GATATAGAACCTGATCTGG
AAAATAATCTAGTAAAACCTTTCTAGTTATCATGTAGTAAGTGTCGATTGTA
ATAAGGAACTGATGCCTAT
TAGGACAGATACTACTATTTGTCTAAGTATAGATCAAAAGAAATCTTATGT
GTTTAATTTTACAAGTAT
GAAGAAAAATGTTGTGGTAGAACCGTCATTCATTTAGAATGGTTGTTGGGC
TTTATCAAGTGTATTAGTC
AGCATCAGCATCTGGCTATTATGTTTAAAGATGACAATATTATTATGAAGA
CTCCTGGTAATACTGATGC
ATTTTCCAGGGAATATTCTATGACTGAATGTTCTCAAGAACTACAAAAGTT
TTCTTTCAAAATAGCTATC
TCGTCTCTCAACAACTACGAGGATTCAAAAAGAGAGTCAATGTTTTTGAA

ACTAGAATCGTAATGGATA
 ATGACGATAACATTCTAGGAATGTTGTTTTTCGGATAGAGTTCAATCCTTTA
 AGATCAACATCTTTATGGC
 GTTTTTAGATTAATACTTTCAATGAGATAAATATGGGTGGCGGAGTAAGTG
 TTGAGCTCCCTAAACGGGA
 TCCGCCTCCGGGAGTACCCACTGATGAGATGTTATTAAACGTGGATAAAAT
 GCATGACGTGATAGCTCCC
 GCTAAGCTTTTAGAATATGTGCATATAGGACCACTAGCAAAAGATAAAGA
 GGATAAAGTAAAGAAAAGAT
 ATCCAGAGTTTAGATTAGTCAACACAGGACCCGGTGGTCTTTCGGCATTGT
 TAAGACAATCGTATAATGG
 AACCGCACCCAATTGCTGTGCGCACTTTTAATCGTACTCATTATTGGAAAAA
 GGATGGAAAGATATCAGAT
 AAGTATGAAGAGGGTGCAGTATTAGAATCGTGTTGGCCAGACGTTACGA
 CACTGGAAAATGCGATGTTG
 ATTTATTCGACTGGTGTGAGGGGGATACGTTTCGATAGAAACATATGCCATC
 AGTGGATCGGTTCAGCCTT
 TAATAGGAGTAATAGAACTGTAGAGGGTCAACAATCGTTAATAAATCTGT
 ATAATAAGATGCAAACATTA
 TGTAGTAAAGATGCTAGTGTACCAATATGTGAATCATTTTTGCATCATTTA
 CGCGCACACAATACAGAAG
 ATAGCAAAGAGATGATCGATTATATTCTAAGACAACAGTCTGCGGACTTTA
 AACAGAAATATATGAGATG
 TAGTTATCCCACTAGAGATAAGTTAGAAGAGTCATTAAAATATGCGGAAC
 CTCGAGAATGTTGGGATCCA
 GAGTGTTCGAATGCCAATGTTAATTTCTTGCTAACACGTAATTATAATAAT
 TTAGGACTTTGCAATATTG
 TACGATGTAATACTAGCGTGAACAACCTTACAGATGGATAAAACTTCCTCAT
 TAAGATTGTCATGTGGATT
 AAGCAATAGTGATAGATTTTCTACTGTTCCCGTCAATAGAGCAAAAGTAGT
 TCAACATAATATTAAACAC
 TCGTTCGACCTAAAATTGCATTTGATCAGTTTATTATCTCTCTTGGTAATAT
 GGATACTAATTGTAGCTA
 TTAAATGGGTGCCGCAGCAAGCATAACAGACGACGGTGAATACACTCAGC

GAACGTATCTCGTCTAAATT
 AGAACAAGAAGCGAATGCTAGTGCTCAAACAAAATGTGATATAGAAATCG
 GAAATTTTTATATCCGACAA
 AACCATGGATGTAACCTCACTGTAAAAAATATGTGCTCTGCGGACGCGGAT
 GCTCAGTTGGATGCTGTGT
 TATCAGCCGCTACAGAAACATATAGTGGATTAACACCGGAACAAAAAGCA
 TACGTGCCAGCTATGTTTAC
 TGCTGCGTTAAACATTCAGACGAGTGTAACACTGTTGTTAGAGATTTTGA
 AAATTATGTAAAACAAACT
 TGTAATTCTAGCGCGGTCGTCGATAACAAATTAAAGATACAAAACGTAAT
 CATAGATGAATGTTACGGAG
 CCCCAGGATCTCCAACAAATTTGGAATTTATTAATACAGGATCTAGCAAAG
 GAAATTGTGCCATTAAGGC
 GTTGATGCAATTGACTACTAAGGCCACTACTCAAATAGCACCTAGACAAGT
 TGCTGGTACAGGAGTTCAG
 TTTTATATGATTGTTATCGGTGTTATAATATTGGCAGCGTTGTTTATGTACT
 ATGCCAAGCGTATGCTGT
 TCACATCCACCAATGATAAAATCAAACCTATTTTAGCCAATAAGGAAAAC
 GTCCATTGGACTACTTACAT
 GGACACATTCTTTAGAACTTCTCCGATGGTTATTGCTACCACGGATATGCA
 AAACTGAAAATATATTGAT
 AATATTTTAATAGATTAACATGGAAGTTATCGCTGATCGTCTAGACGATAT
 AGTGAAACAAAATATAGCG
 GATGAAAAATTTGTAGATTTTGTATACACGGTCTAGAGCATCAATGTCCT
 GCTATACTTCGACCATTAA
 TTAGGTTGTTTATTGATATACTATTATTTGTTATAGTAATTTATATTTTACG
 GTACGTCTAGTAAGTAG
 AAATTATCAAATGTTGTTGGCGTTGGTGGCGCTAGTCATCACATTAACAT
 TTTTATTACTTTATACTA
 TAATAGTACTAGACTGACTTCTAACAAACATCTCACCTGCCATAAATAAAT
 GCTTGATATTAAAGTCTTC
 TATTTCTAACACTATTCCATCTGTGGAAAATAATACTCTGACATTATCGCTA
 ATTGACACATCGGTGAGT
 GATATGCCTATAAAGTAATAATCTTCTTTGGGCACATATAACCAGTGTACCA

GGTTCTAACAACTATTTA
CTGGTGCTCCTGTAGCATACTTTTTCTTTACCTTGAGAATATCCATCGTTTG
CTTGGTCAATAGCGATAT
GTGATTTTTTATCAACCACTCGAAAAAGTAATTGGAGTGTTTCATATCCTCT
ACGGGCTATTGTCTCATGG
CCGTGTATGAAATTTAAGTAACACGACTGTGGTAGATTTGTTCTATAGAGC
CGGTTGCCGCAAATAGATA
GAACTACCAATATGTCTGTACAAATGTAAACATTAATTGATTAACAGAAA
AAACAATGTTCGTTCTGGG
AATAGAAACCAGATCAAAACAAAATTCGTTAGAATATATGCCACGTTTAT
ACATTGAATATAAAATAACT
ACAGTTTGAAAAATAACAGTATCATTTAAACATTTAACTTGCGGGGTAAAT
TTCACAACCTTTACTGTTTT
TAAGCTGTTCAAAATATAGCATCGATCCATGAGAAATACGTTTAGCCGCCT
TTAATAGAGGAAATCCCAC
CGCCTTTCTGGATCTCACCAACGACGATAGTTCTGACCAGCAACTCATTTT
TTCATCATCCACCTGTTTT
AACATATAATAGGCAGGAGATAGATATCCGTCATTGCAATATTCCTTTTCG
TAGGCACACAATCTAATAT
TGATAAAATCTCCATTCTCTTCTCTGCATTTATTATCTTGTTTCGGTGGCTG
ATTAGGCTGTAGTCTTGG
TTTAGGCCTTGGTCTATCGTTGTTGAATCTATTTTGGTCATTAAATCTTTCA
TTTCTTCCTGGTATATTT
CTATCACCTCGTTTGGTTGGATTTTTGTCTATATTATCGTTTGTAACATCGG
TACGGGTATTCATTTATC
ACAAAAAAACTTCTCTAAATGAGTCTACTGCTAGAAAACCTCATCGAAG
AAGATACCATATTTTTTGCA
GGAAGTATATCTGAGTATGATGATTTACAAATGGTTATTGCCGGCGCAAAA
TCCAAATTTCCAAGATCTA
TGCTTTCTATTTTTAATATAGTACCTAGAACGATGTCAAAATATGAGTTGG
AGTTGATTCATAACGAAAA
TATCACAGGAGCAATGTTTACCACAATGTATAATATAAGAAACAATTTGG
GTCTAGGAGATGATAAACTA
ACTATTGAAGCCATTGAAAACATTTCTTGGATCCTAACAATGAAGTTATG

CCTCTTATTATTAATAATA
 CGGATATGACTGCCGTCATTCCTAAAAAAGTGGTAGGAGAAAGAATAAG
 AACATGGTTATCTTCCGTCA
 AGGATCATCACCTATCTTGTGCATTTTCGAAACTCGTAAAAAGATTAATAT
 TTATAAAGAAAATATGGAA
 TCCGCATCGACTGAGTATACACCTATCGGAGACAACAAGGCTTTGATATCT
 AAATATGCGGGAATTAATG
 TCCTGAATGTGTATTCTCCTTCCACATCCATGAGATTGAATGCCATTTACGG
 ATTCACCAATAAAAAATAA
 ACTAGAGAACTTAGTACTAATAAGGAACTAGAATCGTATAGTTCTAGCC
 CTCTTCAAGAACCCATTAGG
 TTAATGATTTTCTGGGACTATTGGAATGTGTTAAAAAGAATATTCCTCTA
 ACAGATATTCCGACAAAGG
 ATTGATTACTATAAATGGAGAATGTTCTAATGTATACTTTAATCCTGTGTT
 TATAGAGCCCACGTTTAA
 ACATTCTTTATTAAGTGTTTATAAACACAGATTAATAGTTTTATTGAAGTA
 TTCGTTGTATTCATTCTA
 ATATATGTATTTTTTAGATCTGAATTAAATATGTTCTTCATGCCTAAACGAA
 AAATACCCGATCCTATTG
 ATAGATTACGACGTGCTAATCTAGCGTGTGAAGACGATAAATTAATGATCT
 ATGGATTACCATGGATGAC
 AACTCAAACATCTGCGTTATCAATAAATAGTAAACCGATAGTGTATAAAG
 ATTGTGCAAAGCTTTTGCGA
 TCAATAAATGGATCACAACCAGTATCTCTTAACGATGTTCTTCGCAGATGA
 TGATTCATTTTTTAAGTAT
 TTGGCTAGTCAAGATGATGAATCTTCATTATCTGATATATTGCAAATCACT
 CAATATCTAGACTTTCTGT
 TATTATTATTGATCCAATCAAAAAATAAATTAGAAGCCGTGGGTCATTGTT
 ATGAATCTCTTTCAGAGGA
 ATACAGACAATTGACAAAATTCACAGACTCTCAAGATTTTAAAAAACTGTT
 TAACAAGGTCCCTATTGTT
 ACAGATGGAAGGGTCAAACCTTAATAAAGGATATTTGTTGACTTTGTGATT
 AGTTTGATGCGATTCAAAA
 AAGAATCCTCTCTAGCTACCACCGCAATAGATCCTATTAGATACATAGATC

CTCGTCGCGATATCGCATT
 TTCTAACGTGATGGATATATTAAGTCGAATAAAGTGAACAATAATTAATT
 CTTTATTGTCATCATGAAC
 GGCGGACATATTCAGTTGATAATCGGCCCCATGTTTTTCAGGTAAAAGTACA
 GAATTAATTAGACGAGTTA
 GACGTTATCAAATAGCTCAATATAAATGCGTGACTATAAAATATTCTAACG
 ATAATAGATACGGAACGGG
 ACTATGGACGCATGATAAGAATAATTTTGAAGCATTGGAAGCAACTAAAC
 TATGTGATGTCTTGGAATCA
 ATTACAGATTTCTCCGTGATAGGTATCGATGAAGGACAGTTCTTTCCAGAC
 ATTGTTGAATTCTGTGAGC
 GTATGGCAAACGAAGGAAAAATAGTTATAGTAGCCGCACTCGATGGGACA
 TTTCAACGTAAACCGTTTAA
 TAATATTTTGAATCTTATTCCATTATCTGAAATGGTGGTAAAATACTGCT
 GTGTGTATGAAATGCTTT
 AAGGAGGCTTCCTTTTCTAAACGATTGGGTGAGGAAACCGAGATAGAAAT
 AATAGGAGGTAATGATATGT
 ATCAATCGGTGTGTAGAAAGTGTTACATCGACTCATAATATTATATTTTTT
 ATCTAAAAAACTAAAAATA
 AACATTGATTAAATTTTAATATAATACTTAAAAATGGATGTTGTGTCGTTA
 GATAAACCGTTTATGTATT
 TTGAGGAAATTGATAATGAGTTAGATTACGAACCAGAAAGTGCAAATGAG
 GTCGCAAAAAAACTGCCGTA
 TCAAGGACAGTTAAAACTATTACTAGGAGAATTATTTTTTCTTAGTAAGTT
 ACAGCGACACGGTATATTA
 GATGGTGCCACCGTAGTGTATATAGGATCGGCTCCTGGTACACATATACGT
 TATTTGAGAGATCATTCT
 ATAATTTAGGAATGATTATCAAATGGATGCTAATTGACGGACGCCATCATG
 ATCCTATTCTAAATGGATT
 GCGTGATGTGACTCTAGTGACTCGGTTCGTTGATGAGGAATATCTACGATC
 CATCAAAAAACAACCTGCAT
 CCTTCTAAGATTATTTTAATTTCTGATGTAAGATCCAAACGAGGAGGAAAT
 GAACCTAGTACGGCGGATT
 TACTAAGTAATTACGCTCTACAAAATGTCATGATTAGTATTTTAAACCCCG

TGGCATCTAGTCTTAAATG
 GAGATGCCCCGTTTCCAGATCAATGGATCAAGGACTTTTATATCCCACACGG
 TAATAAAATGTTACAACCT
 TTTGCTCCTTCATATTCAGCTGAAATGAGATTATTAAGTATTTATACCGGTG
 AGAACATGAGACTGACTC
 GAGTTACCAAATCAGACGTTGTAAATTATGAAAAAAGATGTACTACCTT
 AATAAGATCGTCCGTAACAA
 AGTAGTTGTAACTTTGATTATCCTAATCAGGAATATGACTATTTTCACATG
 TACTTTATGCTGAGGACC
 GTGTACTGCAATAAAACATTTCTACTACTAAAGCAAAGGTACTATTTCTA
 CAACAATCTATATTTTCGTT
 TCTTAAATATTCCAACAACATCAACTGAAAAAGTTAGTCATGAACCAATAC
 AACGTAAAATATCTAGCAA
 AAATTCTATGTCTAAAAACAGAAATAGCAAGAGATCCGTACGCGGTAATA
 AATAGAAACGTACTACTGAG
 ATATACTACCGATATAGAGTATAATGATTTAGTTACTTTAATAACCGTTAG
 ACATAAAATTGATTCTATG
 AAAACTGTGTTTCAGGTATTTAACGAATCATCCATAAATTATACTCCGGTT
 GATGATGATTATGGAGAAC
 CAATCATTATAACATCGTATCTTCAAAAAGGTCATAACAAGTTTCCTGTAA
 ATTTTCTATACATAGATGT
 GGTAATATCTGACTTATTTCCCTAGCTTTGTTAGACTAGATACTACAGAAAC
 TAATATAGTTAATAGTGTA
 CTACAAACAGGCGATGGTAAAAAGACTCTTCGTCTTCCCAAATGTTAGA
 GACGGAAATAGTTGTCAAGA
 TTCTCTATCGCCCTAATATAACCATTAAAAATTGTTAGATTTTCCGCAATAA
 CATGGTAACTGGAGTAGA
 GATAGCCGATAGATCTGTTATTTTCAGTCGCTGATTAATCAATTAGTAGAGA
 TGAGATAAGAACATTATAA
 TAATCAATAATATATCTTATATCTTATATCTTATATCTTGTTTAGAAAAATG
 CTAATATTAAAATAGCTA
 ACGCTAGTAATCCAATCGGAAGCCATTTGATATCTATAATAGGGTATCTAA
 TTTCCCTGATTTAAATAGCG
 GACAGCTATATTCTCGGTAGCTACTCGTTTGGAATCACAAACATTATTTAC

ATCTAATTTACTATCTGTA
 ATGGAAACGTTTCCCAATGAAATGGTACAATCCGATACATTGCATTTTGTT
 ATATTTTTTTTTTAAAGAGG
 CTGGTAACAACGCATCGCTTCGTTTACATGGCTCGTACCAACAATAATAGG
 GTAATCTTGTATCTATTCC
 TATCCGTACTATGCTTTTATCAGGATAAATACATTTACATCGTATATCGTCT
 TTGTTAGCATCACAGAAT
 GCATAAATTTGTTCGTCCGTCATGATAAAAATTTAAAGTGTAATATAACT
 ATTATTTTTTATAGTTGTAA
 TAAAAAGGGAAATTTGATTGTATACTTTCGGTTCTTTAAAAGAACTGACT
 TGATAAAAATGGCTGTAAT
 CTCTAAGGTTACGTATAGTCTATATGATCAAAAAGAGATTAATGCTACAGA
 TATTATCATTAGTCATGTT
 AAAAATGACGACGATATCGGTACCGTTAAAGATGGTAGACTAGGTGCTAT
 GGATGGGGCATTATGTAAGA
 CTTGTGGGAAAACGGAATTGGAATGTTTCGGTCACTGGGGTAAAGTAAGT
 ATTTATAAACTCATATAGT
 TAAGCCTGAATTTATTTTCAGAAATTATTCGTTTACTGAATCATATATGTATT
 CACTGCGGATTATTGCGT
 TCACGAGAACCGTATTCCGACGATATTAACCTAAAAGAGTTATCGGGACA
 CGCTCTTAGGAGATTAAAGG
 ATAAAATATTATCCAAGAAAAAGTCATGTTGGAACAGCGAATGTATGCAA
 CCGTATCAAAAAATTACTTT
 TTCAAAGAAAAAGGTTTGTTCGTCAACAAGTTGGATGATATTAACGTTCC
 TAATTCTCTCATCTATCAA
 AAGTTAATTTCTATTCATGAAAAGTTTTGGCCATTATTAGAAATTCATCAA
 TATCCAGCTAACTTATTTT
 ATACAGACTACTTTCCCATCCCTCCGCTGATTATTAGACCGGCTATTAGTTT
 TTGGATAGATAGTATACC
 CAAAGAGACCAATGAATTAACCTTACTTATTAGGTATGATCGTTAAGAATTG
 TAACTTGAATGCTGATGAA
 CAGGTTATCCAGAAGGCGGTAATAGAATACGATGATATTAATAATTATTTCT
 AATAACACTTCCAGTATCA
 ATTTATCATATATTACATCCGGCAAAAATAATATGATTAGAAGTTATATTG

TCGCCCGACGAAAAGATCA
 GACCGCTAGATCTGTAATTGGTCCCAGTACATCTATCACCGTTAATGAGGT
 AGGAATGCCCGCATATATT
 AGAAATACACTTACAGAAAAGATATTTGTTAATGCCTTTACAGTGGATAAA
 GTTAAACAACCTATTAGCGT
 CAAACCAAGTTAAATTTTACTTTAATAAACGATTAAACCAATTAACAAGAA
 TACGCCAAGGAAAGTTTAT
 TAAAAATAAAATACATTTATTGCCTGGTGATTGGGTAGAAGTAGCTGTTCA
 AGAATATACAAGTATTATT
 TTTGGAAGACAGCCGTCTCTACATAGATACAACGTCATCGCTTCATCTATC
 AGAGCTACCGAAGGAGATA
 CTATCAAAATATCTCCCGGAATTGCCAACTCTCAAAATGCTGATTTTCGACG
 GAGATGAAGAATGGATGAT
 ATTGGAGCAAAATCCTAAAGCCGTAATTGAACAAAGTATTCTTATGTATCC
 GACGACGTTACTCAAACAC
 GATATTCATGGAGCCCCGTTTATGGATCTATTCAAGATGAAATCGTAGCA
 GCGTATTCATTGTTTAGAA
 TACAAGATCTTTGTTTAGATGAAGTATTGAACATCTTGGGGAAATATGGAA
 GAAAGTTCGATCCTAAAGG
 TAAATGTAAATTCAGCGGTAAAGATATCTATACTTACTTGATAGGTGAAAA
 GATTAATTATCCGGGTCTC
 TTAAAGGATGGTGAAATTATTGCAAACGACGTAGATAGTAATTTTGTGTG
 GCTATGAGGCATCTGTCAT
 TGGCTGGACTCTTATCCGATCATAAGTCGAACGTGGAAGGTATCAACTTTA
 TTATCAAGTCATCTTATGT
 TTTTAAGAGATATCTATCTATTTACGGTTTTGGGGTGACATTCAAAGATCT
 GAGACCAAATTCGACGTTT
 ACTAATAAATTGGAGGCCATCAACGTAGAAAAAATAGAACTTATCAAAGA
 AGCATACGCCAAATATCTCA
 ACGATGTAAGAGACGGGAAAATAGTTCCATTATCTAAAGCTTTAGAGGCG
 GACTATGTGGAATCCATGTT
 ATCCAACCTTGACAAATCTTAATATCCGAGAGATAGAAGAACATATGAGAC
 AAACGCTGATAGATGATCCA
 GATAATAACCTCCTGAAAATGGCCAAAGCGGGTTATAAAGTAAATCCCAC

AGAACTAATGTATATTCTAG
 GTA CTTATGGACAACAGAGGATTGATGGTGAACCAGCAGAGACTCGAGTA
 TTGGGTAGAGTCTTACCTTA
 CTATCTTCCAGACTCTAAGGATCCAGAAGGAAGAGGTTATATTCTTAATTC
 TTTAACAAAAGGATTAACA
 GGTTCTCAATATTACTTTTCGATGCTGGTTGCCAGATCTCAATCTACTGATA
 TCGTCTGTGAAACATCAC
 GTACCGGAACACTGGCTAGAAAAATCATTAAAAAGATGGAGGATATGGTG
 GTCGACGGATACGGACAAGT
 AGTTATAGGTAATACGCTCATCAAGTACGCCGCCAATTATACCAAATTCT
 AGGCTCAGTATGTAAACCT
 GTAGATCTTATCTATCCAGATGAGTCCATGACTTGGTATTTGGAAATTAGT
 GCTCTGTGGAATAAAATAA
 AACAGGGATTCTGTTTACTCTCAGAAACAGAACTTGCAAAAAAGACATTG
 GCGCCGTTTAATTTCTAGT
 ATTCGTCAAACCCACCACTGAGGATAATGCTATTAAGGTAAAGGATCTGTA
 CGATATGATTCATAACGTC
 ATTGATGATGTGAGAGAGAAATACTTCTTTACGGTATCTAATATAGATTTT
 ATGGAGTATATATTCTTGA
 CGCATCTTAATCCTTCTAGAATTAGAATTACAAAAGAAACGGCTATCACTA
 TCTTTGAAAAGTTCTATGA
 AAAACTCAATTATACTCTAGGTGGTGGAACTCCTATTGGAATTATTTCTGC
 ACAGGTATTGTCTGAGAAG
 TTTACACAACAAGCCCTGTCCAGTTTTCACACTACTGAAAAAGTGGTGCC
 GTCAAACAAAACTTGGTT
 TCAACGAGTTTAATAACCTGACTAATTTGAGTAAGAATAAGACCGAAATT
 ATCACTCTGGTATCCGATGA
 TATCTCTAACTTCAATCTGTTAAGATTAATTTGGAATTTGTATGTTTGGGA
 GAATTAAATCCAAACATC
 ACTCTTCGAAAAGAAACAGATAGGTATGTAGTAGATATAATAGTCAATAG
 ATTATACATCAAGAGAGCAG
 AAATTACCGAATTAGTCGTCGAATATATGATTGAACGATTTATCTCCTTTA
 GCGTCATTGTAAAGGAATG
 GGGTATGGAGACATTCATTGAGGACGAGGATAATATTAGATTTACTGTCTA

CCTAAATTTTCGTTGAACCG
 GAAGAATTGAATCTTAGTAAGTTTATGATGGTTCTTCCGGGTGCCGCCAAC
 AAGGGCAAGATTAGTAAAT
 TCAAGATTCCTATCTCTGACTATACGGGATATGACGACTTCAATCAAACAA
 AAAAGCTCAATAAGATGAC
 TGTAGAACTCATGAATCTAAAAGAATTGGGTTCTTTCGATTTGGAAAACGT
 CAACGTGTATCCTGGAGTA
 TGGAATACATACGATATCTTCGGTATCGAGGCCGCTCGTGAATACTTGTGC
 GAAGCCATGTAAACACCT
 ATGGAGAAGGGTTCGATTATCTGTATCAGCCTTGTGATCTTCTCGCTAGTTT
 ACTATGTGCTAGTTACGA
 ACCAGAATCAGTGAATAAATTCAAGTTCGGCGCAGCTAGTACTCTTAAGA
 GAGCTACGTTCGGAGACAAT
 AAAGCATTGTAAACGCGGCTCTTCATAAAAAGTCAGAACCTATTAACGAT
 AATAGTAGCTGCCACTTTT
 TTAGCAAGGTCCCTAATATAGGAACTGGATATTACAAATACTTTATCGACT
 TGGGTCTTCTCATGAGAAT
 GGAAAGGAACTATCTGATAAGATATCTTCTCAAAAGATCAAGGAAATGG
 AAGAAACAGAAGACTTTTAA
 TTCTTATCAATAACATATTTTTCTATGATCTGTCTTTTAAACGATGGATTTT
 CCACAAATGCGCCTCTCA
 AGTCCCTCATAGAATGATACACGTATAAAAAATATAGCATAGGCGATGAC
 TCCTTATTTTTTAGACATTAG
 ATATGCCAAAATCATAGCCCCGCTTCTATTTACTCCCGCAGCACAATGAAC
 CAACACGGGCTCGTTTCGT
 TGATCACATTTAGATAAAAAGGCGGTCACGTCGTCAAATATTTACTAATA
 TCGGTAGTTGTATCATCTA
 CCAACGGTATATGAATAATATTAATATTAGAGTTAGGCAATGTATATTTAT
 CCATCGTCAAATTTAAAAC
 ATATTTGAACTTAACTTCAGATGATGGTGCATCCATAGCATTTTTATAATTT
 CCCAAATACACATTATTG
 GTTACCCTTGTCATTATAGTGGGAGATTTGGCTTTGTGCATATCTCCAGTTG
 AACGTAGTAGTAAGTATT
 TATACAAACTTTTCTTATCCATTTATAACGTACAAATGGATAAAACTACTTT

ATCGGTAAACGCGTGTA
 TTTAGAATACGTTAGAGAAAAGGCTATAGTAGGCGTACAAGCAGCCAAAA
 CATCAACACTTATATTCTTT
 GTTATTATATTGGCAATTAGTGCGCTATTACTCTGGTTTCAGACGTCTGATA
 ATCCAGTCTTTAATGAAT
 TAACGAGATATATGCGAATTAAAAATACGGTTAACGATTGGAAATCATT
 ACGGATAGCAAAACAAAATT
 AGAAAGTGATAGAGGTAACTTCTAGCCGCTGGTAAGGATGATATATTCTG
 AATTCAAATGTGTGGATTTC
 GGCGCCTATTTTATAGCTATGCGATTGGATAAGAAAACATATCTGCCGCAA
 GCTATTAGGCGAGGTACTG
 GAGACGCGTGGATGGTTAAAAAGGCGGCAAAGGTCGATCCATCTGCTCAA
 CAATTTTGTCAGTATTTGAT
 AAAACACAAGTCTAATAATGTTATTACTTGTGGTAATGAGATGTTAAATGA
 ATTAGGTTATAGCGGTTAT
 TTTATGTCACCGCATTGGTGTTCGATTTTAGTAATATGGAATAGTGTTAG
 ATAAATGCGGTAACAAATG
 TTCCTGTAAGGAACCATAACAGCTTAGATTTAACGTTAAAGATGAGCATAA
 ACATAATAAACAAAATTAC
 AATCAAACCTATAACATTAATATCAAACAATCCAAAAAATGAAATCAGTG
 GAGTAGTAAACGCGTACATA
 ACTCCTGGATAACGTTTAGCAGCTGCCGTTCTATTCTAGACCAAAAATTC
 GGTTTCATGTTTTTCGAAGC
 GGTGTTCTGCAACAAGTCGGGGATCGTGTTCTACATATTTGGCGGCATTAT
 CCAGTATCTGCCTATTGAT
 CTTCAATTCGTTTTTCGATTCTGGCTATTTCAAATAAAATCCCGATGATAGA
 CCTCCAGACTTTATAATT
 TCATCTACGATGTTTCAGCGCCGTAGTAACTCTAATAATATAGGCTGATAAG
 CTAACATCATACCCTCCTG
 TATATGTGAATATGGTATGATTTTTGTCCATTACAAGCTCGGTTTTAACTTT
 ATTGCCTGTAATAATTC
 TCTCATCTGTAGGATATCTATTTTTTTGTCATGCATTGCCTTCAAGACGGGA
 CGAAGAAACGTAATATCC
 TCAATAACGTTATCGTTTTCTACAATAACTACATATTCTACCTTTTTATTTT

CTAAC TCGGTAAAAAAT
 TAGAATCCCATAGGGCTAAATGTCTAGCGATATTTCTTTTCGTTTCCTCTGT
 ACACATAGTGTTACAAAA
 CCCTGAAAAGAAGTGAGTATACTTGTCATCATTTCTAATGTTTCCTCCAGT
 CCACTGTATAAACGCATAA
 TCCTTGTAATGATCTGGATCATCCTTGACTACCACAACATTTCTTTTTTCTG
 GCATAACTTCGTTGTCCT
 TTACATCATCGAACTTCTGATCATTAATATGCTCATGAACATTAGGAAATG
 TTTCTGATGGAGGTCTATC
 AATAACTGGCACAACAATAACAGGAGTTTTTCACCGCCGCCATTTAGTTATT
 GAAATTAATCATATACAAC
 TCTTTAATACGAGTTATATTTTCGTCTATCCATTGTTTCACATTTACATATTT
 CGACAAAAAGATATAAA
 ATGCGTATTCCAATGCTTCTCTGTTTAATGAATTACTAAAATATACAAACA
 CGTCACTGTCTGGCAATAA
 ATGATATCTTAGAATATTGTAACAATTTATTTTGTATTGCACATGTTTCGTGA
 TCTATGAGTTCTTCTTCG
 AATGGCATAGGATCTCCGAATCTGAAAACGTATAAATAGGAGTTAGAATA
 ATAATATTTGAGAGTATTGG
 TAATATATAAACTCTTTAGCGGTATAATTAGTTTTTTTTCTCTCAATTTCTAT
 TTTTAGATGTGATGGAAA
 AATGACTAATTTTGTAGCATTAGTATCATGAACTCTAATCAAAATCTTAAT
 ATCTTCGTCACACGTTAGC
 TCTTTGAAGTTTTTAAGAGATGCATCAGTTGGTTCTACAGATGGAGTAGGT
 GCAACAATTTTTTGTCTA
 CACATGTATGTACTGGAGCCATTGTTTTAACTATAATGGTGCTTGTATCGA
 AAAACTTTAATGCAGATAG
 CGGAAGCTCTTCGCCGCGACTTTCTACATCGTAATTGGGTTCTAACGCCGA
 TCTCTGAATGGATACTAGT
 TTTCTAAGTTCTAATGTGATTCTCTGAAAATGTAAATCCAATTCCTCCGGCA
 TTATAGATGTGTATACAT
 CGGTAAATAAACTATAGTATCCAACGATCCCTTCTCGCAAATTCTAGTCT
 TAACCAAAAAATCGTATAT
 AACCACGGAGATGGCGTATTTAAGAGTGGATTCTTCTACCGTTTTGTTCTT

GGATGTCATATAGGAACT
 ATAAAGTCCGCACTACTGTTAAGAATGATTACTAACGCAACTATATAGTTC
 AAATTAAGCATTTTGGAAA
 CATAAAATAACTCTGTAGACGATACTTGACTTTCGAATAAGTTTGCAGACA
 AACGAAGAAAGAACAGACC
 TCTCTTAATTTTCAGAAGAAAACCTTTTTTTCGTATTCCTGACGTCTAGAGTTT
 ATATCAATAAGAAAGTTA
 AGAATTAGTCGGTTAATGTTGTATTTTCATTACCCAAGTTTGAGATTTTCATA
 ATATTATCAAAAGACATGA
 TAATATTAAAGATAAAGCGCTGACTATGAACGAAATAGCTATATGGTTCG
 CTCAAAAATATAGTCTTGTT
 AAACGTGGAAACGATAACTGTATTTTAAATCACGTCAGCGGCATCTAAATT
 AAATATAGGTATATTTATT
 CCACACACTCTACAATATGCCACACCATCTTCATAATAAATAAATTCGTTA
 GCAAAATTATTAATTTTAG
 TGAAATAGTTAGCGTCAACTTTTCATAGCTTCCTTCAATCTAATTTGATGCTC
 ACACGGTGCGAATTCTAC
 TCTAACATCCCTTTTCCATGCCTCAGGTTCATCGATCTCTATAATATCTAGT
 TTTTGTGCGTTTCACAAAC
 ACAGGCTCGTCTCTCGCGATGAGATCTGTATAGTAACTATGTAAATGATAA
 CTAGATAGAAAGATGTAGC
 TATATAGATGACGATCCTTTAAGAGAGGTATAATAACTTTACCCCAATCAG
 ATAGACTGTTGTTATGGTC
 TTCGGAAAAAGAATTTTATAAATTTTCCAGTATTTTCCAAATATACGTAC
 TTAACATCTAAAAAATCC
 TTAATGATAATAGGAATGGATAATCCGTCTATTTTATAAAGAAATACATAT
 CGCACATTATACTTTTTTT
 TGGAATGGGAATACCGATGTGTCTACATAAATATGCAAAGTCTAAATATT
 TTTTAGAGAATCTTAGTTG
 GTCCAAATTCTTTTCCAAGTACGGTAATAGATTTTTCATATTGAACGGTATC
 TTCTTAATCTCTGGTTCT
 AGTTCCGCATTAAATGATGAACTAAGTCACTATTTTATAACTAACGATT
 ACATCACCTCTAACATCAT
 CATTTACCAGAATACTGATCTTCTTTTGTGCGTAAATACATGTCTAATGTGTT

AAAAAAAAAAGATCATACAA
 GTTATACGTCATTTTCATCTGTGGTATTCTTGTCATTGAAGGATAAACTCGTA
 CTAATCTCTTCTTTAACA
 GCCTGTTCAAATTTATATCCTATATACGAAAAAATAGCAACCAGTGTTTGA
 TCATCCGCGTCAATATTCT
 GTTCTATCGTAGTGTATAACAATCGTATATCTTCTTCTGTGATAGTCGATAC
 GTTATAAAGGTTGATAAC
 GAAAATATTTTTATTTCGTGAAATAAAGTCATCGTAGGATTTTGGACTTAT
 ATTCGCGTCTAGTAGATAT
 GCTTTTATTTTTGGAATGATCTCAATTAGAATAGTCTCTTTAGAGTCCATTT
 AAAGTTACAAACAAC TAG
 GAAATTGGTTTATGATGTATAATTTTTTTAGTTTTTATAGATTCTTTATTCTA
 TACTTAAAAAATGAAAA
 TAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAAT
 CATAAATTATTTCAATTATCG
 CGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTAATGGCGTGGTCAATTACAAATAAAGC
 GGATACTAGTAGCTTCACA
 AAGATGGCTGAAATCAGAGCTCATCTAAAAAATAGCGCTGAAAATAAAGA
 TAAAAACGAGGATATTTTCC
 CGGAAGATGTAATAATTCCATCTACTAAGCCCAAACCAAACGAGCCACT
 ACTCCTCGTAAACCAGCGGC
 TACTAAAAGATCAACCAAAAAGGAGGAAGTGGAAGAAGAAGTAGTTATA
 GAGGAATATCATCAAACA ACT
 GAAAAAAATTCTCCATCTCCTGGAGTCGGCGACATTGTAGAAAGCGTGGC
 TGCTGTAGAGCTCGATGATA
 GCGACGGGGATGATGAACCTATGGTACAAGTTGAAGCTGGTAAAGTAAAT
 CATAGTGCTAGAAGCGATCT
 TTCTGACCTAAAGGTGGCTACCGACAATATCGTTAAAGATCTTAAGAAAAT
 TATTACTAGAATCTCTGCA
 GTATCGACGGTTCTAGAGGATGTTCAAGCAGCTGGTATCTCTAGACAATTT
 ACTTCTATGACTAAAGCTA
 TTACAACACTATCTGATCTAGTCACCGAGGGAAAATCTAAAGTTGTTTCGTA
 AAAAAGTTAAACTTGTA
 GAAGTAAATGCGTGCACTTTTTTATAAAGATGGTAAACTCTTTACCGATAA

TAATTTTTTAAATCCTGTA
 TCAGACGATAATCCAGCGTATGAGGTTTTGCAACATGTTAAAATTCCTACT
 CATTTAACAGATGTAGTAG
 TATATGAACAAACGTGGGAAGAGGCATTAAGTAAATTTTTGTGGGA
 AGCGATTCAAAAGGACGTAG
 ACAATACTTTTACGGAAAAATGCATGTACAGAATCGCAACGCTAAAAGAG
 ATCGTATTTTTGTTAGAGTA
 TATAACGTTATGAAACGAATTAATTGTTTTATAAACAAAAATATAAGAA
 ATCGTCCACAGATTCCAATT
 ATCAGTTGGCGGTTTTTATGTTAATGGAACTATGTTTTTTATTAGATTTGG
 TAAAATGAAATATCTTAA
 GGAGAATGAAACAGTAGGGTTATTAACACTAAAAAATAAACACATAGAAA
 TAAGTCCCGATGAAATAGTT
 ATCAAGTTTGTAGGAAAGGACAAAGTTTCACATGAATTTGTTGTTTCATAAG
 TCTAATAGACTATATAAAC
 CGCTATTGAAACTGACGGATGATTCTAGTCCCGAAGAATTTCTGTTCAACA
 AACTAAGTGAACGAAAGGT
 ATACGAATGTATCAAACAGTTTGGTATTAGAATCAAGGATCTCCGAACGTA
 TGGAGTCAATTATACGTTT
 TTATATAATTTTTTGGACAAATGTAAAGTCCATATCTCCTCTTCCGTCACCAA
 AAAAGTTAATAGCGTTAA
 CTATCAAACAACTGCTGAAGTGGTAGGTCATACTCCATCAATTTCAAAAA
 GAGCTTACATGGCAACGAC
 TATTTTAGAAATGGTAAAGGATAAAAATTTTTTAGATGTAGTATCTAAAAC
 TACGTTTCGATGAATTCCTA
 TCTATAGTCGTAGATCACGTTAAATCATCTACGGATGGATGATATAGATCT
 TTACACAAATAATTACAAG
 ACCGATAAATGGAAATGGATAAGCGTATAAAATCTCTCGCAATGACAGCT
 TTCTTCGGAGAGCTAAACAC
 ATTAGATATTATGGCATTGATAATGTCTATATTTAAACGCCATCCAAACAA
 TACCATTTTTTTCAGTGGAT
 AAGGATGGTCAGTTTATGATTGATTTCTGAATACGATAATTATAAGGCTTCT
 CAATATTTGGATCTGACCC
 TCACTCCGATATCTGGAGATGAATGCAAGACTCACGCATCGAGTATAGCC

GAACAATTGGCGTGTGCGGA
 TATTATTAAGAGGATATTAGCGAATATATCAAACTACTCCCCGTCTTAA
 ACGATTTATAAAAAAATAC
 CGCAATAGATCAGATACTCGCATCAGTCGAGATACAGAAAAGCTTAAAAT
 AGCTCTAGCTAAAGGCATAG
 ATTACGAATATATAAAAGACGCTTGTTAATAAGTAAATGAAAAAACTA
 GTCGTTTATAATAAAACACG
 ATATGGATGCCAACGTAGTATCATCTTCTACTATTGCAACGTATATAGACG
 CTTTAGCGAAGAATGCTTC
 AGAATTAGAACAGAGGTCTACCGCATACGAAATAAATAATGAATTGGAAC
 TAGTATTTATTAAGCCGCCA
 TTAATTACTTTGACAAATGTAGTGAATATCTCTACGATTCAGGAATCGTTT
 ATTCGATTTACCGTTACTA
 ATAAGGAAGGTGTTAAAATTAGAACTAAGATTCCATTATCTAAGGTACAT
 GGTCTAGATGTAAAAAATGT
 ACAGTTAGTAGATGCTATAGATAACATAGTTTGGGAAAAGAAATCATTAG
 TGACGGAAAATCGTCTTCAC
 AAAGAATGCTTGTTGAGACTATCGACAGAGGAACGTCATATATTTTTGGAT
 TACAAGAAATATGGATCCT
 CTATCCGACTAGAATTAGTCAATCTTATTCAAGCAAAAACAAAAAACTTTA
 CGATAGACTTTAAGCTAAA
 ATATTTTCTAGGATCCGGTGCCCAGTCTAAAAGTTCTTTATTACACGCTATT
 AATCATCCAAAGTCAAGG
 CCTAATACATCTCTGGAAATAGAATTCACACCTAGAGACAATGAAAAAGT
 TCCATATGATGAACTAATAA
 AGGAATTGACGACTCTATCACGTCATATATTTATGGCTTCTCCAGAGAATG
 TAATTCTTTCTCCGCCTAT
 TAACGCACCTATAAAGACTTTTATGTTGCCTAAACAAGATATAGTAGGTCT
 GGATCTGGAAAATCTATAC
 GCTGTAACTAAGACTGACGGCATTCTATAACTATCAGAGTTACATCAAAC
 GGGTTGTATTGTTATTTTA
 CACATCTTGGTTATATTATTAGATATCCTGTTAAGAGAATAATAGATTCCG
 AAGTAGTAGTCTTTGGTGA
 GGCAGTTAAGGATAAGAACTGGACCGTATATCTCATTAAGCTAATAGAGC

CTGTGAATGCAATCAATGAT
 AGACTAGAAGAAAGTAAGTATGTTGAATCTAACTAGTGGATATTTGTGA
 TCGGATAGTATTCAAGTCAA
 AGAAATACGAAGGTCCGTTTACTACAAC TAGTGAAGTCGTCGATATGTTAT
 CTACATATTTACCAAAGCA
 ACCAGAAGGTGTTATTCTGTTCTATTCAAAGGGACCTAAATCTAACATTGA
 TTTTAAAATTAAAAAGGAA
 AATACTATAGACCAAAC TGCAAATGTAGTATTTAGGTACATGTCCAGTGAA
 CCAATTATCTTTGGAGAAT
 CGTCTATCTTTGTAGAGTATAAGAAATTTAGCAACGATAAAGGCTTTCCTA
 AAGAATATGGTTCTGGTAA
 GATTGTGTTATATAACGGCGTTAATTATCTAAATAATATCTATTGTTTGGA
 ATATATTAATACACATAAT
 GAAGTGGGTATTAAGTCCGTGGTTGTACCTATTAAGTTTATAGCAGAATTC
 TTAGTTAATGGAGAAATAC
 TTAAACCTAGAATCGATAAAACCATGAAATATATTAAC TCAGAAGATTATT
 ATGGAAATCAACATAATAT
 CATAGTCGAACATTTAAGAGATCAAAGCATCAAATAGGAGATATCTTTA
 ACGAGGATAAACTATCGGAT
 GTGGGACATCAATACGCCAATAATGATAAATTTAGATTAAATCCAGAAGT
 TAGTTATTTTACGAATAAAC
 GAACTAGAGGACCGTTGGGAATTTTATCAAAC TACGTCAAGACTCTTCTTA
 TTTCTATGTATTGTTCCAA
 AACATTTTTAGACGATTCCAACAAACGAAAGGTATTGGCGATTGATTTTGG
 AAACGGTGCTGACCTGGAA
 AAATACTTTTATGGAGAGATTGCGTTATTGGTAGCGACGGATCCGGATGCT
 GATGCTATAGCTAGAGGAA
 ATGAAAGATACAACAAATTAACTCTGGAATTAACCAAGTACTACAAA
 TTTGACTACATTCAGGAAAC
 TATTCGATCCGATACATTTGTCTCTAGTGTCAGAGAAGTATTCTATTTTGG
 AAGTTTAATATCATCGAC
 TGGCAGTTTGCTATCCATTATTCTTTTCATCCGAGACATTATGCTACCGTCA
 TGAATAACTTATCCGAAC
 TAACTGCTTCTGGAGGCAAGGTATTAATCACTACCATGGACGGAGACAAA

TTATCAAAATTAACAGATAA
 AAAGACTTTTATAATTCATAAGAATTTACCTAGTAGCGAAAACCTATATGTC
 TGTAGAAAAAATAGCTGAT
 GATAGAATAGTGGTATATAATCCATCAACAATGTCTACTCCAATGACTGAA
 TACATTATCAAAAAGAACG
 ATATAGTCAGAGTGTTTAACGAATACGGATTTGTTCTTGTAGATAACGTTG
 ATTTGCTACAATTATAGA
 ACGAAGTAAAAAGTTTATTAATGGCGCATCTACAATGGAAGATAGACCGT
 CTACAAAAAACTTTTTTCGAA
 CTAAATAGAGGAGCCATTAAATGTGAAGGTTTAGATGTCTGAAGACTTACTT
 AGTTACTATGTTGTTTATG
 TCTTTTCTAAGCGGTAAATAATAATATGGTATGGGTTCTGATATCCCCGTTT
 TAAATGCATTAAATAATT
 CCAATAGAGCGATTTTTGTTCTATAGGACCTTCCAAGTGTGGATACTCTG
 TATTGTTAATAGATATATT
 AATACTTTTGTCTGGGTAAACAGAGGTTCTACGTCTTCTAAAAATAAAAGTTT
 GATAACATCTGGCCTGTTC
 ATAAATAAAAACTTGGCGATTCTATATATACTCTTATTATCAAATCTAGCC
 ATTGTCTTATAGATGTGAG
 CTACTGTAGGTGTACCATTTGATTTTCTTTCTAATACTATATATTTCTCTCG
 AAGAAGTTCTTGACATC
 ATCTGGGAATAAAATACTACTGTTGAGTAAATCAGTTATTTTTTTTATATCG
 ATATTGATGGACATTTTT
 ATAGTTAAGGATAATAAGTATCCCAAAGTCGATAACGACGATAACGAAGT
 ATTTATACTTTTAGGAAATC
 ACAATGACTTTATCAGATTAAAATTAACAAAATTAAAGGAGCATGTATTTT
 TTTCTGAATATATTGTGAC
 TCCAGATACATATGGATCTTTATGCGTCGAATTAAATGGGTCTAGTTTTCA
 GCACGGTGGTAGATATATA
 GAGGTGGAGGAATTTATAGATGCTGGAAGACAAGTTAGATGGTGTCTAC
 ATCCAATCATATATCTGAAG
 ATATACCCGAAGATATACACACTGATAAATTTGTCATTTATGATATATACA
 CTTTTGACGCTTTCAAGAA
 TAAACGATTGGTATTCGTACAGGTACCTCCGTCGTTAGGAGATGATAGTCA

TTTGACTAATCCGTTATTG
 TCTCCGTATTATCGTAATTCAGTAGCCAGACAAATGGTCAATGATATGATT
 TTTAATCAAGATTCATTTT
 TAAAATATTTATTAGAACATCTGATTAGAAGCCACTATAGAGTTTCTAAAC
 ATATAACAATAGTTAGATA
 CAAGGATACCGAAGAATTAAATCTAACGAGAATATGTTATAATAGAGATA
 AGTTTAAGGCGTTTGTATTC
 GCTTGGTTTAACGGCGTTTCGGAAAATGAAAAGGTACTAGATACGTATAA
 AAAGGTATCTAATTTGATAT
 AATGAATTCAGTGACTGTATCACACGCGCCATATACTATTACTTATCACGA
 TGATTGGGAACCAAGTTATG
 AGTCAATTGGTAGAGTTTTATAACGAAGTAGCCAGTTGGCTGCTACGAGAC
 GAGACGTCGCCTATTCCTG
 ATAAGTTCTTTATACAGTTGAAACAACCGCTTAGAAATAAACGAGTATGTG
 TGTGTGGTATAGATCCGTA
 TCCGAAAGATGGAACCTGGTGTACCGTTCGAATCACCAAATTTTACAAAA
 AATCAATTAAGGAGATAGCT
 TCATCTATATCTAGATTAACCGGAGTAATTGATTATAAAGGTTATAACCTT
 AATATAATAGACGGGGTTA
 TACCCTGGAATTATTACTTAAGTTGTAAATTAGGAGAAACAAAAAGTCAC
 GCGATCTACTGGGATAAGAT
 TTCCAAGTTACTGCTGCAGCATATAACTAAACACGTTAGTGTTCTTTATTGT
 TTGGGTAAAACAGATTTT
 TCGAATATACGGGCAAAGTTAGAATCCCCGGTAACTACCATAGTGGGATA
 TCATCCAGCGGCTAGAGACC
 GCCAATTCGAGAAAGATAGATCATTGAAATTATCAACGTTTTACTGGAAT
 TAGACAACAAGGTACCTAT
 AAATTGGGCTCAAGGGTTTATTTATTAATGCTTTAGTGAAATTTTAACTTGT
 GTTCTAAATGGATGCGGC
 TATTAGAGGTAATGATGTTATCTTTGTCCTTAAGACTATAGGTGTCCCATC
 AGCATGTAGACAAAATGAA
 GATCCAAGATTCGTAGAAGCATTAAATGCGACGAGTTAAAAAGATATAT
 TGATAATAATCCAGAATGTA
 CACTATTCGAAAGTCTTAGGGATGAGGAAGCATACTCTATAGTCAGAATTT

TCATGGATGTAGATTTAGA
 CGCGTGTCTAGACGAAATAGATTATTTAACGGCTATTCAAGATTTTATTAT
 CGAGGTGTCAAACGTGTGTA
 GCTAGATTTCGCGTTTACAGAATGCGGTGCCATTCATGAAAATGTAATAAAA
 TCCATGAGATCTAATTTTT
 CATTGACTAAGTCTACAAATAGAGATAAAACAAGTTTTTCATATTATCTTTT
 TAGACACGTATAACCACTAT
 GGATACATTGATAGCTATGAAACGAACACTATTAGAATTAAGTAGATCAT
 CTGAAAATCCACTAACAAGA
 TCGATAGACACTGCCGTATATAGGAGAAAAACAACCTCTTCGGGTTGTAGG
 TACTAGGAAAAATCCAAATT
 GCGACACTATTCATGTAATGCAACCACCGCATGATAATATAGAAGATTACC
 TATTCACTTACGTGGATAT
 GAACAACAATAGTTATTACTTTTTCTCTACAACGACGATTGGAGGATTTAGT
 TCCTGATAAGTTATGGGAA
 CCAGGGTTTATTTTCATTTCGAAGACGCTATAAAAAGAGTTTCAAAAATATTC
 ATTAATTCTATAATAAACT
 TTAATGATCTCGATGAAAATAATTTTACAACGGTACCACTGGTCATAGATT
 ACGTAACACCTTGTGCATT
 ATGTAAAAAACGATCGCATAAACATCCGCATCAACTATCGTTGGAAAATG
 GTGCTATTAGAATTTACAAA
 ACTGGTAATCCACATAGTTGTAAAGTTAAAATTGTTCCGTTGGATGGTAAT
 AAACGTGTTTAATATTGCAC
 AAAGAATTTTAGACACTAACTCTGTTTTATTAACCGAACGAGGAGACTATA
 TAGTTTGGATTAATAATTC
 ATGGAAATTTAACAGCGAAGAACCCTTGATAACAAAATAATTCTGTCAA
 TAAGACATCAACTACCTAAG
 GAATATTCAAGCGAATTACTCTGTCCGAGGAAACGAAAGACTGTAGAAGC
 TAACATACGAGACATGTTAG
 TAGATTCAGTAGAGACCGATACCTATCCGGATAAACTTCCGTTTAAAAATG
 GTGTATTGGACCTGGTAGA
 CGGAATGTTTTACTCTGGAGATGATGCTAAAAAATATACGTGTACTGTATC
 AACCGGATTTAAATTTGAC
 GATACAAAGTTCGTCTGAAGACAGTCCAGAAATGGAAGAGTTAATGAATAT

CATTAACGATATCCAACCAT
 TAACGGATGAAAATAAGAAAAATAGAGAGCTATATGAAAAAACATTATCT
 AGTTGTTTATGTGGTGCTAC
 CAAAGGATGTTTAACATTCTTTTTTGGAGAACTGCAACTGGAAAGTCGAC
 AACCAAACGTTTGTAAAG
 TCTGCTATCGGTGACCTGTTTGTTGAGACGGGTCAAACAATTTTAACAGAT
 GTATTGGATAAAGGACCTA
 ATCCATTTATCGCTAACATGCATTTGAAAAGATCTGTATTCTGTAGCGAAC
 TACCTGATTTTGCCTGTAG
 TGGATCAAAGAAAATTAGATCTGATAATATTA AAAAGTTGACAGAACCTT
 GTGTCATTGGAAGACCGTGT
 TTCTCCAATAAAATTAATAATAGAAACCATGCTACAATCATTATCGATACT
 AATTACAAACCTGTCTTTG
 ATAGGATAGATAACGCATTAATGAGAAGAATTGCCGTCGTGCGATTTCAGA
 ACACACTTTTCTCAACCTTC
 TGGTAGAGAGGCTGCTGAAAATAATGACGCGTACGATAAAGTCAAACCTAT
 TAGACGAGGGGTAGATGGT
 AAAATACAAAATAATAGATATAGATTTGCATTTCTATACTTGTTGGTGAAA
 TGGTACAAAAAATATCATG
 TTCCTATTATGAACTATATCCTACACCCGAAGAGATTCCTGACTTTGCATT
 CTATCTCAAAATAGGTAC
 TCTGTTAGTATCTAGCTCTGTAAAGCATATTCCATTAATGACGGACCTCTCC
 AAAAAGGGATATATATTG
 TACGATAATGTGGTTACTCTTCCGTTGACTACTTTCCAACAGAAAATATCC
 AAGTATTTTAATTCTAGAC
 TATTTGGACACGATATAGAGAGCTTCATCAATAGACATAAGAAATTTGCCA
 ATGTTAGTGATGAATATCT
 GCAATATATATTCATAGAGGATATTTTCATCTCCGTAAATATATGCTCATAT
 ATTTATAGAAGATATCACA
 TATCTAAATGAATACCGGAATTATAGATTTATTTGATAATCATGTTGATAG
 TATACCAACTATATTACCT
 CATCAGTTAGCTACTCTAGATTATCTAGTTAGAACTATCATAGATGAGAAC
 AGAAGCGTGTTATTGTTCC
 ATATTATGGGATCAGGTAAAACAATAATCGCTTTGTTGTTTCGCCTTGGTAG

CTTCCAGATTTAAAAAGGT
 TTACATTCTAGTGCCGAACATCAACATCTTAAAAATTTTCAATTATAATAT
 GGGTGTAGCTATGAACTTG
 TTTAATGACGAATTCATAGCTGAGAATATCTTTATTCATTCCACAACAAGT
 TTTTATTCTCTTAATTATA
 ACGATAACGTCATTAATTATAACGGATTATCTCGCTACAATAACTCTATTT
 TTATCGTTGATGAGGCACA
 TAATATCTTTGGGAATAATACTGGAGAACTTATGACCGTGATAAAAAATA
 AAAACAAGATTCCTTTTCTA
 CTATTGTCTGGATCTCCCACTTACTAACACACCTAATACTCTGGGTCATATTA
 TAGATTTAATGTCCGAAG
 AGACGATAGATTTTGGTGAAATTATTAGTCGTGGTAAGAAAGTAATTCAG
 ACACTTCTTAACGAACGAGG
 TGTGAATGTACTTAAGGATTTGCTTAAAGGAAGAATATCATATTACGAAAT
 GCCTGATAAAGATCTACCA
 ACGATAAGATATCACGGACGTAAGTTTCTAGATACTAGAGTAGTATATTGT
 CACATGTCTAAACTTCAAG
 AGAGAGATTATATGATTACTAGACGACAGCTATGTTATCATGAAATGTTTG
 ATAAAAATATGTATAACGT
 GTCAACGGCAGTATTGGGACAACCTAATCTGATGAATAATTTAGATACTTT
 ATTTTCAGGAACAGGATAAG
 GAATTGTACCCAAATCTGAAAATAAATAATGGCGTGTTATACGGAGAAGA
 ATTGGTAACGTAAACATTA
 GTTCCAAATTTAAGTACTTTATCAATCGGATACAGACACTCAACGGAAAAC
 ATTTTATATACTTTTCTAA
 TTCTACATATGGTGGATTGGTAATTAAATATATCATGCTCAGTAATGGATA
 TTCTGAATATAATGGTTCT
 CAGGGAACCTAATCCACATATGATAAACGGCAAACCAAAAACATTTGCTAT
 CGTTACTAGTAAAATGAAAT
 CGTCTTTAGAGGATCTATTAGATGTGTATAATTCTCCTGAAAACGATGATG
 GTAGTCAATTGATGTTTTT
 GTTTTCATCAAACATTATGTCCGAATCCTATACTCTGAAAGAGGTAAGGCA
 TATTTGGTTTATGACTATC
 CCAGATACTTTTTCTCAATACAACCAAATTCTTGGACGATCTATTAGAAAA

TTCTCTTACGCCGATATTT
 CTGAACCAGTTAATGTATATCTTTTAGCCGCCGTATATTCCGATTTCAATGA
 CGAAGTAACGTCATTAAA
 CGATTACACACAGGATGAATTAATTAATGTTTTACCATTTGACATCAAAAA
 GCTGTTGTATCTAAAATTT
 AAGACGAAAGAAACGAATAGAATATACTCTATTCTTCAAGAGATGTCTGA
 AACGTATTCTCTTCCACCAC
 ATCCATCAATTGTAAAAGTTTTATTGGGAGAATTGGTCAGACAATTTTTTT
 ATAATAATTCTCGTATTAA
 GTATAACGACTCCAAGTTACTTAAAATGGTTACATCAGTTATAAAAAATAA
 AGAAGACGCTAGGAATTAC
 ATAGATGATATTGTAAACGGTCACTTCTTTGTATCGAATAAAGTATTTGAT
 AAATCTCTTTTATACAAAT
 ACGAAAACGATATTATTACAGTACCGTTTAGACTTTCCTACGAACCATTTG
 TTTGGGGAGTTAACTTTTCG
 TAAAGAATATAACGTGGTATCTTCTCCATAAAACTGATGAGATATATAAAG
 AAATAAATGTCGAGCTTTG
 TTACCAATGGATACCTTTCCGTTACATTGGAACCTCATGAGCTGACGTTAG
 ACATAAAAATAATATTAG
 GAATGCCGTATATAAGACGTATCTCCATAGAGAAATTAGTGGTAAAATGG
 CCAAGAAAATAGAAATTCGT
 GAAGACGTGGAATTACCTCTCGGCGAAATAGTTAATAATTCTGTAGTTATA
 AACGTTCCGTGTGTAATAA
 CCTACGCGTATTATCACGTTGGGGATATAGTCAGAGGAACATTAAACATCG
 AAGATGAATCAAATGTAAC
 TATTCAATGTGGAGATTTAATCTGTAACTAAGTAGAGATTCGGGTACTGT
 ATCATTTAGCGATTCAAAG
 TACTGCTTTTTTCGAAATGGTAATGCGTATGACAATGGCAGCGAAGTCACT
 GCCGTTCTAATGGAGGCTC
 AACAAGGTATCGAATCTAGTTTTGTCTCGCGAATATCGTCGACTCAT
 AAGAAAGAGAATAGCGGTA
 AGTATAAACACGAATACTATGGCAATAATTGCGAATGTTTTATTCCCTTCG
 ATATATTTTGTGATAATATG
 AAAAACATGTCTCTCTCAAATCGGACAACCATCTCATAAAATAGTTCTCGC

GCGCTGGAGAGGTAGTTGC
 TGCTCGTATAATCTCCCCAGAATAATACTTGCGTGTCTGTCGTTCAATTTA
 TACGGATTTCTATAGTTC
 TCTGTTATATAATACGGTTTTCCATCATGATTAGACGACGACAATAGTGTT
 CTAAATTTAGATAGTTGAT
 CAGAATGAATGTTTATTGGCGTTGGAAAAATTATCCATACAGCGTCTGCAG
 AGTGCTTGATAGTTGTTCC
 TAGATATGTAAAATAATCCAACGTACTAGGTAGCAAATTGTCTAGATAAA
 ATACTGAATCAAACGGCGCA
 GACGTATTAGCGGATCTAATGGAATCCAATTGATTGACTATCTTTTGAAAA
 TATACATTTTTATGATCCG
 ATACTTGTAAGAATATAGAAATAATGATAAGTCCATCATCGTGTTTTTTTG
 CCTCTTCATAAGAACTATA
 TTTTTTCTTATTCCAATGAACAAGATTAATCTCTCCAGAGTATTTGTACACA
 TCTATCAAGTGATTGGAT
 CCATAATCGTCTTCCTTTCCCAATATATATGTAGTGATGATAACACATATT
 CATTGGGGAGAAACCCTC
 CACTTATATATCCTCCTTTAAAATTAATCCTTACTAGTTTTCCAGTGTTCTG
 GATAGTGGTTGGTTTCGA
 CTCATTATAATGTATGTCTAACGGCTTCAATCGCGCGTTAGAAATTGCTTTT
 TTAGTTTCTATATTAATA
 GGAGATAGTTGTTGCGGCATAGTAAAAATGAAATGATAACTGTTTAAAAA
 TAGCTCTTAGTATGGGAATT
 ACAATGGATGAGGAAGTGATATTTGAAACTCCTAGAGAATTAATATCTATT
 AAACGAATAAAAGATATTC
 CAAGATCAAAAGACACGCATGTGTTTGCTGCGTGTATAACAAGTGACGGA
 TATCCGTTAATAGGAGCTAG
 AAGAACTTCATTCGCGTTCCAGGCGATATTATCTCAACAAAATTCAGATTC
 TATCTTTAGAGTATCCACT
 AAACATTACGGTTTATGTACTACAATGAACTAAGAGAAATCTTTAGACGG
 TTGAGAAAAGGTTCTATCA
 ACAATATCGATCCTCACTTCGAAGAGTTAATATTATTGGGTGGTAAACTAG
 ATAAAAAGGAATCTATTAA
 AGATTGTTTAAGAAGAGAATTAAGAGGAAAGTGATGAACGTATAACAG

TAAAAGAATTTGGAAATGTA
 ATTCTAAAACCTTACAACACGGGATAAATTATTTAATAAAGTATATATAAGT
 TATTGCATGGCGTGTTTTA
 TTAATCAATCGTTGGAGGATTTATCGCATACTAGTATTTACAATGTAGAAA
 TTAGAAAGATTAAATCATT
 AAATGATTGTATTAACGACGATAAATACGAATATCTGTCTTATATTTATAA
 TATGCTAGTTAATAGTAAA
 TGAACCTTTTACAGATCTAGTATAATTAGTCAGATTATTAAGTATAATAGAC
 GACTAGCTAAGTCTATTAT
 TTGCGAGGATGACTCTCAAATTATTACACTCACGGCATTTCGTTAACCAATG
 CCTATGGTGTGCATAAACGA
 GTATCCGTGTCCGCTATTTTATTAACACTGATAACAAAATATTAGTATGT
 AACAGACGAGATAGTTTTTC
 TCTATTCTGAAATAATTAGAACTAGAAACATGTTTAGAAAGAAACGATTAT
 TTCTGAATTATTCCAATTA
 TTTGTCCAAACAGGAAAGAAGTATACTATCGTCATTTTTTTCTCTATATCCA
 GCTACTGCTGATAATGAT
 AGAATAGATGCTATTTATCCGGGTGGCATAACCCAAAAGGGGTGAGAATGT
 TCCAGAGTGTTTATCCAGGG
 AAATTAAAGAAGAAGTTAATATAGACAATTCTTTTGTATTTCATAGACACTC
 GGTTTTTTTATTCATGGCAT
 CATAGAAGATACCATTATTAATAAATTTTTTGAGGTAATCTTCTTTGTCCG
 AAGAATATCTCTAACGAGT
 GATCAAATCATTGATACATTTAAAAGTAATCATGAAATCAAGGATCTAATA
 TTTTATAGATCCGAATTCAG
 GTAATGGACTCCAATACGAAATTGCAAAATATGCTCTAGATACTGCAAAA
 CTCAAATGTTATGGCCATAG
 AGGATGTTATTACGAATCATTAAAAAAATTAAGTGAAGGATGATTGATTAG
 AAAATATAAATTAATTTACC
 ATCGTGTATTTTTATAACGGGATTGTCCGGCATATCATGTAGATAGTTACC
 GTCTACATCGTATACTCGA
 CCATCTACGCCTTTAAATCCTCTATTTATTGACATTAATCTATTAGAATTGG
 AATACCAAATATTAGTAC
 CCTCAATTAGTTTATTGGTAATATTTTTTTTAGACGATAGATCGATGGCTCT

TGAAACCAAGGTTTTCCA
 ACCGGACTCATTGTGCGATCGGTGAGAAGTCTTTTTTCATTAGCATGAATCCA
 TTCTAATGATGTATGTTTA
 AACACTCTAAACAATTGGACAAATTCTTTTGATTGCTTTGAATGATTTCA
 AATAGGTCTTCGTCTACAG
 TAGGCATACCATTAGATAATCTAGCCATTATAAAGTGCACGTTTACATATC
 TACGTTCTGGAGGAGTAAG
 AACGTGACTATTGAGACGAATGGCTCTTCCTACTATCTGACGAAGAGACGC
 CTCGTTCCAAGTCATATCT
 AGAATGAAGATATCATTGATTGAGAAGAAGCTAATACCCTCGCCTCCACT
 AGAAGAGAATACGCATGTTT
 TAATGCATTCTCCGTTAGTGTGTTGATTCTTGGTTAAACTCAGCCACCGCCTT
 GATTCTAGTATCTTTTGT
 TCTAGATGAGAACTCTATATTAGAGATACCAAAGACTTTGAAATATAGTAA
 TAAGATTTCTATTCCTGAC
 TGATTAACAAATGGTTCAAAGACTAGACATTTACCATGGGATGCTAATATT
 CCCAAACATACATCTATAA
 ATTTGACGCTTTTCTCTTTTAATTCAGTAAATAGAGAGATATCAGCCGCAC
 TAGCATCCCCTTTCAATAG
 TTCTCCCTTTTTTAAAGGTATCTAATGCGGATTTAGAAAACCTCTCTATTTCTT
 AATGAATTTTTTAAAATCA
 TTATATAGTGTTGCTATCTCTTGCGCGTATTCGCCCCGGATCACGATTTTGTC
 TTTCAGGAAAGCTATCGA
 ACGTAAACGTAGTAGCCATACGTCTCAGAATTCTAAATGATGATATACCTG
 TTTTTATTTTCAGCGAGTTT
 AGCCTTTTGATAAATTTCTTCTTGCTTTTTTCGACATATTAACGTATCGCATT
 AATACTGTTTTCTTAGCG
 AATGATGCAGACCCTTCTACGTCATCAAAAATAGAAAACCTCGTTATTAAC
 ATGTACGAACATAGGCCTC
 CTAGTTTGGAGACTAATTCTTTCTCATCAACTAGACGTTTATTCTCAAATAG
 CGATTGGTGTTGTAAGGA
 TCCTGGTCGTAGTAAGTTAACCAACATGGTGAATTCTTGACACTATTGAC
 GATAGGTGTAGCCGATAAA
 CAAATCATCTTATGGTTTTTTTAAACGCAATGGTTTTAGATAAAAAATTATAT

ACTGAACGAGTAGGACGGA
 TCTTACCATCTTCTTTGATTAATGATTTAGAAATGAAGTTATGACATTCATC
 AATAATGACGCATATTCT
 ACTCTTGGAATTAATAGTTTTGATATTAGTAAAAAATTTATTTCTAAAATTT
 TGATCATCGTAATTAATA
 AAAATACAATCCTTCGTTATCTCTGGAGCGTATCTGAGTATAGTGTTTCATC
 CAAGGATCTTCTATCAAAG
 CCTTTTTACCAATAAGATAATAGCCCAATTCGTATAAATATCCTTAAGAT
 GTTTGAGAATATATACAGT
 AGTCATTGTTTTACCGACACCCGTTTCATGGAACAATAAAAGAGAATGCAT
 ACTGTCTAATCCTAAGAAA
 ACTCTTGCTACAAAATGTTGATAATCCTTGAGGCGTACTACGTCCGACCCC
 ATCATTTCAACAGGCATAT
 TAGTAGTTCTGCGCAATGCATAATCGATATAGGCCGCGTGTGATTTACTCA
 TTTATGAGTGATAAGTAAT
 AACTATGTTTTAAAAATCACAGCAGTAGTTTAACTAGTCTTCTCTGATGTTT
 GTTTTCGATACTTTTCGA
 ATCAGAAGTCATACTAGAATAAAGCAGCGAGTGAACGTAATAGAGAGCTT
 CGTATACTCTATTCGAAAAC
 TCTAAGAACTTATTAATGAATTCCGTATCCACTGGATCGTTTAAATACTA
 AATTGAACACTGTTACAT
 CCTTCCAAGAAGAAGACTTAGTGACGGACTTAACATGAGACATAAATAAA
 TCCAAATTTTTTTTACAAAC
 ATCACTAGCCACCATAATGGCGCTATCTTTCAACCAGCTATCGCTTACGCA
 TTTTAGCAGTCTAACATTT
 TTAAAGAGACTACAATATATTCTCATAGTATCGATTACACCTCTACCGAAT
 AAAGTTGGAAGTTTAATAA
 TACAATATTTTTTCGTTTACAAAATCAAATAATGGTCGAAACACGTCGAAGG
 TTAACATCTTATAATCGCT
 AATGTATAGATTGTTTTCAGTGAGATGATTATTAGATTTAATAGCATCTCG
 TTCACGTTTGAACAGTTTA
 TTGCGTGCGCTGAGGTCGGCAACTACGGCGTCCGCTTTAGTACTCCTCCCA
 TAATACTTTACGCTATTAA
 TCTTTAAAATTTTCATAGACTTTATCTAGATCGCTTTCTGGTAACATGATATC

ATGTGTAAAAAGTTTTAA
 CATGTCGGTCGGCATTCTATTTAGATCATTAACCTCTAGAAATCTGAAGAAA
 GTAATTAGCTCCGTATTCC
 AGACTAGGTAATGGGCTTTTACCTAGAGACAGATTAAGTTCTGGCAATGTT
 TCATAAAATGGAAGAAGGA
 CATGCGTTCCCTCCCGGATATTTTTTACAATTCATCCATTTACAACCTCTAT
 AGTTTGTTTTTCATTATTA
 TTAGTTATTATCTCCCATAATCTTGGTAATACTTACCCCTTGATCGTAAGAT
 ACCTTATACAGGTCATTA
 CATACAACCTACCAATTGTTTTTGTACATAATAGATTGGATGGTTGACATCC
 ATGGTGGAATAAACTACTC
 GAACAGATAGTTTATCTTTCCCCCTAGATACATTGGCCGTAATAGTTGTCTG
 GCCTAAAGAATATCTTTGG
 TGTAAGTTAAAAGTTAGGGTTCTTGTTCCATTATTGCTTTTTTGTCTAGTAGT
 TCATTATAAATTCTCGAG
 ATGGGTCCGTTCTCTGAATATAGAACATCATTTCCAAATCTAACTTCTAGT
 CTAGAAATAATATCGGTCT
 TATTCTTAAAATCTATTCCCTTGATGAAGGGATCGTTAATGAACAAATCCT
 TGGCCTTTGATTCTGGCTGA
 TCTATTATCTCCGTTATAGACGTTACGTTGACTAGTCCAAAGACTTACAGG
 AATAGATGTATCGATGATG
 TTGATACTATGTGATATGTGAGCAAAGATTGTTCTCTTAGTGGCATCACTA
 TATGTTCCAGTAATGGCGG
 AAAACTTTTTAGAAATGTTATATATAAAAGAATTTTTTCGTGTTCCAAACA
 TTAGCAGATTAGTATGAAG
 ATAAACACTCATATTATCAGGAACATTATCAATTTTTACATACACATCAGC
 ATCTTGAATAGAAACGATA
 CCATCTTCTGGAACCTCTACGATCTCGGCAGACTCCGGATAACCAGTCGGT
 GGGCCATCACTAACAATAA
 CTAGATCATCCAACAATCTACTCACATATGCATCTATATAATCTTTTTTCATC
 TTGTGAGTACCCTGGATA
 CGAAATAAATTTATTATCCGTATTTCCATAATAAGGTTTAGTATAAACAGA
 GAGCGATGTTGCCGCATGA
 ACTTCAGTTACAGTCGCCGTTGGTTGGTTTATTTGACCTATTACTCTCCTAG

GTTTCTCTATAAACGATG
 GTTTAATTTGTACATTCTTAACCATATATCCAATAAAGCTCAATTCAGGAA
 CATAAACAAATTCTTTGTT
 GAACGTTTCAAAGTCGAACGAAGAGTCACGAATAACGATATCGGATACTG
 GATTGAAGGTTACCGTTACG
 GTAATTTTTGAATCGGATAGTTTAAGACTGCTGAATGTATCTTCCACATCA
 AACGGAGTTTTAATATAAA
 CGTATACTGTAGATGGTTCTTTAATAGTGTGCTATTAGGAGTTAGGCCAATAG
 AAATATCATTAAGTTCCT
 AGAATATCCAGAGTGTTTCAAAGCAATTGTATTATTGATACAATTATTATA
 TAATTCTTCGCCCTCAATT
 TCCCAAATAACACCGTTACACGAAGAGATAGATACGTGATTAATACATTTA
 TATCCAACATATGGTACGT
 AACCGAATCTTCCCATACCTTTAACTTCTGGAAGTTCCAAACTCAGAACCA
 AATGATTAAGCGCAGTAAT
 ATACTGATCCCTAATTTCTGAAGCTAGCGATAGCCTGATTGTCTGGACCATC
 GTTTGTCATAACTCCGGAT
 AGAGAAATATATTGCGGCATATATAAAGTTGGAATTTGACTATCGACTGCG
 AAGACATTAGACCGTTTAA
 TAGAGTCATCCCCACCGATCAAAGAATTAATGATAGTATTATTCAATTTTCT
 ATTTAAAATGGAAAAAGCT
 TACAATAAACTCCGTAGAGAAATATCTATAATTTGTGAGTTTTCTTAAAG
 TAACAGCTTCCGTAAACGC
 CGTCTTTATCTCTTAGTAAGTTTATTGTATTTATAACCTTTTCCTTATCTTCA
 TAGAATACTAAAGGCAA
 CAAAGAAATTTTTGGTTCTTCTCTAAGAGCTACGTGAGACTTAACCATAGA
 AGCCAACGAATCCCTACAT
 ATTTTAGAACAGAAATACCCTACTTCACCACCCTTGTATGTCTCAATACTA
 ATAGGTCTAAAAACCAAAT
 CTTGATTACAAAACCAACACTTATCAATTACACTATTTGTCTTAATAGACA
 CATCTGCCATAGATTTATA
 ATACTTTGGTAGTATACAAGCGAGTGCTTCTTCTTTAGCGGGCTTAAAGAC
 TGCTTTAGGTGCTGAAATA
 ACCACATCTGGAAGGCTTACTCGCTTAGCCATTTAATTACGGAACTATTTT

TTTATACTTCTAATGAGCA
 AGTAGAAAACCTCTCATCTACAAAAACGTA CTCTGTCCATAATCCTCTAC
 CATAGTAACACGTTTTTTTA
 GATCTCATATGTGCTAAAAAGTTTTCCCATACTAATTGGTTACTATTATTTT
 TCGTATAATTTTTTAACAG
 TTTGAGGTTTTAGATTTTTAGTTACAGAAGTGATATCGAATATTTTATCCAA
 AAAGAATGAGTAATTAAT
 TGTCTTAGAAGGAGTGTTTTCTTGGCAAAAGAATACCAAGTGCTTAAATAT
 TTCTACTACTTCATTAATC
 TTTTCTGTACTCAGATTCAGTTTCTCATCTTTTACTTGATTGATTATTTCAAA
 GACTAACTTATAATCCT
 TTTTATTTATTCTCTCGTTAGCCTTAAGAAAAGTAGATACAAAATTTGCATC
 TACATCATCCGTGGATAT
 TTGATTTTTTTTCCATGATATCCAAGAGTTCCGAGATAATTTCTCCAGAACAT
 TGATGAGACAATAATCTC
 CGCAATACATTTCTCAAATGAATAAGTTTATTAGACACGTGGAAGTTTGAC
 TTTTTTTGTACCTTTGTAC
 ATTTTTGAAATACCGACTCGCAAAAAATACAATATTCATATCCTTGTTTCA
 G
 ATACTATACCGTTGTGTCT
 ACAACCGCTACATAATCGTAGATTCATGTTAACACTCTACGTATCTCGTCG
 TCCAATATTTTATATAAAA
 ACATTTTATTTCTAGACGTTGCCAGAAAATCCTGTAATATTTTATGTTTTT
 T
 GGGCTGTGAATAAAGTAT
 CGCCCTAATATGGTTACCGTCCTCCGCCAATATAGTAGTTAAATTATCCGC
 ACATGCAGAAGAACACGCT
 TAGGCGGATTCAGTACAATGTTATATTTTTCGTACCAACTCATTTAAATATC
 ATAATCTAAAATAGTTCT
 GTAATATGTCTAGCGCTAATATATTGATCATAATCCTGTGCATAAATTAAG
 ATACAACAATGTCTCGAAA
 TCATCGACATGGCTTCTTCCATAGTTAGAAGATCGTCGTCAAAGTTAGCAA
 CGTGATTCATCAACATTTG
 CTGTTTTGAGGCAGCAAATACTGAACCATCGCCATTCAACCATTCATAAAA
 ACCATCGTCTGAATCCATT
 GATAATTTCTTGTACTGGTTTTTGAGAGCTCGCATCAATCTAGCATTTCTAG

CTCCCGGATTGAAAACAG
 AAAGAGGATCGTACATCCAGGGTCCATTTTCTGTAAATAGAATCGTATAAT
 GTCCCTTCAAGAAGATATC
 AGACGATCCACAATCAAAGAATTGGTCTCCGAGTTTGTAAACAACTGCGG
 ACTTTAACCTATACATGATA
 CCGTTTAGCATAATTTCTGGTGATACGTCAATCGGAGTATCATCTATTAGA
 GATCTAAAGCCGGTGTAAC
 ATTCTCCACCAAACATATTCTTATTCTGACGTCGTTCTACATAAAACATCAT
 TGCTCCATTAACGATAAC
 AGGGGAATGAACAGCACTACCCATCACATTAGTTCCCAATGGATCAATGT
 GTGTAACCTCCAGAACATCTT
 CCATATCCTATGTTAGGAGGAGCGAACACCACTCTTCCACTATTGCCATCG
 AATGCCATAGAATAAATAT
 CCTTGGAATTGATAGAAATCGGACTGTCGGATGTTGTGATCATCTTCATAG
 GATTAACAACGATGTATGG
 TGCCGCCTGAAGTTTCATATCGTAACTGATGCCGTTTATAGGTCTAGCCAC
 AGAAACCAACGTAGGTCTA
 AATCCAACCTATAGACAAAATAGAAGCCAATATCTGTTCCCTCATCTGTCATA
 ACTTGAGAGCATCCAGTAT
 GAATAATCTTCATTAGATGGGGATCTACCGCATCATCATCGTTACAATAAA
 AAATTCCCATTCTAATGTT
 CATAATTGCTTTTCTAATCATGGTATGCATGTTTGCTCTCTGAATCTCTGTG
 GAAATTAGATCTGATACA
 CCTGTAATCACTATCGGATTATCCTCCGTAAGACGATTAACCAACAACATA
 TAATTATAAGACTTTACTT
 TTCTAAATTCATAAAGTTGCTGGATTAGGCTATAGGTGTCTCCATGTACAT
 ACGCGTTCTCGAGCGCAGG
 AAGTTTAATACCGAATAGTGCCATCAGAATAGGATGAATATAGTAATTAG
 TTTCTGGTTTTTCTATAAATA
 AAAGACAAATCTTGTGAACCTAGACATATCGGTAAAATGCATGGATTGGAA
 TCGTGTAGTCGACAGAAGAA
 TATGATGATTAGATGGAGAGTATATTTTATCTAACTCTTTGAGTTGGTCAC
 CGATTCTAGGACTAGCTCG
 AGAATGAATAAGTACTAAAGGATGAGTACATTTACAGAAACACTAGCAT

TGTTC AATGTGCTCTTTACA
 TGGGT AAGGAGTTGAAATAGCTCGTTTCTATTTGTTCTGACAATATTTAGTT
 TATTCATAATGTTAAGCA
 TATCCTGAATAGTAAAGTTAGATGTGTCATACTTGTTAGTAGTTAGATATT
 TAGCAATTGCATTCCCATC
 ATTTCTCAATCTCGTACTCCAATCATGTGTAGATGCTACTTCATCTATAGAA
 ACCATACAATCCTTTTTG
 ATAGGCTGTTGAGATTGATTATTTCTGACGTTTAGGTTTGGTACGTTGAT
 TTCTAGCCCCTGCGGATA
 TAAAGTCATCGTCTACAATTTGGGACAATGAATTGCATACACTACAAGACA
 AAGATTTATCAGAAGTGTG
 AATATGATCTTCATCTACCAAAGAAAGAGTTTGATTAGTATAACTAGATTT
 TAGTCCTGCGTTAGATGTT
 AAAAAACATCGCTATTGACCACGGCTTCCATTATTTATATTCGTAGTTTTT
 ACTCGAAAGCGTGATTTT
 AATATCCAATCTTATTACTTTTGAATCGTTCAAAACCTTTGACTAGTTGTA
 GAATTTGATCTATTGCCC
 TACGCGTATACTCCCTTGCATCATATACGTTTCGTCACCAGATCGTTTGTTTC
 GGCCTGAAGTTGGTGCA
 ATCTTTTTCAACACTCGACATGAGATCCTTAAGGGCCATATCGTCTAGATT
 TTGTTGAGATGCTGCTCCT
 GGATTTGGATTTTGTGTGCTGTTGTACATACTGTACCACCAGTAGGTGTA
 GGAGTACATACAGTGGCCA
 CAATAGGAGGTTGAGGAGGTGTAACCGTTGGAGTAGTACAAGAAATATTT
 CCATCCGATTGTTGTGTACA
 TGTAGTTGTTGGTAACGTCTGAGAAGGTTGGGTAGATGGCGGCGTCGTCGT
 TTTTGTATCTTTATTAAAT
 TTAGAGATAATATCCTGAACAGCATTGCTCGGCGTCAACGCTGGAAGGAG
 TGAACGCGCCGGCGCATCAG
 TATCTTCAGACAGCCAATCAAAAAGATTAGACATATCAGATGATGTATTAG
 TTTGTTGTCGTGGTTTTGG
 TGTAGGAGCAGTACTACTAGGTAGAAGAATAGGAGCCGGTGTAGCTGTTG
 GAACCGGCTGTGGAGTTATA
 TGAATAGTTGGTTGTAGCGGTTGGATAGGCTGTCTGCTGGCGGCCATCATA

TTATCTCTAGCTAGTTGTT
 CTCGCAACTGTCTTTGATAATACGACTCTTGAGACTTTAGTCCTATTTCAAT
 CGCTTCATCCTTTTTTCGT
 ATCCGGATCCTTTTCTTCAGAATAATAGATTGACGACTTTGGTGTAGAGGA
 TTCTGCCAGCCCCTGTGAG
 AACTTGTTAAAGAAGTCCATTTAAGGCTTTAAAATTGAATTGCGATTATAA
 GATTAAATGGCAGACACAG
 ACGATATTATCGACTATGAATCCGATGATCTCACTGAATACGAGGATGATG
 AAGAAGAGGAAGAAGATGG
 AGAGTCACTAGAACTAGTGATATAGATCCCAAATCTTCTTATAAGATTGT
 AGAATCAGCATCCACTCAT
 ATAGAAGATGCGCATTCCAATCTTAAACATATAGGGAATCATATATCTGCT
 CTTAAACGACGCTATACTA
 GACGTATAAGTCTATTTGAAATAGCGGGTATAATAGCAGAAAGCTATAAC
 TTGCTTCAACGAGGAAGATT
 ACCTCTAGTTTTCAGAATTTTCTGACGAAACGATGAAGCAAAATATGCTACA
 TGTAATTATACAAGAGATA
 GAGGAGGGTTCTTGTCTATAGTCATCGAAAAGAACGGAGAATTGTTGTC
 GGTAACGATTTTGACAAAG
 ATGGTCTAAAATTCCATCTAGACTATATTATCAAAATTTGGAACTTCAAA
 AACGATATTAGAATTTATA
 CGAATATCGTTCTCTAAATGTCACAATCAAGTCTCGCATGTTTCAGCAATTT
 ATTGTCTGTAATTTATATCG
 TGTTCAATTAACGATATCTTGCAAAATAGTAATGATTCTATCTTCCTTCGATA
 GATATTCTTCAGAGATTA
 TTGTCTTATATTCTTTCTTGTTATCAGATATGAATTTGATAAGACTTTGAAC
 ATTATTGATACCCGTCTG
 TTTAATTTTTTCTACAGATATTTTAGTTTTGGCAGATTCTATCGTATCTGTC
 AATAGACATCCAACATCG
 ACATTGACGTCAATTGTCTATAAATCAACGTATAAATTTTAGAAATAACA
 TTAGCGAATTGTTGTGCAT
 TGATGTCGTTATTCTGAAACAGTATGATTTTAGGTAGCATTTTCTTAACAA
 AGAGAACGTATTTATTGTT
 ACTCAGTTGAACAGATGATATATCCAGATTACTAACGCATCTGATTCCGTA

TACCAAACTTTCAGAAGAA
 ATGGTATACAATTGTTTGTATTCAATGTCTCTTTTTTCAGAAATTAGTT
 TAGAGTCGAATACTGCAA
 TAATTTTCAAGAGATAGTTTTTCATCAGATAAGATTTTATTTAGTGTAGATAT
 GATAAAACTATTGTTTTG
 TTGGAGAACTTGATACGCCGCGTTCTCTGTAGTCGACGCTCTCAAATGGGA
 AACAATCTCCATTATTTTT
 TTGGAATCGGATACAATATCTTCGGTATCTTGACGCAGTCTAGTATACATA
 GAGTTAAGAGAGATTAGAG
 TTTGTACATTAAGCAACATGTCTCTAAATGTGGCTACAACTTTTCCTTTTC
 CACATCATCTAGTTTATT
 ATATACCGATTTCACACGGCACCAGATTTAAGGAACCAGAATGAAAAAC
 TCTGATAACTACAATATTTC
 ATCATAGTTACGATTTTATCATCTTCTATAGTTGGTGTGATAGCGCATACCT
 TTTTCTCCAAGACTGGAA
 CCAACGTCATAAAAATGTTTAAATCAAAATCCATATCAACATCTGATGCGC
 TAAGACCAGTCTCGCGTTC
 AAGATTATCTTTACTAATGGTGACGAACTCATCGTATAAAACTCTAAGTTT
 GTCCATTATTTATTTACAG
 ATTTAGTTGTTTAATTTATTTGTGCTCTTCCAGAGTTGGGATAGTATTTTTC
 TAACGTCGGTATTATATT
 ATTAGGATCTACGTTTCATATGTATCATAATATTAATCATCCACGTTTTGATA
 AATCTATCTTTAGCTTCT
 GAAATAACGTATTTAAACAAAGGAGAAAAATATTTAGCTACGGCATCAGA
 CGCAATAACATTTTTTTGTAA
 ATGTAACATATTTAGACGACAGATCTTCGTTAAAAAGTTTTCCATCTATGT
 AGAATCCATCAGTTGTAA
 CACCATTCCCGCGTCAGATTGAATAGGAGTTTGAATAGTTTGTTTTGGAAA
 TAGATCCTTCAATAACTTA
 TAGTTGGGTGGGAAAAAATCGATTTTATCACTAGACTCTTTCTTTTTTTACTA
 TCATTACCTCATGAACTA
 TTTCTTGAATGAGTATATGTATTTTCTTTCCTATATCGGACGCGTTCATTGG
 AAAATATACCATGTCGTT
 AACTATAAGAATATTTTTATCCTCGTTTACAACTGAATAATATCAGATGT

AGTTCGTAAACGAACTATA
 TCATCACCAGCACAAACATCTAACTATATGATATCCACTAGTTTCCTTTAGTC
 GTTTATTATCTTGTTCCA
 TATTAGCAGTCATTCCATCATTTAAGAAGGCGTCAAAGATAATAGGGAGA
 AATGACATTTTGGATTCTGT
 TACAACTTTACCAAAATTAAGGATATACGGACTTACTATCTTTTTCTCAAC
 GTCAATTTGATGAACACAC
 GATGAAAATGTACTTCGATGAGATTGATCATGTAGAAAACAACAAGGGAT
 ACAATATTTCCGCATATCAT
 GAAATATATTAAGAAATCCCACCTTATTATATTTCCCCAAAGGATCCATGC
 ACGTAAACATTATGCCGTT
 ATCATTAATAAAGACTTCTTTCTCATCGGATCTGTAAAAGTTGTTACTGATT
 TTTTTCATTCCAGGATCT
 AGATAATTAATAATGATGGGTTTTCTATTCTTATTCTTTGTATTTTGGCATA
 TCCTAGACCAGTAAACAG
 TTTCCACTTTGGTAAAATCAGCAGACTTTTGAACGCTATTAAACATGGCAT
 TAATGGCAATAACTAAAAA
 TGTAATAATTTTTCTATGTTAGGAATATGGTTTTTCACTTTAATAGATATA
 TGGTTTTTGGCCAAAATG
 ATAGATATTTTTTTATCCGAGGATAGTAAAATATTATTAGTCGCCGTCTCTA
 TAAAAATGAAGCTAGTCT
 CGATATCCAATTTTATTCTAGAATTGATAGGAGTCGCCAAATGTACCTTAT
 ACGTTATATCTCCCTTGAT
 GCGTTCCATTTGTGTATCTATATCGGACACAAGATCTGTAAATAGTTTTAC
 GTTATTAATCATCACGGTA
 TCGCCGTCGCTAGATAATGCTAATGTACCATCCAAGTCCCAAATGGAGAG
 ATTTAACTGTTTCATCGTTTA
 GAATAAAATGATTACCGGTCATATTAATAAAGTGTTTCATCGTATCTAGATA
 ACAACGACTTATAATTAAT
 GTCCAAGTCTTGAACCTCGCTGAATGATCTTTTTTAACCCAGTTAGTTTTAGA
 TTGGTACGAAATATATTG
 TTAAACTTTGATTCTACAGTAATGTCCAAATCTAGTTGTGGAAATACTTCC
 ATCAACATTGTTTCAAAC
 TGATAATATTATTATCTACATCTTCGTACGATCCAAATTCCGGAATAGATG

TATCGCACGCTCTGACCAC
 CCAGATAACCAAAAAGTCACACGCTCCAGGATATACATTGTATAAAAAGC
 TATCGTTTTTTTAGTAGTGTT
 TTTTTCTGAGTATATACGAAGGGATTAAAAATAGTATTATCAACGTAACATA
 TATTCCAAATTATTCTTAT
 GAGAATAGATAATAATATCGTCCTTAATATCTAACAAATTTCTAAATATC
 CCTTTAATTGAGTCATTG
 AAGCGTCAATAGAATATGTCTCTTAATACTATTTCCGGCTGTTGTATATTTAA
 ATGACTTCGTAAAAAATAA
 TATATGGGCGACTTCTCATCTATGTAATCATATGGAGTGAGATATAGGGCT
 CGTTCTACCTCCTGCCCCCT
 TACCCACCTGTAATACCAATTGCGGACTTACTATATATCGCATATTTATATC
 GTGGGGTAAAGTGAAAAT
 CTACTACCGATGATGTAAGTCTTACAATGTTCTGAACCAGTACCAGATCTTA
 ATTTGGAGGCCTCCGTAGA
 ACTAGGGGAGGTAAATATAGATCAAACAACACCTATGATAAAGGAGAATA
 GCGGTTTTATATCCCGCAGT
 AGACGTCTATTGCCCCATAGATCTAAGGATGATGAGAGAAAAGTAGCACT
 ACGATTCTTTTTTACAAAGAC
 TTTATTTTTTTAGATCATAGAGAGATTTCATTATTTGTTTCAGATGCGTTGACGC
 TGTAAGAACGTCCTACTAT
 TACCAAAAAAATAACATTATCGTGGCGCCTTATATAGCACTTTTAACTAT
 CGCATCAAAAGGATGCAAA
 CTTACAGAAACAATGATTGAAGCATTCTTTCCAGAACTATATAATGAACAT
 AGTAAGAAATTTAAATTCA
 ACTCTCAAGTATCCATCATCCAAGAAAACTCGGATACCAGTTTGGAAACT
 ATCACGTTTATGATTTTGA
 ACCGTATTACTCTACAGTAGCTCTGGCTATTCGAGATGAACATTCATCTGG
 CATTTTTAATATCCGTCAA
 GAGAGTTATCTGGTAAGTTCATTATCTGAAATAACATATAGATTTTATCTA
 ATTAATCTAAAATCTGATC
 TTGTTCAATGGAGTGCTAGTACGGGCGCTGTAATTAATCAAATGGTAAATA
 CTGTATTGATTACAGTGTA
 TGAAAAGTTACAACCTGGTCATAGAAAATGATTCACAATTTACATGTTTCATT

GGCTGTGGAATCAGAACTT
 CCAATAAAATTACTTAAAGATAGAAATGAATTATTTACAAAATTCATTAAC
 GAGTTAAAAAAGACCAGTT
 CATTCAAGATAAGCAAACGCGATAAGGATACGCTATTAATAATATTTTACTT
 AGGACTGGAGTTAGAATTT
 ATAGACGACTCATTTTCGTTTATCATTATTACTACCATCATTATTAGTATTCT
 TCTTGTCATCTTGTTTCAG
 AAATATACAGCAATGCTATACCTAATACTAAATACATTATCATGCTCGCAA
 TGGCTCTAACAACAACGAA
 CCAAAATGAATTTGGTCGTAGCTTTTGTTCACAAAAATACATAAAGAAATG
 TCTACATAAATCTATGGCG
 CCATTGGCTACTTGAAATAGCGCCAGTCCTCCTACAGATTTTAATATAGCT
 GTATAACATGACATTTATT
 CATCATCAAAGAGACAGAGTCACCATCTGTCATATTTAGATTTTTTTTCA
 TGTGTTCAAAGTATCCTCT
 ACTCATTTTATTATAATAGTTTATCATACTTAGAATTTTAGGACGGATCAAT
 GAGTAAGACTTGACTAGA
 TCGTCAGTAGTAATTTGTGCATCGTCTATTCTGCATCCGCTTCGTCGAATAA
 TGTATAGCATCGCTTTGA
 GATTCTCCATAGCTATCAAGTCTTTATACAATGACATGGAAATATCTGTGA
 ATACTTTATACTTCTCCAA
 CATCGATGCCTTAACATCATCGCCTACTTTAGCATTGAAAATACGTTCTATT
 GTGTAGATGGATGTAGCA
 AGATTTTTTAAACAACAATGCCATTTTACACGATGATTGCCTCAAGTCTCCA
 ATCGTTTGTTTAGAACGAT
 TAGCTACAGAGTTCAACGCTTGGCTGACTAGCATATTATTATCTTTAGAAA
 TTGTATTCTTCAATGAGGC
 GTTTATCATATCTGTGATTTTCGTTAGTCATATTACAGTCTGACTGGGTTGTA
 ATGTTATCCAACATATCA
 CCTATGGATACGGTACACGTACCAGCATTTGTAATAATCCTATCTAAGATG
 TTGTATGGCATTGCGCAGA
 AAATATCTTCTCCTGTAATATCTCCACTCTCGATAAATCTACTCAGATTATT
 CTTAAATGCCTTATTCTC
 TGGAGAAAAGATATCAGTGTCCATCATTTTATTAATAGTATACGCAGAAA

AGATACCACGAGTATCAATT
 CTATCCAAGATACTTATCGGTTCCGAGTCACAGATAATGGTTTCCTCTCCTT
 CGGGAGATCCTGCATAGA
 AATATCTAGGACAATAGTTTCTATACTGTCTGTAAGTCTGATAATCTCTAA
 AGTCACTAACTGATACCAT
 GAAATTGAGAAGATCAAACGCTGAAGTAATTAATTTTTCTGCCTCGTTTTT
 ACTACAAGTCTGTTTCATC
 AATGTAGTGACGATGTATTGTTTAGTTACTCTTGGTCTAATACTGATGATA
 GAGATATTATTACTTCCCA
 TAATGGATCTTCTAGTAGTCACCTTAAAGCCCATTGATGCAAATAGCAGAT
 AGATAAAGTCTTGGTATGA
 CTCCTTTCTAATATAGTACGGACTACCTTTGTCACCCAACTTTATACCCACA
 TAAGCCATAACAACCTCT
 TTAATAGCCGTTTCATGAGGTTTATCAGCCATGAGCCTGAGTAGTTGGAAG
 AATCTCATGAATCCCGTCT
 CAGAAAGTCCTATATGCATGATAGATTTATCTTTCCTGGGAACTCTCGTA
 TAGTCATAGATGAAATACT
 CTTCAAAGTTTCTGAAATAAGATTAGTAACAGTCTTACCTCCGACTACTCT
 AGGTAACAAACAACTCTA
 ATAGGTGTTTTCTCTGCGGAGATAATATCAGAAAGGATAGAGCAATAAGT
 AGTATTATTGTGATTATAAA
 GACCGAATACATAACAGGTAGAATTTATAAACATCATGTCCTGAAGGTTTT
 TAGACTTGTATTCCTCGTA
 ATCCATACCGTCCCAAAACATGGATTTGGTAACTTTGATAGCCGTAGATCT
 TTGTTCTTCGCCAACAGG
 TTAAAGAAATTAATAAAGAATTTGTTGTTTCTATTTATGTCCACAAATTGC
 ACGTTTGGAAGCGCCACGG
 TTACATTCAGTGCAGCATTTTGAGGATCGCGAGTATGAAGTACGATGTTAT
 TGTTTACTGGTATATCTGG
 AAAGAAATCTACCAGTCTAGGAATAAGAGATTGATATCGCATAGAAATAC
 AAAAGTTCATAATCTCATCA
 TCGAAGAGCATTTTGTTACCATTGTAATAAATATCCACTCTGTCATATGTAT
 AAATGAAGTACTGTTCAA
 ACATGATGAGATGTTTATATGTTGGCATAGTAGTGAGATCGACGTTTGGTA

ATGGCAATGTATTAAGATT
 AACTCCATAATGTCTAGCAGCATCTGCGATGTTATAAGTGTTGTCAAAGCG
 GGGTCGATCTTGTGCTGTT
 ATATATTGTCTAACACCTATAAGATTATCAAAATCTTGTCTGCTTAATACA
 CCGTTAACAATTTTTGCCT
 TGAATTCTTTTATTGGTGCATTAATAACATCCTTATAGAGGATGTTAAACA
 AATAAGTATTATCAAAGTT
 AAGATCTGGGTATTTCTTTTCTGCTAGAACATCCATTGAGTCGGAGCCATC
 TGGTTTAATATAACCACCG
 ATAAATCTAGCTCTGTATTCTGTATCCGTCAATCTAATATTAAGAAGGTGT
 TGAGTGAAAGGTGGAAGAT
 CGTAAAAGCTGTGAGTATTAATGATAGGATTAGTTTCCGAACATAATGTTAA
 TTGGGGTATTAATAATATC
 TATATTTCCAGCGTTAAGTGTAACATTAACAGTTTTAATTCACGTGACGT
 GGTATCAATTAAATAATTA
 ATGCCCAATTTGGATATAGCAGCCTGAAGCTCATCTTGTTTAGTTACGGAT
 CCTAATGAGTTATTAAGCA
 ATATATCGAACGGATGAACGAAGGTTGTTTTGAGTTTGTGCGATACTTTGT
 AATCTAGACATAGATGCGG
 AAGAACGGTAGAACTATACGAAATAAATATTCAGAGTCCTCTAATTGAT
 CAAGAGTAACTATTGACTTA
 ATAGGCATCATTTATTTAGTATTAAATGACGACCGTACCAGTGACGGATAT
 ACAAACGATTTAATTACA
 GAGTTTTTCAGAAGATAATTATCCATCTAACAAAAATTATGAAATAACTCTT
 CGTCAAATGTCTATTCTAA
 CTCACGTTAACAACGTGGTAGATAGAGAACATAATGCCGCCGTAGTGCA
 TCTCCAGAGGAAATATCCTC
 ACAACTTAATGAAGATCTATTTCCAGATGATGATTCTCCGGCCACTATTAT
 CGAAAGAGTACAACCTCAT
 ACTACTATTATTGACGATACTCCACCTCCTACGTTTCGTAGAGAGTTATTG
 ATATCGGAACAACGTCAAC
 AACGAGAAAAAAGATTTAATATTACAGTATCGAAAAATGCTGAAGCAATA
 ATGGAATCTAGATCTATGAT
 ATCTTCTATGCCAACACAAACACCATCCTTGGGAGTAGTTTATGATAAAGA

TAAAAGAATTCAGATGTTG
GAGGATGAAGTGGTTAATCTTAGAAATCAACGATCTAATACAAAATCATC
TGATAATTTAGATAATTTTA
CCAGAATACTATTTGGTAAGACTCCGTATAAATCAACAGAAGTTAATAAG
CGTATAGCCATCGTTAATTA
TGCAAATTTGAACGGGTCTCCCTTATCAGTCGAGGACTTGGATGTTTGTTT
AGAGGATGAAATAGATAGA
ATCTATAAAACGATTAAACAATATCACGAAAGTAGAAAACGAAAAATTAT
CGTCACTAACGTGATTATTA
TTGTCATAAACATTATCGAGCAAGCATTGCTAAAACTCGGATTTGAAGAAA
TCAAAGGACTGAGTACCGA
TATCACTTCAGAAATTATCGATGTGGAGATCGGAGATGACTGCGATGCTGT
AGCATCTAAACTAGGAATC
GGTAACAGTCCGGTTCTTAATATTGTATTGTTTATACTCAAGATATTCGTTA
AACGAATTAATAATTATTT
AATTTAATACATTCCCATATCCAGACAACAATCGTCTGGATTAATCTGTTC
CTGTCGTCTCATACCGGAC
GACATATTAATCTTTTTATTAGTAGGCATCTTTTTAGATGGTTTCTTTTTCCC
AGCATTAACCTGAGTCGA
TACCTAGAAGATCGTGATTGATCTCTCCGACCATTCCACGAACTTCTAATT
GGCCGTCTCTGACGGTACC
ATAAACTATTTTACCAGCATTAGTAACAGCTTGGACAATCTGACCATCCAT
CGCATTGTACGATGTAGTA
GTAACCTGTTGTTCTACGTCTAGGAGCACCAGAAGTATTTTTGGAGCCCTTG
GAGGTTGATGTAGAAGAAG
ACGAGGATTTTGATTTTGGTTTACATGTAATACATTTTGAACCTCTTTGATTT
TGTATCACATGCGCCGGC
AGTCACATCTGTTTGAGAATTAAGATTATTGTTGCCTCCTTTGACGGCTGC
ATCTCCACCGATTTGCGCT
AGTAGATTTTTTAAGCTGTGGTGTAATCTTATTAACCTGTTTCGATATAATCAT
CGTAACTGCTTCTAACGG
CTAAATTTTTTTTTATCCGCCATTTAGAAGCTAAAAATATTTTTATTTATACA
GAAGATTTAACTAGATTA
TACAATGAACTAATATGATCCTTTTCCAGATTATTTACAAACTTGGTATTTT

TTGGTTCTGGAGGAGGCG
 AATTTAAATTCGGACTTGGATTTCGGATTTTGTGAGTTCTTGATCTTATTATA
 CATCGAGTATAGGATGGC
 GACGGTAACTGCTACGCAAATACCGATCAACAAAAGAATACCAATCATTT
 ATTGACAATAACTTCACTAT
 TGATCAAGTATGCAATATATCATCTTTTCACTAAATAAGTAGTAATAATGA
 TTCAACAATGTCGAGATAT
 ATGGACGATAATAATTTAGTTCATGGAAATATCGCTATGATTGGTATGAAT
 GACTCCGCTAACTCTGTGG
 GGTGCGCAGTGCTTTCCCCACATAGAATAAATTAGCATTCCGACTGTGATA
 ATAATACCAAGTATAAACG
 CCATAATACTCAATACTTTCCATGTACGAGTGGGACTGGTAGACTTACTAA
 AGTCAATAAAGGCGAAGAT
 ACACGAAAGAATCAAAAGAATGATTCCAGCGATTAGCACGCCGGAAAAAT
 AATTTCCAATCATAAGCATC
 ATGTCCATTTAACTAATAAAAATTTTAAATCGCCGAATGAACAAAGTGGA
 ATATAAACCATATAAAAACA
 ATAGTTTGTACTGCAAAAATAATATCTATTTTTGTGTTTCGAAGATATGGTA
 AAATTAATAGTAGTACAC
 AGCATGTTATAACTAACAGCAGCAACGGCTCGTAATTACTTATCATTTACT
 AGACGAAAAGGTGGTGGGA
 TATTTTCTTGCTCAAATAATACGAATATATCACCCATCCATTTTATGCGATG
 TTTATATACTCTAATCTT
 TAATAGATCTATAGACGACGGGTTTACCAACAATATAGATTTTATCGATTC
 ATCTAATTTAAACCCTTCC
 TTAAACGTGAATGATCTATTATCTGGCATAACGATGACTCTACCTGATGAA
 TCGGACAATGTACTGGGCC
 ATGTAGAATAAATTATCAACGAATTATCGTCTACGAACATTTATATCATTT
 GTTTTAATTTTAGGACGCG
 AATAAATAGATATAAAATAGAAAATAACAGATATTACAACCAATGTTATG
 GCCGCGCCCAACCAGGTAGG
 CAGTTTTATTTTATCTTTTACTACAGGTTCTCCTGGATGATGTACGTCACCA
 ACGGCGGACGTAGTTCTA
 GTACAATTAGACGTAAGTTCTGCTTGGGAATTTTTTAACGCTAAAGAGTTA

ACGTTAATCGTGCACCCAA
 CGTATTTACATCTAGTTCTTTGAACATCTTGATTATAATATAACCATTTTCT
 ATCTCTAGATTCGTCCGT
 GCACTCATGTAACCAACATACCCTAGGTCCTAAATATTTATCTCCGGAATT
 AGATTTTGGATAATTCGCG
 CACCAACAATTTCTATTTCTTTATGATCGTTACAAAAGACGTATAATGCC
 GTATCCCCAAAAGTAAAAT
 AATCAGGACGAATAATTCTAATAAACTCAGAACAATATCTCGCATCCATAT
 GTTTGGAGCAAATATCGGA
 ATAAGTAGACATAGCCGGTTTCCGTTTTGCACGTAACCATTCTAAACAATT
 GGGGTTTCCAGGATCGTTT
 CTACAAAATCCAGTCATGAAATCGTCACAATGTTCTGTCTTGTAATTATTA
 TTAAATATTTTTGGACAGT
 GTTTGGTATTTGTCTTAGAACAACATTTTGCTACGCTATCACTATCGCCCAG
 GAGATAATCCTTTTTTAT
 AAAATGACATCGTTGCCCGGATGCTATATAATCAGTAGCGTGTTTTAAATC
 CTTAATATATTCAGGAGTT
 ACCTCGTTCTGATAATAGATTAATGATCCAGGACGAAATTTGAAAGAACTA
 CATGGTTCTCCATGAATTA
 ATACATATTGTTTAGCAAATTCAGGAACTATAAACTACTACAATGATCTA
 TCGACATACCATCTATCAA
 ACAAATTTGGGTTTAATTTCTCCCGGAGATGTTTCATAATAGTACGTATA
 ACTTTCTTCTGCAAACCTTA
 ACAGCTCTATTATATTCAGGATAATTAAAACCTAATTCCATATATTTGTCTC
 GTATATCTGCTATTCCTG
 GTGCTATTTTGATTCTATTAAGAGTAACAGCTGCCCCCATTCTTAATAATCG
 TCAGTATTTAAACTGTTA
 AATGTTGGTATATCAACATCTACCTTATTTCCCGCAGTATAAGGTTTGTTC
 AGGTATACTGTTTCAGGAA
 TGGTTACATTTATACTTCTTCTATAGTCCTGTCTTTCGATGTTTCATCACATA
 TGCAAAGAACAGAATAAA
 CAAAATAATGTAAGAAATAATATTAATATCTGTGAATTCGTAAATACATT
 GATTGCCATAATAATTACA
 GCAGCTACAATACACACAATAGACATTCCCACAGTGTTGCCATTACCTCCA

CGATACATTTGAGTTACTA
 AGCAATAGGTAATAACTAAGCTAGTAAGAGGCAATAGAAAAGATGAGAT
 AAATATCATCAATATAGAGAT
 TAGAGGAGGGCTATATAGAGCCAAGACGAACAAAATCAAACCGAGTAAC
 GTTCTAACATCATTATTTTGT
 AAGATTCCCAAATAATCATTTCCTCCATAATCGTTTTGCATCATACCTC
 CATCTTTAGGCATAAACG
 ATTGCTGCTGTTCCCTCTGTAAATAAATCTTTATCAAGCACTCCAGCACCCG
 CAGAGAAGTCGTCAAGCAT
 ATTGTAATATCTTAAATAACTCATTTATATATTAATAAAATGTCACTATTAA
 AGATGGAGTATAATCTTTA
 TGCCGAACATAAAAAAATGACTTGTGGTCAACCCCTAAGTCTTTTTAACGA
 AGACGGGGATTTCGTAGAA
 GTTGAACCGGGATCATCCTTTAAGTTTCTGATACCTAAGGGATTTTACGCC
 TCTCCTTCCGTAAAGACGA
 GTCTAGTATTCGAGACATTAACAACGACCGATAATAAAATCACTAGTATCA
 ATCCAACAAATGCGCCAAA
 GTTATATCCTCTTCAACGCAAAGTCGTATCTGAAGTAGTTTCTAATATGAG
 GAAAATGATCGAATCAAAA
 CGTCCTCTATACATTACTCTTCACTTGGCGTGTGGATTTGGTAAGACTATTA
 CCACGTGTTATCTTATGG
 CTACACACGGTAGAAAAACCGTCATTTGCGTACCCAATAAAATGTTAATAC
 ATCAATGGAAGACACAGGT
 AGAGGCAGTCGGATTGGAACATAAGATATCCATAGATGGAGTAAGTAGTC
 TATTAAAGGAACTAAAGACT
 CAAAGTCCGGATGTATTAATAGTAGTCAGTAGACATCTGACAAACGATGC
 CTTTTGTAAATATATCAATA
 AGCATTATGATTTGTTTCATCTTGGATGAATCACATACGTATAATCTGATGA
 ACAATACAGCAGTTACAAG
 ATTTTTAGCGTATTATCCTCCGATGATGTGTTATTTTTTAACTGCTACACCT
 AGACCAGCTAACCGAATT
 TATTGTAACAGTATTATTAATATTGCCAAGTTATCCGATCTAAAAAAACT
 ATCTATGCGGTAGATAGTT
 TTTTTGAGCCATATTCCACAGATAATATTAGACATATGATAAAACGATTAG

ATGGACCATCTAATAAATA
 TCATATATATACTGAGAAGTTATTATCTGTAGACGAGCCTAGAAATCAACT
 TATTCTTGATACCCTGGTA
 GAAGAATTCAAGTCAGGAACTATTAATCGAATTTTAGTTATTACTAAACTA
 CGTGAACATATGGTATTCT
 TCTACAAACGATTATTAGATCTTTTCGGACCAGAGGTTGTATTTATAGGAG
 ACGCCCAAAATAGACGTAC
 TCCAGATATGGTCAAATCAATCAAGGAACTAAATAGATTTATATTCGTATC
 CACCTTATTTTATTCCGGT
 ACTGGTTTAGATATTCCTAGTTTGGATTCGTTGTTTCATTTGCTCGGCAGTAA
 TCAACAATATGCAAATAG
 AGCAATTACTAGGGAGGGTATGTGAGAAACAGAACTATTAGATAGGACG
 GTATATGTATTTCTAGCAC
 ATCCATCAAAGAAATAAAGTACATGATAGGAAATTTTCATGCAACGAATTA
 TTAGTCTGTCTGTAGATAAA
 CTAGGATTTAAACAAAAAAGTTATCGGAAACATCAAGAATCCGATCCCAC
 TTCTGTATGTACAACATCCT
 CCAGAGAAGAACGTGTATTAAATAGAATATTTAACTCGCAAAATCGTTAA
 GAAGTTTAAGCGACGATCCG
 CATGCTGCGCAGGCCAGTGTATTACCCCTCATAGTATTAATATAATCCAAT
 GATACTTTTGTGATGTCGG
 AAATCTTAACCAATTTAGACTGACAGGCAGAACACGTCATGCAATCATCAT
 CGTCATCGATAACTGTAGT
 CTTGGGCTTCTTTTTGCGGCTCTTCATTCCGGAACGCACATTGGTGCTATCC
 ATTTAGGTAGTAAAAAAT
 AAGTCAGAATATGCCCTATAGCACGATCGTGCAAAACCTGGTATATCGTCT
 CTATCTTTATCACAATATA
 GTGTATCGACATCTTTATTATTATTGACTTCGTTTATCTTGGAACATGGAAT
 GGGAACATTTTGTATC
 AACGGCCACCTTTGCCTTAATTCCAGATGTTGTAAAATTATAACTAAACAG
 TCTATCATCGACACAAATG
 AAATTCTTGTTTAGACGTTTGTAGTTTACGTATGCGGCTCGTTCGCGTCTCA
 TTTTTTCAGATATTGCAG
 GTACTATAATATTA AAAATAAGAATGAAATAACATAGGATTAAAAATAAA

GTTATCATGACTTCTAGCGC
 TGATTTAACTAACTTAAAAGAATTACTTAGTCTGTACAAAAGTTTGAGATT
 TTCAGATTCTGCGGCTATA
 GAAAAGTATAATTCTTTGGTAGAATGGGGAACATCTACTTACTGGAAAAT
 AGGCGTGCAAAAGGTAGCTA
 ATGTCGAGACGTCAATATCTGATTATTATGATGAGGTAAAAAATAAACCGT
 TTAATATTGATCCGGGCTA
 TTACATTTTCTTACCGGTATATTTTGGGAGCGTCTTTATTTATTCGAAGGGT
 AAAAATATGGTAGAACTT
 GGATCTGGAACTCTTTTCAAATACCAGATGATATGCGAAGTGCGTGTAAC
 AAAGTATTAGACAGCGATA
 ACGGAATAGACTTTCTGAGATTTGTTTTGTAAACAATAGATGGATAATGG
 AAGATGCTATATCAAAATA
 TCAGTCTCCAGTTAATATATTTAACTAGCTAGTGAGTACGGATTAAACAT
 ACCCAAATATTTAGAAATT
 GAAATAGAGGAAGACACATTATTTGACGACGAGTTATACTCTATTATAGA
 ACGCTCTTTTGATGATAAAT
 TTCCAAAAATATCCATATCGTATATTAAGTTGGGAGAACTTAGACGGCAAG
 TTGTAGACTTTTTCAAATT
 CTCGTTTCATGTATATTGAGTCCATCAAGGTAGATCGTATAGGAGATAATAT
 TTTTATTCCTAGCGTTATA
 ACAAATCAGGAAAAAAGATATTAGTAAAAGATGTAGACCATTTAATACG
 ATCCAAGGTTAGAGAACATA
 CATTTGTAAAAGTAAAAAAGAAAAACACATTTTCCATTTTATACGACTATG
 ATGGAAACGGAACAGAAAC
 TAGAGGAGAAGTAATAAAACGAATTATAGACACTATAGGACGAGACTATT
 ATGTTAACGGAAAGTATTTC
 TCTAAGGTTGGTAGTGCAGGCTTAAAGCAATTGACTAATAAATTAGATATT
 AATGAGTGCGCAACTGTCTG
 ATGAGTTAGTTGATGAGATTAATAAATCCGGAACTGTAAAACGAAAAATA
 AAAAACCAATCAGCATTGA
 TTTAAGCAGAGAATGTTTGGGATATCCAGAAGCGGATTTTATAACGTTAGT
 TAATAACATGCGGTTCAA
 ATAGAAAATTGTAAGGTTGTAAATTTCAATATTGAAAATACTAATTGTTTA

AATAACCCGAGTATTGAAA
 CTATATATAGAACTTTAACCAGTTCGTCTCAATCTTTAATGTCGTCACCG
 ATGTCAAAAAAAGATTATT
 CGAGTGAAATAATATGCGCCTTTGATATAGGTGCAAAAAATCCTGCCAGA
 ACTGTTTTAGAAGTCAAGGA
 TAACTCCGTTAGGGTATTGGATATATCAAATTAGACTGGAGTTCTGATTG
 GGAAAGGCGCATAGCTAAA
 GATTTGTCACAATATGAATACACTACAGTTCTTCTAGAACGTCAGCCTAGA
 AGGTCGCCGTATGTTAAAT
 TTATCTATTTTATTAAAGGCTTTTTATATCATACATCGGCTGCCAAAGTTAT
 TTGCGTCTCGCCTGTCAT
 GTCTGGTAATTCATATAGAGATCGAAAAAAGAGATCGGTCGAAGCATTTC
 TTGATTGGATGGACACATTC
 GGATTGCGAGACTCCGTTCCGGATAGACGCAAATTAGACGATGTAGCGGA
 TAGTTTCAATTTGGCTATGA
 GATACGTATTAGATAAATGGAATACTAATTATACACCTTATAATAGGTGTA
 AATCTAGGAATTACATAAA
 AAAAATGTAATAACGTTAGTAACGCCATTATGGATAATCTATTTACCTTTC
 TACATGAAATAGAAGATAG
 ATATGCCAGAACTATTTTAACTTTCATCTAATAAGTTGCGATGAAATAGG
 AGATATATATGGTCTTATG
 AAAGAACGAATTCCTCAGAGGATATGTTTGATAATATAGTGTATAATAAA
 GATATACATCATGCCATTA
 AGAACTAGTGTATTGCGACATCCAATTACTAAACACATTATTAATCAGA
 ATACGTATCCGGTATTTAA
 CGATTCTTCACAAGTGAAATGTTGTCATTATTTTCGATATAAACTCAGATAA
 TAGCAATATTAGCTCTCGT
 ACAGTAGAGATATTTGAGAGGGGAAAAGTCATCTCTTGTATCATATATTA
 ACTACCAATAAGAAGAGAA
 AGGTCAATTACGGCGAAATAAAGAAAACCTGTTTCATGGAGGCACTAATGCA
 AATTACTTTTCCGGTAAAAA
 GTCTGATGAGTATCTGAGTACTACAGTTAGATCCAACATTAATCAACCTTG
 GATCAAAACCATTTCTAAG
 AGAATGAGAGTAGATATCATTAATCACTCTATAGTAACGCGTGGAAAAAG

CTCTATATTACAACTATAG
 AAATTATTTTTACTAATAGAACATGTGTGAAAATATTCAAGGATTCTACTA
 TGCACATTATTCTATCCAA
 GGACAAGGATGAAAAGGGGTGTATACACATGATTGACAAATTATTCTATG
 TCTATTATAATTTATTTCTG
 TTGTTCTGAAGATATCATCCAAAACGAGTACTTTAAAGAAGTAGCTAATGTT
 GTAAACCACGTACTIONTACGG
 CTACGGCATTAGATGAGAAATTATTCCTAATTAAGAAAATGGCTGAACAC
 GATGTTTATGGAGTTAGCAA
 TTTCAAAATAGGGATGTTTAACTGACATTTATTAAGTCGTTGGATCATAC
 CGTTTTCCCCTCTCTGTTA
 GATGAGGATAGCAAAATAAGTTTTTTAAGGGGAAAAAGCTCAATATTGT
 AGCATTACGATCTCTGGAGG
 ATTGTATAAATTACGTGACTAAATCCGAGAATATGATAGAAATGATGAAG
 GAAAGATCGACTATTTTAAA
 TAGCATAGATATAGAAACGGAATCGGTAGATCGTCTAAAAGAATTGCTTC
 TAAAATGAAAAAAAAAACTG
 ATTCAGAAATGGATCAACGACTCGGATATAAGTTTTTGGTGCCTGATCCTA
 AAGCCGGAGTTTTTTTATAG
 ACCGTTACATTTCCAATATGTATCGTATTCTAATTTTATATTGCATCGATTG
 CATGAAATCTTGACCGTC
 AAGCGGCCACTCTTATCGTTTAAAGAATAATACAGAACGAATTATGATAGA
 AATTAGCAATGTTAAAGTGA
 CTCCTCCAGATTACTCACCTATAATCGCGAGTATTAAAGGTAAGAGTTATG
 ACGCATTAGCCACGTTTAC
 TGTAATATCTTTAAAGAGGTAATGACCAAAGAGGGTATATCCATCACTA
 AAATAAGTAGTTATGAGGGA
 AAAGATTCTCATTTGATAAAAATTCCGCTACTAATAGGATACGGGAATAA
 AAATCCACTTGATACAGCCA
 AGTATCTTGTTTCTAATGTCATAGGTGGAGTCTTTATCAATAAACAATCTG
 TCGAAAAAGTAGGAATTAA
 TCTAGTAGAAAAGATTACAACATGGCCAAAATTTAGGGTTGTAAAGCCAA
 ACTCATTCACTTTCTCGTTT
 TCCTCCGTATCCCCTCCTAATGTATTACCGACAAGATATCGCCATTACAAG

ATATCTCTGGATATATCAC
 AATTGGAAGCGTTGAATATATCATCGACAAAGACATTTATAACGGTCAAT
 ATTGTTTTGCTGTCTCAATA
 TTTATCTAGAGTGAGTCTAGAATTCATTAGACGTAGCTTATCATACGATAT
 GCCTCCAGAAGTTGTCTAT
 CTAGTAAACGCGATAATAGATAGTGCTAAACGAATTACTGAATCTATTACT
 GACTTTAATATTGATACAT
 ACATTAATGACCTGGTGGGAAGCTGAACACATTAAACAAAAATCTCAGTTA
 ACGATCAACGAGTTCAAATA
 TGAAATGCTGCATAACTTTTTACCTCATATGAACTATACACCCGATCAACT
 AAAGGGATTTTATATGATA
 TCTTTACTAAGAAAGTTTCTCTACTGTATCTACCACACTTCTAGATATCCAG
 ATAGAGATTTCGATGGTTT
 GTCATCGTATACTAACATACGGCAAATATTTTGAGACGTTGGCACATGATG
 AATTAGAGAATTACATAGG
 CAACATCCGAAACGATATCATGAACAATCACAAGAACAGAGGCACTTACG
 CGGTAAACATTCATGTACTA
 ACAACTCCTGGACTTAATCATGCATTTTCTAGCTTATTGAGTGGAAAGTTC
 AAAAAGTCAGACGGTAGTT
 ATCGAACACATCCTCACTATTCATGGATGCAGAATATTTCTATTCCTAGGA
 GTGTTGGATTTTATCCGGA
 TCAAGTAAAGATTTCAAAGATGTTTTCTGTCAGAAAATACCATCCAAGTCA
 ATATCTTTACTTTTGTTCA
 TCAGACGTTCCGGAAAGAGGTCCTCAGGTAGGTTTAGTATCTCAATTGTCT
 GTCTTGAGTTCCATTACAA
 ATATACTAACGTCTGAGTATTTGGATTTGGAAAAGAAAATTTGTGAGTATA
 TCAGATCATATTATAAAGA
 TGATATAAGTTACTTTGAAACAGGATTTCCAATCACTATAGAAAATGCTCT
 AGTCGCATCTCTTAATCCA
 AATATGATATGTGATTTTGTAAGTACTTTAGACGTAGAAAACGGATGGGA
 TTCTTCGGTAACTTGGAGG
 TAGGTATTACTTTAGTTAGGGATCACATGAATGAAATTCGCATTAATATTG
 GAGCGGGAAGATTAGTCAG
 ACCATTCTTGTTGTGGATAACGGAGAGCTCATGATGGATGTGTGTCCGGA

GTTAGAAAGCAGATTAGAC
 GATATGACATTCTCTGACATTCAGAAAGAGTTTCCACATGTCATCGAAATG
 GTAGATATAGAACAATTTA
 CTTTTAGTAACGTATGTGAATCGGTTCAAAAATTTAGAATGATGTCAAAGG
 ATGAAAGAAAGCAATACGA
 TTTATGTGACTTTCCTGCCGAATTTAGAGATGGATATGTGGCATCTTCATTA
 GTGGGAATCAATCACAAT
 TCTGGACCCAGAGCTATTCTTGGATGTGCTCAAGCTAAACAAGCTATCTCT
 TGTCTGAGTTCGGATATAC
 GAAATAAAATAGACAATGGAATTCATTTGATGTATCCAGAGAGGCCAATC
 GTGATTAGTAAGGCTTTAGA
 AACTTCAAAGATTGCGGCTAATTGCTTCGGCCAACATGTTACTATAGCATT
 AATGTTCGTACAAAGGTATC
 AATCAAGAGGATGGAATTATCATCAAAAAACAATTTATTCAGAGAGGCCGG
 TCTCGATATAGTTACCGCAA
 AGAAACATCAAGTAGAAATTCCGTTGGAAAACTTTAATAACAAAGAAAGA
 GATAGGTCTAATGCATATTC
 GAAATTAGAAAGTAATGGATTAGTTAGACTGAATGCTTTCTTGAATCCGG
 AGACGCTATGGCACGAAAT
 ATCTCATCAAGAACTCTTGAAGATGATTTTGCTAGAGATAATCAGATTAGC
 TTCGATGTTTCCGAGAAAT
 ATACCGATATGTACAAATCTCGCGTTGAACGAGTACAAGTAGAACTTACTG
 ACAAAGTTAAGGTACGAGT
 ATTAACCATGAAAGAAAGAAGACCCATTCTAGGAGACAAATTTACCACTA
 GAACGAGTCAAAGGGAACA
 GTCGCGTATGTCGCGGATGAAACGGAACCTCCATACGATGAAAATGGTAT
 CACACCAGATGTCATTATTA
 ATTCTACATCCATCTTCTCTAGAAAACTATATCTATGTTGATAGAGGTTAT
 TTTAACAGCCGCATATTC
 TGCTAAGCCGTACAACAATAAGGGAGAAAACCGACCTGTCTGTTTTCTAG
 TAGTAACGAAACATCCATC
 GATACATATATGCAATTCGCTAAACAATGTTATGAGCATTCAAATCCGAAA
 TTGTCTGATGAAGAATTAT
 CGGATAAAATCTTTTGTGAAAAGATTCTCTATGATCCTGAAACGGATAAGC

CTTATGCATCCAAAGTATT
 TTTTGGACCAATTTATTACTTGCGTCTGAGGCATTTAACTCAGGACAAGGC
 AACCGTTAGATGTAGAGGT
 AAAAAGACGAAGCTCATTAGACAAGCGAATGAGGGACGAAAACGTGGAG
 GAGGTATTAAGTTTGGAGAAA
 TGGAGAGAGACTGTTTAATAGCGCATGGCGCAGCCAATACTATTACAGAA
 GTTTTGAAAGATTCGGAAGA
 AGATTATCAAGATGTGTATGTTTGTGAAAATTGTGGAGACATAGCAGCAC
 AAATCAAGGGTATTAATACA
 TGTCTTAGATGTTCAAACTTAATCTCTCTCCTCTCTTAACAAAAATTGATA
 CCACGCACGTATCTAAAG
 TATTTCTTACTCAAATGAACGCCAGAGGCGTAAAAGTCAAATTAGATTTTCG
 AACGAAGGCCTCCTTCGTT
 TTATAAACCATTAGATAAAGTTGATCTCAAGCCGTCTTTTCTGGTGTAATA
 TTCTAGTTTGGTAGTAGAT
 ACATATCAATATCATCAAATTCGAGATCCGAATTATAAAATGGGCGTGGAT
 TGTTAACTATAGAATCGGA
 CGTCTGATATTCGAAAATCTGTGGAGTTTCAGGTTTTGGTGGAGGTGTAAC
 TGCTACTTGGGATACTGAA
 GTCTGATATTCAGAAAGCTGGGGGATGTTCTGGTTCGACATCCACCGATGG
 TGTCACATCACTAATCGGT
 TCGGTAACGTCTGTGGATGGAGGTGCTACTTCTACAGAACCTGTAGCCTCA
 GTTGTCAACGGAGATACAT
 TTTTAATGCGAGGAAATGTATAATTTGGTAATGGTTTCTCATGTGGATCTG
 AAGAAGAGGTAAGATATCT
 ACTAGAAAGATACCGATCACGTTCTAGTTCTCTTTTGTAGAACTTAACTTTT
 TCTTTCTCAGCATCTAGT
 TGATATTCCAACCTCTTCACGTTACTACGTTTCAGATTTCAATTCACGTTTCG
 ATGGGTTACCTCCGCAGT
 TTTTACGAGCGATTTACGTTTCAGCCTTCATGCGTCTCTGTGATCCGTTTAC
 GTTAAACCATAAATACAT
 GGGTGATCCTATAAACATGAATTTATTTCTAATTCTCAGAGCTATAGTTAA
 TTGACCGTGTAATATTTGC
 TTACATGCATACTTGATACGCTCATTAATAAGATTTTTATCATTGCTCGTTA

TCTCAGAATCGTATATAT
 AAGGAGTACCATCGTGATTCTTACCAGATATTATACAAAATACTATATATA
 AAATATATTGACCAACGTT
 AGTAATCATATAAATGTTTAAACGTTTTAAATTTTGTATTCAATGATCCATTA
 TCATACGCTAGCATGGTC
 TTATGATATTCATTCTTTAAAATATAATATTGTGTTAGCCATTGCATTGGAG
 CTCCTAATGGAGATTTTC
 TATTCTCGTCCATTTTAGGATATGCTTTCATAAAGTCCCTAATAACTTCGTG
 AATAATGTTTCTATGTTT
 TCTACTGATGCATGTATTTGCTTCGATTTTTTTATCCCATGTTTCATCTATCA
 TAGATTTAAACGCAGTA
 ATGCTCGCAACATTAACATCTTGAACCGTTGGTACAATTCCGTTCCATAAA
 TTTATAATGTTGCGCCATTT
 ATATAACTCATTTTTTTGAATATACTTTTAATTAACAAAAGAGTTAAGTTACT
 CATATGGACGCCGTCCAG
 TCTGAACATCAATCTTTTTAGCCAGAGATATCATAGCCGCTCTTAGAGTTT
 CAGCGTGATTTTCCAACCT
 AAATAGAACTTCATCGTTGCGTTTACAACACTTTTCTATTTGTTCAAACCTT
 GTTGTTACATTAGTAATC
 TTTTTTTCCAAATTAGTTAGCCGTTGTTTGAGAGTTTCCTCATTGTCGTCTTC
 ATCGGCTTTAACAATTG
 CTTGCGTTTTAGCCTCTGGCTTTTTATCAGCCTTTGTAGAAAAAAATTCAGT
 TGCTGGAATTGCAAGATC
 GTCATCTCCGGGGAAAAGAGTTCCGTCCATTTAAAGTACAGATTTTAGAAA
 CTGACACTCTGCGTTATTT
 ATATTTGGTACAACACATGGATTATAAATATTGATGTTAATAACATCAGAA
 AATGTAAAGTCTATACATT
 GTTGCATCGTGTTAAATTTTCTAATGGATCTAGTATTATTGGGTCCAACCTC
 TGCCTGAAATCCAAATAT
 GGAAGCGGATACAAAACCGTTTCCTGGATAAACCACACATCTCCACTTTTG
 CTTTACATCAGAAATTGTG
 TCGTTGACATCTTGAACCTCTCCTATCTAATGCCGGTGTTCCACCTATAGATT
 TTGAATATTCGAATGCTG
 CATGAGTAGCATTAAATTCCTTAATATTGCCATAATTTTCATATATTGAGTA

ACCCTGGATAAAAAGTAA
 ACACACCGCAGCCGTCGCTACCACAATAAAAAAAATTGATAGAGAGTTCA
 TTTATAATCTATTAGAAGCT
 GACAAAATTTTTTTACACGCATCAGACAATGCTTTAATAAATAGTTCAACA
 TCTACTTTTGTTCATATCGA
 ACCGATGGTATGATTCTAACCTAGATTACATCCGAAAAAGTTGACTATGT
 TCATAGTCATTAAGTCATT
 AACAAACAACATTCCAGACTCTGGATTATAAGACGATACTGTTTCGTCACA
 ATCACCTACCTTAATCATG
 TGATTATGAATATTGGCTATTAGAGCACCTTCTAAGAAATCTATAATATCT
 TTGAAACACGATTTAAAAT
 CAAACCACGAATATACTTCTACGAAGAAAGTTAGTTTACCCATAGGAGAG
 ATA ACTATAAATGGAGATCT
 AAATACAAAATCCGGATCTATGATAGTTTTAACATTATTATATTCTCTATTA
 AATACCTCCACATCTAAA
 AATGTTAATTTTGAAACTATGTCTTCGTTTATTACCGTACCTGAACTAAACG
 CTATAAGCTCTATTGTTT
 GAGAACTCTTTAAACGATATTCTTGAAATACATGTAACAAAGTTTCCTTTA
 ACTCGGTCGGTTTATCTAC
 CATAGTTACAGAATTTGTATCCTTATCTATAATATAATAATCAAAATCGTA
 TAAAGTTATATAATTATCG
 CGTTCAGATTGGGATCTTTTCAAATAGACTAAAAACCCCATTTCTCTAGTA
 AGTATCTTATGTATATGTT
 TGTA AAATATCTTCATGGTGGGAATATGCTCTACCGCAGTTAGCCATTCT
 CATTGACAGCGGTAGATGT
 ATTAGACAAAATCTATTCCAATGTTTAACAAGGGCCATTTTACGAGATTATT
 AAATCCTTGTTTGATAAAT
 GTAGCCAATGAGGGTTCGAGTTCAACGACGATTGAATTCTCTTCCCGCGGA
 TGCTGCATGATGAACGACG
 GGATGTTGTTTCGATTGATTTGGAATTCTTTTTCGACTTTTTGTTTATATTAA
 ATATTTTAAAATTTATAG
 CTGATAGCAATTCATGTACCACGGATAATGTAGACGCGTATTGCGCATCGA
 TATCTTTATTATTAGATAA
 ATTTATCAATAAATGTGAGAAGTTTGCCTCGTTAAGGTCTTCCATTTAAAT

ATTATATAAACATTTGTGT
 TTGTATCTTATTCGTCTTTTATGGAATAGTTTTTTACTAGTAAAGCTGCAAT
 TACACACTTTGTCCGTAA
 AACATAAATATAAACACCAGCTTTTATCAATCGTTCCAAAAAGTCGACGGC
 GGACATTTTAAACATGGCA
 TCTATTTTAAATACACTTAGGTTTTTGGAAAAACATCATTTTATAATTGTA
 ACGATTCAATAACTAAAG
 AAAAGATTAAGATTAAACATAAGGGAATGTCATTTGTATTTTATAAGCCAA
 AGCATTCTACCGTTGTAA
 ATACTTGTCTGGAGGAGGTATATATCATGATGATTTGGTTGTATTGGGGAA
 GGTAACAATTAATGATCTA
 AAGATGATGCTATTTTACATGGATTTATCATATCATGGAGTGACAAGTAGT
 GGAGTAATTTACAAATTGG
 GATCGTCTATCGATAGACTTTCTCTAAATAGGACTATTGTTACAAAAGTTA
 ATAATTATGATGATACATT
 TTTTGACGACGATGATTGATCGCTATTGCACAATTTTGTTTTTTTACTTTCT
 AATATAGCGTTTAGATTC
 TTTTTCATGTGCGAATATTGATTTACTAAAATATCGATGTTTAACTTTTGTT
 CTATGACGTCCTTATCGG
 CGGTATCGGTACATATACGTAATTCACCTTCACAAAATACGGAGTCTTCGA
 TAATAATAGCCAATCGATT
 ATTGGATCTAGCTGTCTGTATCATATTCAACATGTTTAATATATCCTTTCGT
 TTCCCCTTTACAGGCATC
 GATCGTAGCATATTTTCCGCGTCTGAGATGGAAATGTTAAACTACAAAAA
 TGCGTAATGTTAGCCCGTC
 CTAATATTGGTACGTGTCTATAAGTTTGGCATAGTAGAATAATAGACGTGT
 TTAAATGCCTTCCAAAGTT
 TAAGAATTCTATTAGAGTATTGCATTTTGATAGTTTATCGCCTACATCATCA
 AAAATAAGTAAAAAGTGT
 GCTGATTTTTTATGATTTTGTGCGACAGCAATACATTTTCTATGTTACTTT
 TAGTTCGTATCAGATTAT
 ATTCTAGAGATTCCTGACTACTAACGAAATTAATATGATTTGGCCAAATGT
 ATCCATCATAATCTGGGTT
 ATAAACGGGTGTAAACAAGAATATATGTTTATATTTTTTAACTAGTGTAGA

AAACAGAGATAGTAAATAG
 ATAGTTTTTCCAGATCCAGATCCTCCCGTTAAAACCATTCTAAACGGCATT
 TTTAATAAATTTTCTCTTG
 AAAATTGTTTTTCTTGGAACAATTCATAATTATATTTACAGTTACTAAATT
 AATTTGATAATAAATCAA
 AATATGGAAAATAAGGTCGTTAGTAGGGAGGAGAACAAAGAAGGCATA
 TCGTGATATAAATAACATTTA
 TTATCATGATGACACCAGAAAACGACGAAGAGCAGACATCTGTGTTCTCC
 GCTACTGTTTACGGAGACAA
 AATTCAAGGAAAGAATAAACGCAAACGCGTGATTGGTCTATGTATTAGAA
 TATCTATGGTTATTTCACTA
 CTATCTATGATTACCATGTCCGCGTTTCTCATAGTGCGCCTAAATCAATGC
 ATGTCTGCTAACGAGGCTG
 CTATTACTGACGCCGCTGTTGCCGTTGCTGCTGCATCATCTACTCATAGAA
 AGGTTGCGTCTAGCACTAC
 GCAATATGATCACAAAGAAAGCTGTAATGGTTTATATTACCAGGGTTCTTG
 TTATATATTACATTCAGAC
 TACCAGTTATTCTCGGATGCTAAAGCAAATTGCACTGCGGAATCATCAACA
 CTACCCAATAAATCCGATG
 TCTTGATTACCTGGCTCATTGATTATGTTGAGGATACATGGGGATCTGATG
 GTAATCCAATTACAAAAAC
 TACATCCGATTATCAAGATTCTGATGTATCACAAAGAAGTTAGAAAGTATTT
 TTGTGTTAAAACAATGAAC
 TAATATTTATTTTTGTACATTAATAAATGAAATCGCTTAATAGACAACTG
 TAAGTATGTTTAAGAAGTT
 GTCGGTGCCGGCCGCTATAATGATGATACTCTCAACCATTATTAGTGGCAT
 AGGAACATTTCTGCATTAC
 AAAGAAGAAGTATGCCTAGTGCTTGCGCCAATGGATGGATACAATACGA
 TAAACATTGTTATCTAGATA
 CCAACATTAATAATGTCCACAGATAATGCGGTTTATCAGTGTCGTAAATTAC
 GAGCTAGATTGCCTAGACC
 TGATACTAGACATCTGAGAGTATTGTTTAGTATTTTTTATAAAGATTATTGG
 GTAAGTTTAAAAAAGACC
 AATAATAAATGGTTAGATATTAATAATGATAAAGATATAGATATTAGTAA

ATTAACAAATTTTAAACAAC
 TAAACAGTACGACGGATGCTGAAGCGTGTTATATATACAAGTCTGGAAAA
 CTGGTTAAAACAGTATGTAA
 AAGTACTCAATCTGTACTATGTGTTAAAAAATTCTACAAGTGACAACAAAA
 AATGAATTAATAATAAGTC
 GTTAACGTACGCCGCCATGGACGCCGCGTTTGTTATTACTCCAATGGGTGT
 GTTGACTATAACAGATACA
 TTGTATGATGATCTCGATATTTCAATCATGGACTTTATAGGACCATACATT
 ATAGGTAACATAAAAACTG
 TCCAAATAGATGTACGGGATATAAAATATTCCGACATGCAAAAATGCTAC
 TTTAGCTATAAGGGTAAAAT
 AGTTCCTCAGGATTCTAATGATTTGGCTAGATTCAACATTTATAGCATTTGT
 GCCGCATACAGATCAAAA
 AATACCATCATCATAGCATGCGACTATGATATCATGTTAGATATAGAAGAT
 AAACATCAGCCATTTTATC
 TATTCCCATCTATTGATGTTTTTAACGCTACAATCATAGAAGCGTATAACCT
 GTATACAGCTGGAGATTA
 TCATCTAATCATCAATCCTTCAGATAATCTGAAAATGAAATTGTCGTTTAA
 TTCTTCATTCTGCATATCA
 GACGGCAATGGATGGATTATAATTGATGGGAAATGCAATAGTAATTTTTTA
 TCATAAAAGTTGTAAAGTA
 AATAATAAAACAATAAATATTGAACTAGTAGTACGTATATTGAGCAATCA
 GAAATGATGCTGGTACCTCT
 TATCACGGTGACAGTAGTTGCGGGAACAATATTAGTATGTTATATATTATA
 TATTTGTAGGAAAAAGATA
 CGTACTGTCTATAATGACAATAAAATTATCATGACAAAATTAAAAAAGAT
 AAAGAGTTCTAATTCCAGCA
 AATCTAGTAAATCAACTGATAGCGAATCAGACTGGGAGGATCACTGTAGT
 GCTATGGAACAAAACAATGA
 CGTAGATAATATTTCTAGGAATGAGATATTGGACGATGATAGCTTCGCTGG
 TAGTTTAATATGGGATAAC
 GAATCCAATGTTATGGCGCCTAGCACAGAACACATTTACGATAGTGTTGCT
 GGAAGCACGCTGCTAATAA
 ATAATGATCGTAATGAACAGACTATTTATCAGAACACTACAGTAGTAATTA

ATGAAACGGAGACTGTTGA
 AGTACTTAATGAAGATACCAAACAGAATCCTAACTATTCATCCAATCCTTT
 CGTAAATTATAATAAAACC
 AGTATTTGTAGCAAGTCAAATCCGTTTATTACAGAACTTAACAATAAATTT
 AGTGAGAATAATCCGTTTA
 GACGAGCACATAGCGATGATTATCTTAATAAGCAAGAACAAGATCATGAA
 CACGATGATATAGAATCATC
 GGTCGTATCATTGGTGTGATTAGTTTCCTTTTTATAAAATTGAAGTAATATT
 TAGTATTATTGCTGCCGT
 CACGTTGTACAAATGGAGATATTCCTGTATTCGGCATTCTCTAAAATTAGC
 AATTTTATTGCTAATAATG
 ACTGTAGATATTATATAGATACAGAACATCAAAAAATTATATCTGATGAG
 ATCAATAGACAGATGGATGA
 AACGGTACTTCTTACCAACATCTTAAGCGTAGAAGTTGTAAATGACAATGA
 GATGTACCATCTTATTCCC
 CATAGACTATCGACTATTATACTCTGTATTAGTTCTGTCTGGAGGATGTGTT
 ATCTCTATAGATAATGACG
 TCAATGGCAAAAATATTCTAACCTTTCCCATTGATCATGCTGTAATCATAT
 CCCCCTGAGTAAATGTGT
 CGTAGTTAGCAAGGGTCCTACAACCATATTGGTTGTTAAAGCGGATATACC
 TAGCAAACGATTGGTAACA
 TCGTTTACAAACGACATACTGTATGTAAACAATCTATCACTGATTAATTAT
 TTGCCGTTGTCTGTATTCA
 TTATTAGACGAGTTACCGACTATTTGGATAGACACATATGCGATCAGATAT
 TTGCGAATAATAAGTGGTA
 TTCCATTATAACCATCGACAATAAGCAGTTTCCTATTCCATCAAACCTGTAT
 AGGTATGTCCTCTGCCAAG
 TACATAAATTCTAGCATCGAGCAAGATACTTTAATACATGTTTGTAACCTC
 GAGCATCCATTGACTTAG
 TATACAAAAAATGCAGTCGTACAATTCTGTACCTATCAAGGAACAAATA
 TTGTACGGTAGAATTGATAA
 TATAAATATGAGCATTAGTATTTCTGTGTATTAATAGATTTCTAGTATGGG
 GATCATTAATCATCTCTAA
 TCTCTAAATACCTCATAAAACGAAAAAAAAAGCTATTATCAAATACTGTACG

GAATGGATTTCATTCTCTTC
 TCTTTTTATGAAACTCTGTTGTATATCTACTGATAAACTGGAAGCAAAAA
 ATCTGATAGAAAGAATAAG
 AATAAGATCAAGATCAAGGATTATATGGAACACGATTATTATAAAATAAC
 AATAGTTCCTGGTTCCTCTT
 CCACGTCTACTAGCTCGTGGTATTATACTCATGCCTAGTAATAGTCTCTTTG
 CGTTGACGGAAAGCAGAC
 TAGAAATAACAGGCTAAAATGTTTCAGACACCATAATAGTTCCTCAACCCAG
 ATAATAACAGAGTACCATCA
 ACACATTCCTTTAACTCAATCCCAAACCCAAAACCGTTAAAATGTATCCG
 GCCAATTGATAGTAGATAA
 TGAGGTGTACAGCGCATGATAATTTACACAGTAACCAAATGAAAATACT
 TTAGTAATTATAAGAAATAT
 AGATGGTAACGTCATCATCAACAATCCAATAATATGCCGGAGAGTAAACA
 TTGACGGATAAAACAAAAAT
 GCTCCGCATAACTCTATCATGGCAATAACACAACCAAATACTTGTAAGATT
 CCTAAATTAGTAGAAAATA
 CAACGGATATCGATGTATAAGTGATCTCGAGAAATAATAAGAATAAAGTA
 ATGCCCGTAAAGATAAACAT
 CAACATTGTTTGGTAATCATTAAACCAATTAGTATGAAGTTGAACTAATTT
 CACAGTAGATTTTATTCCA
 GTGTTATCCTCGCATGTATAAGTACCTGGTAAGATATCTTTATATTCTATAA
 TCAATGAGACATCACTAT
 CCGATAACGAATGAAGTCTAGCACTAGTATGCCATTTACTTAATATTGTCTG
 TCTTGGAAGTTTTATTATA
 AGTTAAAATATCATGGTTATCCAATTTCCATCTAATACTTTGTCTGGATTA
 TCTATAGTACACGGAATA
 ATGATGGTATCATTACATGCTGTATACTCTATGGTCTTTGTAGTTGTTATAA
 CAACCAACGTATAGAGGT
 ATATCAACGATATTCTAACTCTTGACATTTTTTTATTTATTTAAAATGATACC
 TTTGTTATTTATTTTATT
 CTATTTTGCTAACGGTATTGAATGGCATAAGTTTGAAACGAGTGAAGAAAT
 AATTTCTACTTACTTATTA
 GACGACGTATTATACACGGGTGTTAATGGGGCGGTATACACATTTTCAAAT

AATAAACTAAACAAAACACTG
 GTTTAACTAATAATAATTATATCACAACATCTATAAAAGTAGAGGATGCGG
 ATAAGGATACATTAGTATG
 CGGAACCAATAACGGAAATCCCAAATGTTGGAAAATAGACGGTTCAGACG
 ACCCAAAACATAGAGGTAGA
 GGATACGCTCCTTATCAAAATAGCAAAGTAACGATAATCAGTTACAACGA
 ATGTGTACTATCTGACATAA
 ACATATCAAAAGAAGGAATTAAACGATGGAGAAGATTTGACGGACCATGT
 GGTTATGATTTATACACGGC
 GGATAACGTAATTCCAAAAGATGGTTTACGAGGAGCATTTCGTCGATAAAG
 ATGGTACTTATGACAAAGTT
 TACATTCTTTTCACTGATACTATCGGCTCAAAGAGAATTGTCAAATTCCG
 TATATAGCACAAATGTGCC
 TAAACGACGAAGGTGGTCCATCATCATTGTCTAGTCATAGATGGTCGACGT
 TTCTCAAAGTCGAATTAGA
 ATGTGATATCGACGGAAGAAGTTATAGACAAATTATTCATTCTAGAACTAT
 AAAAACAGATAATGATACG
 ATACTATATGTATTCTTCGATAGTCCTTATTCCAAGTCCGCATTATGTACCT
 ATTCTATGAATACCATTA
 AACAAATCTTTTTCTACGTCAAATTTGGAAGGATATACAAAGCAATTGCCGT
 CTCCAGCTCCTGGTATATG
 TTTACCAGCTGGAAAAGTTGTTTCACATACCACGTTTGAAGTCATAGAAAA
 ATATAATGTACTAGATGAT
 ATTATAAAGCCTTTATCTAACCAACCTATCTTCGAAGGACCGTCTGGTGTT
 AAATGGTTCGATATAAAGG
 AGAAGGAAAATGAACATCGGGAATATAGAATATACTTCATAAAAGAAAAT
 TCTATATATTCGTTTCGATAC
 AAAATCTAAACAAACTCGTAGCTCGCAAGTCGATGCGCGACTATTTTCAGT
 AATGGTAACTTCGAAACCG
 TTATTTATAGCAGATATAGGGATAGGAGTAGGAATGCCACAAATGAAAAA
 AATACTTAAAATGTAATCTT
 AATCGAGTACACCACACGACAATGAACAAACCTAAGACAGATTATGCTGG
 TTATGCTTGCTGCGTAATAT
 GCGGTCTAATTGTCGGAATTATTTTTACAGCGACACTATTAAGTTGTAG

AACGTAAATTAGTTCATAC
 ACCATCAATAGATAAAACGATAAAAGATGCATATATTAGAGAAGATTGTC
 CTA CTGACTGGATAAGCTAT
 AATAATAAATGTATCCATTTATCTACTGATCGAAAAACCTGGGAGGAAGG
 ACGTAATACATGCAAAGCTC
 TAAATCCAAATTCGGATCTAATTAAGATAGAGACTCCAAACGAGTTAAGTT
 TTTTAAGAAGCCTTAGACG
 AGGCTATTGGGTAGGAGAATCCGAAATATTAAACCAGACAACCCCATATA
 ATTTTATAGCTAAAAATGCC
 ACGAAGAATGGAAATATATTTGTAGCACAAACGAATACTCCCAAACCTGCAT
 TCGTGTTACACTATATAACA
 ATTACACTACATTTTTATCATACCACTACTTCGGTTAGATGTTTTAGAAAAA
 AATAAATATCGCCGTACC
 GTTCTTGTTTTTATAAAAATAACAATTAACAATTATCAAATTTTTCTTTAA
 TATTTTACGTGGTTGACC
 ATTCTTGGTGGTAAAATAATCTCTTAGTGTTGGAATGGAATGCTGTTTAAT
 GTTTCGCACTCATCGTAT
 ATTTTGACGTATGCAGTCACATCGTTTACGCAATAGTCAGACTGTAGTTCT
 ATCATGCTTCCTACATCAG
 AAGGAGGAACAGTTTTAAAGTCTCTTGGTTTTAATCTATTGCCATTAGTTTT
 CATGAAATCCTTTGTTTT
 ATCCACTTCACATTTTAAATAAATGTCCACTATACATTCTTCTGTTAATTTT
 ACTAGATCGTCATGGGTC
 ATAGAATTTATAGGTTCCGTAGTCCATGGATCCAAACTAGCAAACCTTCGCG
 TATACGGTATCGCGATTAG
 TGTATACACCAACAGTATGAAAATTAAGAAAACAGTTTAATAGATCAACA
 GAAATATTTAATCCTCCGTT
 TGATACAGATGCGCCATATTTATGGATTTTCGGATTCACACGTTGTTTGTCTG
 AGGGGTTCGTCTAGCGTT
 GCTTCTACGTAAACTTCGATTCCCATATATTCTTTATTGTCAGAATCGCATA
 CCGATTTATCATCATACA
 CTGTTTGAAAACATAAATGGTATACACATCAAAATAATAAATAAATACGAG
 TACATTCTGCAATATTGTTA
 TCGTAATTGGAAAAATAGTGTTTCGAGTGAGTTGGATTATGTGAGTATTGGA

TTGTATATTTTATTTTATA
 TTTTATATTTTATATTTTGTAATAAGAATAAAAATGCTAATGTCAAGTTTATT
 CCAATAGATGTCTTATTA
 AAAAACATATATAATAAATAACAATGGCTGAATGGCATAAAATTATCGAG
 GATATCTCAAAAAATAATAA
 GTTCGAGGATGCCGCCATCGTTGATTACAAGACTACAAAGAATGTTCTAGC
 TGCTATTCCTAACAGAACA
 TTTGCCAAGATTAATCCGGGTGAAATTATTCCTCTCATCTACTAATCGTAAT
 ATTCTAAAACCTCTTATTG
 GTCAGAAATATTGTATTGTATATACTAACTCTCTAATGGATGAGAACACGT
 ATGCTATGGAGTTGCTTAC
 TGGGTACGCCCTGTATCTCCGATCGTTATAGCGAGAACTCATACCGCACT
 TATATTTTTGATGGGTAAG
 CCAACAACATCCAGACGTGACGTGTATAGAACGTGTAGAGATCACGCTAC
 CCGTGTACGTGCAACTGGTA
 ATTAAAATAAAAAGTAATATTCATATGTAGTGTCAATTTTAAATGATGATG
 ATGAAATGGATAATATCCA
 TATTGACGATGTCAATAATGCCGGTATTGGCATAACAGCTCATCGATTTTTTA
 GATTTTCATTCAGAGGATGT
 GGAATTATGTTATGGGCATTTGTATTTTGATAGGATCTATAATGTAGTAAA
 TATAAAATATAATCCGCAT
 ATTCCATATAGATATAATTTTATTAATCGCACGTTAACCGTAGATGAACTA
 GACGATAATGTCTTTTTTA
 CACATGGTTATTTTTTTAAAACACAAATATGGTTCACTTAATCCTAGTTTGAT
 TGTCTCATTATCAGGAAA
 CTTAAAATATAATGATATACAATGCTCAGTAAATGTATCGTGTCTCATTA
 AAATTTGGCAACGAGTACA
 TCTACTATATTAACATCTAAACATAAGACTTATTCTCTACATCGGTCCACGT
 GTATTACTATAATAGGAT
 ACGATTCTATTATATGGTATAAAGATATAAATGACAAGTATAATGACATCT
 ATGATTTTACTGCAATATG
 TATGCTAATAGCGTCTACATTGATAGTGACCATATACGTGTTTAAAAAAAT
 AAAAATGAACTCTTAATTA
 TGCTATGCTATTAGAAATGGATAAAATCAAAATTACGGTTGATTCAAAAAT

TGGTAATGTTGTTACCATA
 TCGTATAACTTGGAAAAGATAACTATTGATGTTACACCAAAAAAGAAAAG
 GATGTATTATTAGCGCAATC
 AGTTGCTGTCTGAAGAGGCCAAAAGATGTCAAGGTAGAAGAAAAAATATTA
 TCGATATTGAAGATGACGAT
 GATATGGATGTAGAAAGCGCGTAATACTATCTATAAACATAAGTATATAA
 TAAATACTTTTTATTACGG
 TACTCTTGTAGTGGTGATACCCTACTCGATTATTTTTTTAAAAAAAATA
 CTTATTCTGATTCTTCTAA
 CCATTTCCGTGTTTCGTTTGAATGCCACATCGACGTCAAAGATAGGGGAGTA
 GTTGAAATCTAGTTCTGCA
 TTGTTGGTACGCACCTCAAATGTAGTGTGGATATCTTCAACGTATAGTTG
 TTGAGTAGTGATGGTTTTTC
 TAAATAGAATTCTCTTCATATCATTCTTGCACGCGTACATTTTTAGCATCCA
 TCTTGGAATCCTAGATCC
 TTGTTCTATTCCCAATGGTTTCATCAATAGAAGATTAAACATATCGTACGA
 ACACGATGGAGAGTAATCG
 TAGCAAAAGTAAGCATTTTCCTTTAATCTTAGATCCCGGATACTGGATATAT
 TTTGCAGCCAACACGTGCA
 TCCATGCAGCATTTCTACATATACCCGGCTATGTACCGCGTTATCATCGA
 CTGTACGATACATAATGTT
 ACCGTGTTGCTTACATTGCTCGTAAAAGACTTTCGTCAATTTGTCTCCTTCT
 CCGTAAATTCCAGTGGGT
 CTTAGGCAACAAGTATACAATTTTGCTCCATTCATGATTACGGAATTATTG
 GCTTTCATAACCAGTTGCT
 CGGCCATACGTTTACTTTTTGCGTATACATGTCCTGGTGATATATCATAAA
 GGGTATGCTCATGGCCGAT
 GAATGGATCACCGTGTTTATTGGGTCCTATTGCTTCCATGCTACTAGTATA
 GATCAAATACTTGATTCTT
 AGGTCCACACAAGCTGCCAATATAGTCTGTGTTCCATAATAGTTTACTTTC
 ATGATTTTCATTATCGGTGT
 ATTTTCCAAATACATCCACTAGAGCAGCCGTATGAATAATCAGATTTACCC
 CATCTAGCGCTTCTCTCAC
 CTTATCAAAGTCGTTTATATCACATTGTATATAGTTTATAACCTTAACTTTC

GAGGTTATTGGTTGTGGA
 TCTTCTACAATATCTATGACTCTGATTTCTTGAACATCATCTGCACTAATTA
 ACAGTTTTACTATATACC
 TGCCTAGAAATCCGGCACCAACAGTAACCGCGTACACGGCCATTGCTGCC
 ACTCATAATATCAGACTACT
 TATTCTATTTTACTAAATAATGGCTGTTTGTATAATAGACCACGATAATATC
 AGAGGAGTTATTTACTTT
 GAACCAGTCCATGGAAAAGATAAAGTTTTAGGATCAGTTATTGGATTAAA
 ATCCGGAACGTATAGTTTGA
 TAATTCATCGTTACGGAGATATTAGTCAAGGATGTGATTCCATAGGCAGTC
 CAGAAATATTTATCGGTAA
 CATCTTTGTAAACAGATATGGTGTAGCATATGTTTATTTAGATACAGATGT
 AAATATATTTACAATTATT
 GGAAAGGCGTTATCTATTTCAAAAAATGATCAGAGATTAGCGTGTGAAGT
 TATTGGTATTTCTTACATAA
 ATGAAAAGATAATACATTTTCTTACAATTAACGAGAATGGCGTTTGATATA
 TCAGTTAATGCGTCTAAAA
 CAATAAATGCATTAGTTTACTTTTCTACTCAGCAAAATAAATTAGTCATAC
 GTAATGAAGTTAATGATAC
 ACACTACACTGTCGAATTTGATAGGGACAAAGTAGTTGACACGTTTATTTT
 ATATAATAGACATAATGAC
 ACCATAGAGATAAGAGGGGTGCTTCCAGAGGAACTAATATTGGTTGCGC
 GGTTAATACGCCGGTTAGTA
 TGACTTACTTGTATAATAAGTATAGTTTTAACTGATTTTAGCAGAATATA
 TAAGACACAGAAATACTAT
 ATCCGGCAATATTTATTCGGCATTGATGACACTAGATGATTTGGCTATTAA
 ACAGTATGGAGACATTGAT
 CTATTATTTAATGAGAACTTAAAGTAGACTCCGATTCGGGACTATTTGAC
 TTTGTCAACTTTGTAAAGG
 ATATGATATGTTGTGATTCTAGAATAGTAGTAGCTCTATCTAGTCTAGTAT
 CTAAACATTGGGAATTGAC
 AAATAAAAAGTATAGGTGTATGGCATTAGCGAACATATATCTGATAGTATT
 CCAATATCTGAGCTATCTA
 GACTACGATACAATCTATGTAAGTATCTACGCGGGCACACTGAGAGCATA

GAGGATGAATTTGATTATTT
 TGAAGACGATGATTCGTCTACATGTTCTGCCGTAACCGACAGGGAAACGG
 ATGTATAATTTTTTTTATAG
 CGTGAAGGATATGATAAAAAATATAATTGTTGTATTTATCCCATTCCAATC
 ACCTTATATGATTCTGTAA
 AAAAATTATACTGTAACACAATAAAGGAGTCTTATAGATGTATAGAGGTC
 AGATACTGGTTTGATAAACT
 GTTTATTCCACATAAGTATGTTTGACTTTATGGTTAGACCCGCATACTTTAA
 CAAATCACTGAAAATTGG
 AGTTAGGTATTGACCTCTCAGAATCAGTTGCCGTTCTGGAACATTAAATGT
 ATTTTTTATGATATACTCC
 AACGCATTTATGTGGGCATACAACAAGTCATTACTAATGGAGTATTCCAAG
 AGTTTTAGTTGTCTAGTAT
 TTAACAAGAGAAGAGATTTCAACAGACTGTTTATGAACTCGAATGCCGCCT
 CATTGTCGCTTATATTGAT
 GATGTCTGAATTCTCCCAATATCATCACCGATGAGTAGCTCATCTTGTTATC
 GGGATCCAAGTTTTCTAAA
 GATGTCATTAAACCCTCGATCATGAATGGATTTATCATCATCGTTTTTATGT
 TGGACATGAGCTTAGTCC
 GTTTGTCCACATCTATAGACGACGATTTCTGAATTATTTTCATATATCCCTCT
 CTTTAACTCCAGGAACTT
 GTCAGGATGGTCTACTTTAATATGTTCTCGTCTAAGAGATGAAAATCTTTG
 GATGGTTGCACGCGACTTT
 TCTCTAAAGGATGACGTTGCCCAAGATCCTCTCTTAAATGAATCCATCTTA
 TCCTTGGACAAGATGGACA
 GTCTATTTTCCTTAGATGGTTTAATATTTTTGTTACCCATGATCTATAAAGG
 TAGACCTAATCGTCTCGG
 ATGACCATATATTTATTTTCAGTTTTATTATACGCATAAATTGTAAAAAATA
 TGTTAGGTTTACGAAAAT
 GTCTCGTGGGGCATTAAATCGTTTTTTGAAGGATTGGACAAATCTGGAAAAAC
 AACACAATGTATGAACATC
 ATGGAATCTATACCGGCAAACACGATAAAATATCTTAACTTTCCTCAGAGA
 TCCACTGTCACTGGAAAGA
 TGATAGATGACTATCTAACTCGTAAAAAAACCTATAATGATCATATAGTTA

ATCTATTATTTTGTGCAAA
 TAGATGGGAGTTTGCATCTTTTATACAAGAACAAGTACAAGGGAATTA
 CTTTAATAGTTGATAGATAC
 GCATTTTCTGGAGTAGCGTATGCCGCCGCTAAAGGCGCGTCAATGACTCTC
 AGTAAGAGTTATGAATCTG
 GATTGCCTAAACCCGACTTAGTTATATTCTTGGAATCTGGTAGCAAAGAAA
 TTAATAGAAACGTCGGCGA
 GGAAATTTATGAAGATGTTACATTCCAACAAAAGGTATTACAAGAATATA
 AAAAAATGATTGAAGAAGGA
 GATATTCATTGGCAAATTATTTCTTCTGAATTCGAGGAAGATGTAAAGAAG
 GAGTTGATTAAGAATATAG
 TTATAGAGGCTATACACACGGTTACTGGACCAGTGGGGCAACTGTGGATG
 TAATAGTGAAATTACATTTT
 TTATAAATAGATGTTAGTACAGTGTTATAAATGGATGAAGCATATTACTCT
 GGCAACTTGGAATCAGTAC
 TCGGATACGTGTCCGATATGCATACCGAACTCGCATCAATATCTCAATTAG
 TTATTGCCAAGATAGAAAC
 TATAGATAATGATATATTAAACAAGGACATTGTAAATTTTATCATGTGTAG
 ATCAAACCTGGATAATCCA
 TTTATCTCTTTCCTAGATACTGTATATACTATTATAGATCAAGAGAACTATC
 AGACTGAGTTGATTAATT
 CATTAGACGACAATGAAATTATCGATTGTATAGTTAATAAGTTTATGAGCT
 TTTATAAGGATAACCTAGA
 AAATATAGTAGATGCTATCATCACTCTAAAATATATAATGAATAATCCAGA
 TTTTAAAACCTACGTATGCC
 GAAGTACTCGGTTCCAGAATAGCCGATATAGATATTAAACAAGTGATACG
 TAAGAATATACTACAATTGT
 CTAATGATATCCGCGAACGATATTTGTGAAAAATATTAAAAAAAATACTT
 TTTTATTAAATGACGTCG
 CTTGCGGAATTTAGAAAATTATGCTGTGATATATATCACGCATCAGGATAT
 AAAGAAAAATCTAAATTAA
 TTAGAGACTTTATAACAGATAGGGATGATAAATATTTGATCATTAAGCTAT
 TGCTTCCCGGATTAGACGA
 TAGAATTTATAACATGAACGATAAACAAATTATAAAATTATATAGTATAAT

ATTTAAACAATCTCAGGAA
 GATATGCTACAAGATTTAGGATACGGATATATAGGAGACACTATTAGGAC
 TTTCTTCAAAGAAAACACAG
 AAATCCGTCCAAGAGATAAAAGCATTTTAACTTTAGAAGACGTGGATAGT
 TTCTTAACTACGTTATCATC
 CGTAACTAAAGAATCGCATCAAATAAAATTATTGACTGATATCGCATCCGT
 TTGTACATGTAATGATTTA
 AAATGTGTAGTCATGCTTATTGATAAAGATCTAAAAATTAAAGCGGGTCCT
 CGGTACGTACTTAACGCTA
 TTAGTCCTAATGCCTATGATGTGTTTAGAAAATCTAATAACTTGAAAGAGA
 TAATAGAAAATTCATCTAA
 ACAAATCTAGACTCTATATCTATTTCTGTTATGACTCCAATTAATCCCATG
 TTAGCGGAATCGTGTGAT
 TCTGTCAATAAGGCGTTTAAAAAATTTCCATCAGGAATGTTTGCGGAAGTC
 AAATACGATGGTGAAAGAG
 TACAAGTTCATAAAAATAATAACGAGTTTGCCTTCTTTAGTAGAAACATGA
 AACCAGTACTCTCTCATAA
 AGTGGATTATCTCAAAGAATACATACCGAAAGCATTTAAAAAAGCTACGT
 CTATCGTATTGGATTCTGAA
 ATTGTTCTTGTAGACGAACATAATGTACCGCTCCCGTTTGGAAGTTTAGGT
 ATACACAAAAAGAAAGAAT
 ATAAAACTCTAACATGTGTTTGTTTCGTGTTTGACTGTTTGTACTTTGATGG
 ATTCGATATGACGGACAT
 TCCATTGTACGAACGAAGATCTTTTCTCAAAGATGTTATGGTTGAAATACC
 CAATAGAATAGTATTCTCA
 GAGTTGACGAATATTAGTAACGAGTCTCAGTTAACTGACGTATTGGATGAT
 GCACTAACGAGAAAATTAG
 AAGGATTGGTCTTAAAAGATATTAATGGAGTATACGAACCGGGAAAGAGA
 AGATGGTTAAAAATAAAGCG
 AGACTATTTGAACGAGGGTTCCATGGCAGATTCTGCCGATTTAGTAGTACT
 AGGTGCCTACTATGGTAAA
 GGAGCAAAGGGTGGTATCATGGCAGTCTTTCTAATGGGTTGTTACGACGAT
 GAATCCGGTAAATGGAAGA
 CGGTAACTAAATGTTCCGGTCACGATGATAATACGTAAAGGGTTTTGCAAG

ACCAATTAACGATGATTAA
 AATTAACAAGGATCCCAAAAAAATTCCAGAGTGGTTAGTAGTTAATAAAA
 TCTATATTCCCGATTTTGT
 GTAGAGGATCCGAAACAATCTCAGATATGGGAAATTTTCAGGAGCAGAGTT
 TACATCTTCCAAGTCCCATA
 CCGCAAATGGAATATCCATTAGATTTCCCTAGATTTACTAGGATAAGAGAGG
 ATAAAACGTGGAAAGAATC
 TACTCATCTAAACGATTTAGTAAACTTGACTAAATCTTAATAGTTACATAC
 AAAGTGAATAATTAATAA
 CACCATTTAGTTGGTGGTCGCCATGGATGGTGTATTGTATACTGTCTAAA
 CGCGTTAGTAAACATGGC
 GAGGAAATAAATCATATAAAAAATGATTTTCATGATTAAACCATGTTGTGA
 AAGAGTTTGTGAAAAAGTTA
 AGAACGTTACATTGGCGGACAATCTAAAAACAATACAGTGATTGCAGAT
 TTGCCATATATGGATAATGC
 TGTATCGGATGTATGCAATTCCTGTATAAAAAGAATGTATCAAGAATATC
 CAGATTTGCTAATTTGATA
 AAGATAGATGACGATGACAAGACTCCTACTGGTGTATATAATTATTTTAAA
 CCTAAAGATGTTATTCCTG
 TTATCATATCTATAGGAAAGGATAAAGATGTCTGTGAACTATTAATCTCAT
 CAGACATATCGTGTGCATG
 CGTGGAGTTAAATTCATATAAAGTAGCCATTCTTCCCATGGATGTTTCCTTT
 TTTACCAAAGGAAATGCA
 TCATTGATTATTCTCCTGTTTGATTTCTCTATCGATGCAGCACCTCTCTTAA
 GAAGTGTAACCGATAATA
 ATGTTATTATATCTAGACACCAGCGTCTACATGACGAGCTTCCGAGTTCCA
 ATTGGTTCAAGTTTTACAT
 AAGTATAAAGTCCGACTATTGTTCTATATTATATATATGGTTGTTGATGGATCT
 GTGATGCATGCGATAGCT
 GATAATAGAACTCACGCAATTATTAGCAAAAATATATTAGACAATACTAC
 GATTAACGATGAGTGTAGAT
 GCTGTTATTTTGAACCACAGATTAGGATTCTTGATAGAGATGAGATGCTCA
 ATGGATCATCGTGTGATAT
 GAACAGACATTGTATTATGATGAATTTACCTGATGTAGGCGAATTTGGATC

TAGTATGTTGGGGAAATAT
 GAACCTGACATGATTAAGATTGCTCTTTTCGGTGGCTGGTAATTTAATAAGA
 AATCGAGACTACATTCCCG
 GGAGACGAGGATATAGCTACTACGTTTACGGTATAGCCTCTAGATAATTTT
 TTTAAGCACGAAATAAAAA
 ACATAATTTTAAACCAATCTATTTTCATACTATTTTGTGTGATCACCATGGAC
 ATAAAGATAGATATTAGT
 ATTTCTGGTGATAAATTTACGGTGACTACTAGGAGGGAAAATGAAGAAAG
 AAAAAAATATCTACCTCTCC
 AAAAAGAAAAAACTACTGATGTTATCAAACCTGATTATCTTGAGTACGAT
 GACTTGTTAGATAGAGATGA
 GATGTCTACTATTCTAGAGGAATATTTTATGTACAGAGGTCTATTAGGCCT
 CAGAATAAAATATGGACGA
 CTCTTTAACGAAATTAAAAAATTCGACAATGATGCGGAAGAACAATTCGG
 TACTATAGAAGAACTCAAGC
 AGAAACTTAGATTAAATTCTGAAGAGGGAGCAGATAACTTTATAGATTAT
 ATAAAGGTACAAAAACAGGA
 TATCGTCAAACCTTACTGTATACGATTGCATATCTATGATAGGATTGTGTGC
 ATGCGTGGTAGATGTTTGG
 AGAAATGAGAACTGTTTTCTAGATGGAAATATTGTTTACGAGCTATTAAA
 CTGTTTATTAATGATCACA
 TGCTTGATAAGATAAAATCTATACTGCAGAATAGACTAGTATATGTGGAA
 ATGTCATAGAAAGTTAAAAG
 TTAATGAGAGCAAAAATATATAAGGTTGTATTCCATATTTGTTATTTTTTCT
 GTAATAGTTAAAAAAATA
 CATTCGATGGTCTATCTATCAGATTATTATGTGTTATAAGGTACTTTTTCTC
 ATAATAAACTAGAGTATG
 AGTAAGATAGTGTTTTTCAAACATATAAATCTAAAATTGATGGATGAGAT
 ATACAGCTATTAATTCGA
 AAATATATTTTAATCTGATAACTTTAAACATGGATTTTTGATGGTGGTTTAA
 CGTTTTAAAAAAAGATTT
 TGTTATTGTAGTATATGATAATATTAAGATGGATATAAAGAATTTGCTG
 ACTGCATGTACTATTTTTT
 ACATTACTACATTGGCTACGGCAGATATACCTACTCCGCCACCAACGGGTC

ATGTGACAAGGGAGAATAT
 CTTGATAAGAGGCATAATCAATGTTGTAATCGGTGTCCACCTGGAGAATTT
 GCCAAGGTTAGATGTAATG
 GTAACGATAACACAAAATGTGAACGCTGCCCACCTCATACATATACCACA
 ATCCCAATTATTCTAATGGA
 TGTCATCAATGTAGAAAATGCCCAACAGGATCATTTGATAAAGTAAAGTG
 TACCGGAACACAGAACAGTA
 AATGTTTCGTGTCTTCCTGGTTGGTATTGCGCTACTGATTCTTCACAGACTGA
 AGATTGTTGAAATTGTAT
 ACCAAAAAGGAGATGTCCATGCGGATACTTTGGTGGAATAGATGAACAAG
 GAAATCCTATTTGTAAATCG
 TGTTGTGTTGGTGAATATTGCGACTACCTACGTAATTATAGACTTGATCCA
 TTCCTCCATGCAAACCTAT
 CTAAATGTAATTAATTATGATTTTGATGATAATGTTACCATACATTATATCG
 CTAATTGGTTAGTGTATT
 ATTCAGTATGAAGACCTATTAATAATTACTTATCTTTTGACGATCTTGTTAT
 AATTATAATATAAAAATA
 CTTATGGCATAGTAACTCATAATTGCTGACGCGATAAATTCGTAATAATCT
 GTTTTGTTCAAAGGAATCT
 ACAGGCATAAAAAATAAAAAATATAATTTATAATACTCTTACAACGCCATC
 ATGAATAACAGCAGTGAAT
 TGATTGCTGTTATTAATGGATTTAGAAATAGTGGACGATTTTGTGATATTA
 ATATAGTTATTAATGATGA
 AAGGATAAACGCTCATAAACTCATCCTATCTGGAGCCTCCGAATATTTTTC
 CATTCTGTTTTCCAATAAT
 TTTATCGATTCTAATGAATACGAAGTTAATCTAAGTCATTTAGATTATCAA
 AGTGTTAACGATTTGATCG
 ATTACATTTATGGGATACCTTTGAGCCTAACTAACGATAACGTGAAATATA
 TTCTTTCAACCGCTGATTT
 TTTACAAATTGGATCTGCCATTACGGAGTGTGAAAATTACATACTTAAAAA
 TCTTTGTTCTAAAAACTGT
 ATCGATTTCTACATATACGCTGATAAATATAATAACAAGAAAATAGAATC
 AGCGTCGTTTAACACAATAT
 TACAAAATATTTTGAGACTCATCAACGATGAAAACCTTTAAATACTTAACAG

AGGAATCAATGATAAAAAAT
 TTTAAGCGATGATATGTTAAATATAAAAAAATGAGGATTTCGCCCCACTAAT
 TCTCATTAAATGGTTAGAG
 AGTACTCAACAATCATGCACCGTCGAGTTACTTAAATGCCTCAGAATATCA
 TTGCTTTCCCCACAAGTTA
 TAAAATCACTTTATAGTCATCGACTGGTTAGTTCAATCTACGAATGTATAA
 CATTCTTAAACAATATAGC
 ATTCTTGGATGAATCATTTCCTAGATACCATAGCATCGAGTTGATATCTAT
 CGGTATAAGTAATTCGCGT
 GATAAAATTTCCATAAACTGCTACAATCATAAAAAAAATACATGGGAAAT
 GATATCTTCACGTAGATATA
 GGTGTAGTTTCGCAGTGGCCGTCCTGGATAATATTATTTATATGATGGGTG
 GATATGATCAGTCCCCGTA
 TAGAAGTTCAAAGGTTATAGCGTACAATACATGTACAAATTCTTGGATATA
 TGATATACCAGAGCTAAAA
 TATCCTCGTTCTAATTGTGGGGGACTGGCTGATGACGAATACATTTATTGT
 ATAGGCGGCATACGCGATC
 AGGATTCATCGTTGACATCTAGTATTGATAAATGGAAGCCATCAAAACCAT
 ATTGGCAGAAGTATGCTAA
 AATGCGCGAACCAAAATGTGATATGGGGGTTGCGATGTTAAACGGATTAA
 TATATGTTATAGGTGGAATC
 GTTAAAGGTGACACGTGTACCGACGCACTAGAGAGTTTATCAGAAGATGG
 ATGGATGAAGCATCAACGTC
 TTCCAATAAAAAATGTCCAATATGTGACGATTGTTTCATGATGGCAAGATTT
 ATATATCTGGAGGTTACAA
 CAATAGTAGTGTAGTTAATGTAATATCGAATCTAGTCCTTAGCTATAATCC
 GATATATGATGAATGGACC
 AAATTATCATCATTAAACATTTCCTAGAATTAATCCCGCTCTATGGTCAGCG
 CATAATAAATTATATGTAG
 GAGGAGGAATATCTGATGATGTTTCGAACTAATACATCTGAAACATACGAT
 AAAGAAAAAGATTGTTGGAC
 ATTGGATAATGGTCACGTGTTACCACGCAATTATATAATGTATAAATGCGA
 ACCGATTAAACATAAATAT
 CCATTGGAAAAACACAGTACACGAATGATTTTCTAAAGTATTTGGAAAG

TTTTATAGGTAGTTGATAGA
 ACAAATACATAATTTTGTAAAAATAAATCACTTTTATACTAATATGACA
 CGATTACCAATACTTTTGT
 TACTAATATCATTAGTATACGCTACACCTTTTCCTCAGACATCTAAAAAA
 TAGGTGATGATGCAACTCT
 ATCATGTAATCGAAATAATACAAATGACTACGTTGTTATGAGTGCTTGGTA
 TAAGGAGCCCAATTCCATT
 ATTCTTTTAGCTGCTAAAAGCGACGTCTTGTATTTTGATAATTATACCAAG
 GATAAAATATCTTACGACT
 CTCCATACGATGATCTAGTTACAACATCACAATTAAATCATTGACTGCTA
 GAGATGCCGGTACTTATGT
 ATGTGCATTCTTTATGACATCGCCTACAAATGACACTGATAAAGTAGATTA
 TGAAGAATACTCCACAGAG
 TTGATTGTAAATACAGATAGTGAATCGACTATAGACATAATACTATCTGGA
 TCTACACATTCACCAGAAA
 CTAGTTCTGAGAAACCTGATTATATAGATAATTCTAATTGCTCGTCGGTAT
 TCGAAATCGCGACTCCGGA
 ACCAATTACTGATAATGTAGAAGATCATACAGACACCGTCACATACACTA
 GTGATAGCATTAAATACAGTA
 AGTGCAACATCTGGAGAATCCACAACAGACGAGACTCCGGAACCAATTAC
 TGATAAAGAAGAAGATCATA
 CAGTCACAGACACTGTCTCATACTACAGTAAGTACATCATCTGGAATTG
 TCACTACTAAATCAACCAC
 CGATGATGCGGATCTTTATGATACGTACAATGATAATGATACAGTACCATC
 AACTACTGTAGGTAGTAGT
 ACAACCTCTATTAGTAATTATAAAACCAAGGACTTTGTAGAAATATTTGGT
 ATTACCGCATTAATTATAT
 TGTCGGCCGTGGCAATATTCTGTATTACGTATTATATATGTAATAAACGTT
 CACGTAAATACAAAACAGA
 GAACAAAGTCTAGATTTTGTACTTACATAAATGTCTGGGATAGTAAAATCT
 ATCATATTGAGCGGACCAT
 CTGGTTCAGGAAAGACAGCCATAGCCAAAAGACTATGGGAATATATTTGG
 ATTTGTGGTGTCCCATACCA
 CTAGATTTCTCGTCCTATGGAACGAGAAGGTGTGCGATTACCATTACGTTA

ACAGAGAGGCCATCTGGAA
 GGAATAGCCGCCGGAACCTTTCTAGAACATACTGAGTTTTTAGGAAATAT
 TTACGGAACTTCTAAAACT
 GCTGTGAATACAGCGGCTATTAATAATCGTATTTGTGTGATGGATTAAAC
 ATCGACGGTGTTAGAAGTT
 TTAAAAATACTTACCTAATGCCTTACTCGGTGTATATAAGACCTACCTCTCT
 TAAAATGGTTGAGACCAA
 GCTTCGTTGTAGAAACACTGAAGCTAACGATGAGATTCATCGTCGCGTGAT
 ATTGGCAAAAACGGATATG
 GATGAGGCCAACGAAGCAGGTCTATTCGACACTATTATTATTGAAGATGAT
 GTGAATTTAGCATATAGTA
 AGTTAATTCAGATACTACAGGACCGTATTAGAATGTATTTTAACACTAATT
 AAAGACTTAAGACTTAAAA
 CTTGATAATTAATAATACTCGTTTTTATATGTGGCTATTTCAACGTCTA
 ATGTATTAGTTAAATATT
 AAAACTTACCACGTAAAACCTTAAAATTTAAAATGATATTTCAATTGACAGAT
 AGATCACACATTATGAACT
 TTCAAGGACTTGTGTAACTGACAATTGCAAAAATCAATGGGTCGTTGGAC
 CATTAAATAGGAAAAGGTGG
 ATTTGGTAGTATTTATACTACTAATGACAATAATTATGTAGTAAAAATAGA
 GCCCAAAGCTAACGGATCA
 TTATTTACCGAACAGGCATTTTATACTAGAGTACTTAAACCATCCGTTATC
 GAAGAATGGAAAAAATCTC
 ACAATATAAAGCACGTAGGTCTTATCACGTGCAAGGCATTTGGTCTATACA
 AATCCATTAATGTGGAATA
 TAGATTCTTGGAATTAATAGATTAGGTGTAGATCTAGATGCGGTGATCAG
 AGCCAATAATAATAGATTA
 CCAAAAAGGTCGGTGATGTTGATCGGAATCGAAATCTTAAATACCATACA
 ATTTATGCACGAGCAAGGAT
 ATTCTCACGGAGATATTAAAGCGAGTAATATAGTCTTGGATCAAATAGATA
 AGAATAAATTATATCTAGT
 GGATTACGGATTGGTTTCTAAATTCATGTCTAATGGCGAACATGTTCCATT
 TATAAGAAATCCAAATAAA
 ATGGATAACGGTACTCTAGAATTTACACCTATAGATTCGCATAAAGGATAC

GTTGTATCTAGACGTGGAG
 ATCTAGAAACACTTGGATATTGTATGATTAGATGGTTGGGAGGTATCTTGC
 CATGGACTAAGATATCTGA
 AACAAAGAATTGTGCATTAGTAAGTGCCACAAAACAGAAATATGTTAACA
 ATACTGCGACTTTGTTAATG
 ACCAGTTTGC AATATGCACCTAGAGAATTGCTGCAATATATTACCATGGTA
 AACTCTTTGACATATTTTG
 AGGAACCCAATTACGACGAGTTTCGGCACATATTAATGCAGGGTGTATATT
 ATTAAGTGTGGTGTTTGGT
 CGATGTAAAATTTTTGTGCGATAAAAATTAAAAAATAACTTAATTTATTATT
 GATCTCGTGTGTACAACCG
 AAATCATGGCGATGTTTTACGCACACGCTCTCGGTGGGTACGACGAGAATC
 TTCATGCCTTTCCTGGAAT
 ATCATCGACTGTTGCCAATGATGTCAGGAAATATTCTGTTGTGTCAGTTTA
 TAATAACAAGTATGACATT
 GTAAAAGACAAATATATGTGGTGTACAGTCAGGTGAACAAGAGATATAT
 TGGAGCACTGCTGCCTATGT
 TTGAGTGCAATGAATATCTACAAATTGGAGATCCGATCCATGATCAAGAA
 GGAAATCAAATCTCTATCAT
 CACATATCGCCACAAAACACTACTATGCTCTAAGCGGAATCGGGTACGAGA
 GTCTAGACTTGTGTTTGGAA
 GGAGTAGGGATTTCATCATCACGTACTTGAAACAGGAAACGCTGTATATGG
 AAAAGTTCAACATGATTATT
 CTACTATCAAAGAGAAGGCCAAAGAAATGAGTACACTTAGTCCAGGACCT
 ATAATTGATTACCACGTCTG
 GATAGGAGATTGTATCTGTCAAGTTACTGCTGTGGACGTACATGGAAAGG
 AAATTATGAGAATGAGATTC
 AAAAAGGGTGCGGTGCTTCCGATCCCAAATCTGGTAAAAGTTAAACTTGG
 GGAGAATGATACAGAAAATC
 TTTCTTCTACTATATCGGCGGCACCATCGAGGTAACCACCTCTCTGGAAGA
 CAGCGTGAATAATGTACTC
 ATGAAACGTTTGGAACTATACGCCATATGTGGTCTGTTGTATATGATCAT
 TTTGATATTGTGAATGGTA
 AAGAATGCTGTTATGTGCATACGCATTCATCTAATCAAATCCTATACCGA

GTACTGTAAAAACAAATTT
 GTACATGAAGACTATGGGATCATGCATTCAAATGGATTCCATGGAAGCTCT
 AGAGTATCTTAGCGAACTG
 AAGGAATCAGGTGGATGGAGTCCCAGACCAGAAATGCAGGAATTTGAATA
 TCCAGATGGAGTGGAAGACA
 CTGAATCAATTGAGAGATTGGTAGAGGAGTTCTTCAATAGATCAGAACTTC
 AGGCTGGTAAATTAGTCAA
 ATTTGGTAATTCTATTAATTGTAAACATACATCTGTTTCAGCTAAGCAACT
 AAGAACACGTATACGGCA
 GCAGCTTCCTTTATACTCTCATCTTTTACCAACACAAAGGGTGGATATTTGT
 TCATTGGAGTTGATAATA
 ATACACACAAAGTATTTGGATTACGGTGGGTTACGACTACCTCAGACTGG
 TAGAGAATGATATAGAAAA
 GCATATCAAAAGACTTTGTGTTGTGCATTTCTGTGAGAAGAAAGAGGACAT
 CAAGTACGCGTGTCGATTC
 ATCAAGGTATATAAACCTGGGGATGAGGCTACCTCGACATACGTGTGCGC
 TATCAAAGTGGAAGATGCT
 GTTGTGCTGTGTTTGCAGATTGGCCAGAATCATGGTATATGGATACTAATG
 GTATCAAGAAGTATTCTCC
 AGATGAATGGGTGTCACATATAAAATTTTAATTAATGTAACATAGAGAAC
 AAATAATAGGTTGTAATAT
 CATATAGACAATAACTAACAATTAATTAGTAACTGTTATCTCTTTTTTAACT
 AACCAACTAACTATATAC
 CTATTAATACATCGTAATTATAGTTCTTAACATCTATTAATCATTGATTTCGC
 TTCTTTAATTTTTTATAA
 ACTAACATTGTTAATTGAAAAGGGATAACATGTTACAGAATATAAATTATA
 TATGGATTTTTTTTAAAAAG
 GAAATACTTGACTGGAGTGTATATTTATCTCTTCATTATATAGCACGCGTG
 TGTTCCAATTCTTCCACAT
 CCCATATAATACAGGATTATAATCTCATTCTGAACATACGAGAAAGTGGAT
 AAAACAATAGTTGATTTTTT
 ATCTAGGTTGCCAAATTTATTCCATATTTTAGAATATGGGGAAAATATTCT
 ACATATTTATTCTATGGAT
 GATGCTAATACGAATATTATAATTTTTTTTCTAGATAGAGTATTAAATATTA

ATAAGAACGGGTCATTTA
 TACACAATCTCAGGTTATCATCATCCATTAATATAAAAGAATATGTATATC
 AATTAGTTAATAATGATCA
 TCCAGATAAATAGGATAAGACTAATGCTTGAAAATGGACGTAGAACAAGAC
 ATTTTTTGTCTATATATCA
 GATACAGTTAATATCTATATATGTATTTTAATAAATCATGGATTTTATATAG
 ATGCCGAAGACAGTTACG
 GTTGTACATTATTACATAGATGTATATATCACTATAAGAAATCAGAATCAG
 AATCATACAATGAATTAAT
 TAAGATATTGTTAAATAATGGATCAGATGTAGATAAAAAAGATACGTACG
 GAAACACACCTTTTATCCTA
 TTATGTAAACACGATATCAACAACGTGGAATTGTTTGAGATATGTTTAGAG
 AATGCTAATATAGACTCTG
 TAGACTTTAATAGATATACACCTCTTCATTATGTCTCATGTCGTAATAAATA
 TGATTTTGTAAAGTTATT
 AATTTCTAAAGGAGCAAATGTTAATGCGCGTAATAAATTCGGAACACTACTCC
 ATTTTATTGTGGAATTATA
 CACGGTATCTCGCTTATAAACTATATTTGGAATCAGACACAGAGTTAGAA
 ATAGATAATGAACATATAG
 TTCGTCATTTAATAATTTTTGATGCTGTTGAATCTTTAGATTATCTATTATC
 CAGAGGAGTTATTGATAT
 TAACTATCGTACTATATACAACGAAACATCTATTTACGACGCTGTCAGTTA
 TAATGCGTATAATACGTTG
 GTCTATCTATTAAACAGAAATGGTGATTTTGAGACGATTACTACTAGTGGA
 TGTACATGTATTTTCGGAAG
 CAGTCGCAAACAACAACAAAATAATAATGGAAGTACTATTGTCTAAACGA
 CCATCTTTGAAAATTATGAT
 ACAGTCTATGATAGCAATTACTAAAAATAAACACATAATGCAGATTTATT
 GAAAATGTGTATAAAATAT
 ACTGCGTGTATGACCGATTATGATACTCTTATAGATGTACAGTCGCTACAG
 CAATATAAATGGTATATTT
 TAAAATGTTTCGATGAAATAGATATCATGAAGAGATGTTATATAAAAAAT
 AAAACTGTATTCCAATTAGT
 TTTTTGTATCAAAGACATTAATACTTTAATGAGATACGGTAAACATCCTTC

TTTCGTGAAGTGCCTAGT
 CTCGACGTATACGGAAGTCGTGTACGTAATATCATAGCATCTATTAGATAT
 CGTCAGAGATTAATTAGTC
 TATTATCCAAGAAGCTGGATGCGGGAGATAAATGGTCGTGTTTTCTAACG
 AAATAAAATATAAAATATT
 GGAAACTTTAACGATAACGAACTGTCCACATATCTAAAAATCTTATAAAC
 ACTATTAAAAATATAAAATC
 TAAGTAGGATAAAATCACACTACATCATTGTTTCCTTTTAGTGCTCGACAG
 TGTATACTATTTTTAACAC
 TCATAAATAAAAATGAAAACGATTTCCGTTGTTACGTTGTTATGCGTACTA
 CCTGCTGTTGTTTATTCAA
 CATGTACTGTACCCACTATGAATAACGCTAAATTAACGTCTACCGAAACAT
 CGTTTAATAATAACCAGAA
 AGTTACGTTTACATGTGATCAGGGATATCATTCTTCGGATCCAAATGCTGT
 CTGCGAAACAGATAAATGG
 AAATACGAAAATCCATGCAAAAAAATGTGCACAGTTTCTGATTACATCTCT
 GAACTATATAATAAACCGC
 TATACGAAGTGAATTCCACCATGACACTAAGTTGCAACGGCGAAACAAAA
 TATTTTCGTTGCGAAGAAAA
 AAATGGAAATACTTCTTGAATGATACTGTTACGTGTCCTAATGCGGAATG
 TCAACCTCTTCAATTAGAA
 CACGGATCGTGTCAACCAGTTAAAGAAAAATACTCATTGTTGGGAATATAT
 GACTATCAACTGTGATGTTG
 GATATGAGGTTATTGGTGCTTCGTACATAAGTTGTACAGCTAATTCTTGGA
 ATGTTATTCCATCATGTCA
 AAAAAATGTGATATACCGTCTCTATCTAATGGATTAATTTCCGGATCTAC
 ATTTTCTATCGGTGGCGTT
 ATACATCTTAGTTGTAAAAGTGGTTTTATACTAACGGGATCTCCATCATCC
 ACATGTATCGACGGTAAAT
 GGAATCCCGTACTCCCAATATGTGTACGAACTAACGAAGAATTTGATCCAG
 TGGATGATGGTCCCGACGA
 TGAGACAGATTTGAGCAAACCTCTCGAAAGACGTTGTACAATATGAACAAG
 AAATAGAATCGTTAGAAGCA
 ACTTATCATATAATCATAGTGGCGTTAACAATTATGGGCGTCATATTTTAA

ATCTCCGTTATAGTATTAG
 TTTGTTCCCTGTGACAAAAATAATGACCAATATAAGTTCCATAAATTGCTAC
 CGTAAATATAAATCCGTTA
 AAATAATTAATAATTAATAATTAATAATTAATAACGAACAAGTATCAAAA
 GATTAAAGACTTATAGCTAG
 AATCAATTGAGATGTCTTCTTCAGTGGATGTTGATATCTACGATGCCGTTA
 GAGCATTTTTACTCAGGCA
 CTATTATAACAAGAGATTTATTGTGTATGGAAGAAGTAACGCCATATTACA
 TAATATATACAGGCTATTT
 ACAAGATGCGCCGTTATACCGTTCGATGATATAGTACGTACTATGCCAAAT
 GAATCACGTGTTAAACAAT
 GGGTGATGGATACACTTAATGGTATAATGATGAATGAACGCGATGTTTCTG
 TAAGCGTTGGCACCGGAAT
 ACTATTCATGGAAATGTTTTTCGATTACAATAAAAATAGTATCAACAATCA
 ACTAATGTATGATATAATT
 AATAGCGTATCTATAATTCTAGCTAATGAGAGATATAGAAGCGCTTTTAAC
 GACGATGGTATATACATCC
 GTAGAAATATGATTAACAAGTTGTACGGATACGCATCTCTAACTACTATTG
 GCACGATCGCTGGAGGTGT
 TTGTTATTATCTGTTGATGCATCTAGTTAGTTTGTATAAATAATTATTTCAA
 TATACTAGTTAAAATTTT
 AAGATTTTAAATGTATAAAAACTAATAACGTTTTTTATTTGTAATAGGTGC
 ATTAGCATCCTATTTCGAAT
 AATGAGTACACTCCGTTTAATAAACTGAGTGTAAACTCTATATAGATGGA
 GTAGATAATATAGAAAATT
 CATATACTGATGATAATAATGAATTGGTGTAAATTTTAAAGAGTACACAA
 TTTCTATTATTACAGAGTC
 ATGCGACGTCGGATTTGATTCCATAGATATAGATGTTATAAACGACTATAA
 AATTATTGATATGTATACC
 ATTGACTCGTCTACTATTCAACGCAGAGGTCACACGTGTAGAATATCTACC
 AAATTATCATGCCATTATG
 ATAAGTACCCTTATATTCACAAATATGATGGTGATGAGCGACAATATTCTA
 TTAAGTGCAGAGGGGAAAATG
 CTATAAAGGAATAAAATATGAAATAAGTATGATCAACGATGATACTCTAT

TGAGAAAACATACTCTTAAA
 ATTGGATCTACTTATATATTTGATCGTCATGGACATAGTAATACATATTATT
 CAAAATATGATTTTTTAAA
 AATTTAAAATATATTATCACTTCAGTGACAGTAGTCAAATAACAAACAACA
 CCATGAGATATATTATAAT
 TCTCGCAGTTTTGTTCATTAATAGTATACACGCTAAAATAACTAGTTATAA
 GTTTGAATCCGTCAATTTT
 GATTCCAAAATTGAATGGACTGGGGATGGTCTATACAATATATCCCTTAAA
 AATTATGGCATCAAGACGT
 GGCAAACAATGTATACAAATGTACCAGAAGGAACATACGACATATCCGCA
 TTTCCAAAGAATGATTTTCGT
 ATCTTTCTGGGTAAATTTGAACAAGGCGATTATAAAGTGGAAGAGTATTG
 TACGGGACTATGCGTCGAA
 GTAAAAATTGGACCACCGACTGTAACATTGACTGAATACGACGACCATAT
 CAATTTGTACATCGAGCATC
 CGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAAAGATTCCTATTTACAAACGCGGTGAC
 ATGTGTGATATCTACTTGTT
 GTATACGGCTAACTTCACATTCGGAGATTCTGAAGAACCAGTAACATATGA
 TATCGATGACTACGATTGC
 ACGTCTACAGGTTGCAGCATAGACTTTGCCACAACAGAAAAAGTGTGCGT
 GACAGCACAGGGAGCCACAG
 AAGGGTTTCTCGAAAAAATTACTCCATGGAGTTCGGAAGTATGTCTGACAC
 CTAAAAAGAATGTATATAC
 ATGTGCAATTAGATCCAAAGAAGATGTTCCCAATTTCAAGGACAAAATGG
 CCAGAGTTATCAAGAGAAAA
 TTTAATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAATTTCTCGGTAGCACATCA
 AATGATGTTACCACTTTTC
 TTAGCATGCTTAACTTGACTAAATATTCATAACTAATTTTTATTAATGATAC
 AAAAACGAAATAAACTG
 CATATTATACACTGGTTAACGCCCTTATAGGCTCTAACCATTTTCAAGATG
 AGGTCCCTGATTATAGTCC
 TTCTGTTCCCTCTATCATCTACTCCATGTCTATTAGACGATGTGAGAAGAC
 TGAAGAGGAAACATGGGG
 ATTGAAAATAGGGTTGTGTATAATTGCCAAAGATTTCTATCCCGAAAGAAC

TGATTGCAGTGTTCATCTC
 CCAACTGCAAGTGAAGGATTGATAACTGAAGGCAATGGATTCAGGGATAT
 ACGAAACACCGATAAATTAT
 AAAAAAAGCAATGTGTCCGCTGTTTCCGTTAATAATACTATTTTCGTAAC
 GGCGGATTATTCATAAATA
 ACTCTAATAGCACGATCGTGGTTAACAATATGGAAAACTTGACATTTATA
 AAGACAAACAATGGTCGAT
 TATAGAAATGCCTATGGCTAGGGTATATCACGGCATCGACTCGACATTTGG
 AATGTTATATTTTGCCGGA
 GGTCTATCCGTTACCGAACAATATGGTAATTTAGAGAAAAACAACGAGAT
 ATCTTGTTACAATCCTAGAA
 CGAATAAGTGGTTTGATATTTTCATATACTATTTATAAGATATCCATATCATC
 ATTGTGTAAACTAAATAA
 CGTCTTCTATGTATTTAGTAAGGACATTGGATATGTGGAAAAGTATGATGG
 TGCATGGAAGTTAGTACAT
 GATCGTCTCCCGCTATAAAGGCATTATCAACTTCTCCTTATTGATTGAAA
 ATGAAAATATAAATAGTTT
 TTATGTATAGCAGTATTACCCTATAGTTTTATTGCTTACTACTAACATGGAT
 ACAGATACAGATACAGAT
 ACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATGTTACAAATGTAGA
 AGATATCATAAATGAAATAG
 ATAGAGAGAAAGAAGAAATACTAAAAAATGTAGAAATTGAAAATAATAA
 AAACATTAACAAGAATCATCC
 AAGTGGATATATTAGAGAAGCACTCGTTATTAATACAAGTAGTAATAGTG
 ATTCCATTGATAAAGAAGTT
 ATAGAATGTATCAGTCACGATGTAGGAATATAGATCATATCTACTAATTTT
 TATAATCAATACAAAACAT
 AAAAAACAACCTCGTTATTACATAGCAGGCATGGAATCCTTCAAGTATTGTT
 TTGATAACGATGGCAAGAA
 ATGGATTATCGGAAATACTTTATATTCTGGTAATTCAATACTCTATAAGGT
 CAGAAAAAATTTCACTAGT
 TCGTTCTACAATTACGTAATGAAGATAGATCACAATCACACAAGCCATTG
 TTGTCTGAAATACGATTCT
 ATATATCTGTATTGGATCCTTTGACTATCGACAACCTGGACACGGGAACGTG

GTATAAAGTATTTGGCTAT
 TCCAGATCTGTATGGAATTGGAGAAACCGATGATTATATGTTCTTCGTTAT
 AAAGAATTTGGGAAGAGTA
 TTCGCCCCAAAGGATACTGAATCAGTCTTCGAAGCATGTGTCACTATGATA
 AACACGTTAGAGTTTATAC
 ACTCTCGAGGATTTACCCATGGAAAAATAGAACCGAGGAATATACTGATT
 AGAAATAAACGTCTTTCACT
 AATTGACTATTCTAGAACTAACAACTATACAAGAGTGGAACTCACATA
 TAGATTACAACGAGGACATG
 ATAACCTTCAGGAAATATCAATTATATGTGTGTAGACAATCATCTTGGAGCA
 ACAGTTTCAAGACGAGGAG
 ATTTAGAAATGTTGGGATATTGCATGATAGAATGGTTCGGTGGCAAACCTTC
 CATGGAAAAACGAAAGTAG
 TATAAAAGTAATAAAACAAAAAAAAGAATATAAAAAATTTATAGCTACTT
 TCTTTGAGGACTGTTTTCT
 GAAGGAAATGAACCTCTGGAATTAGTTAGATATATAGAATTAGTATACAC
 GTTAGATTATTCTCAAACCTC
 CTAATTATGACAGACTACGTAGACTGTTTATACAAGATTGAAATTATATTC
 TTTTTTTATAGAGTGTGGT
 AGTGTTACGGATATCTAATATTAATATTAGACTATCTCTATCGCGCTACAC
 GACCAATATCGATTACTAT
 GAATATCTTCTATGAAAGGAGAGAATGTATTCATTTCTCCAGCGTCAATCT
 CGTCAGTATTGACAATACT
 GTATTATGGAGCTAATGGATCCACTGCTGAACAGCTATCAAATATGTAGA
 AACGGAGGAGAACACGGAT
 AAGGTTAGCGCTCAGAATATCTCATTCAAATCCATAAATAAAGTATATGGG
 CGATATTCTGCCGTGTTTA
 AAGATTTCTTTTTGGGAAAAATTGGCGATAAGTTTCAAACCTGTTGACTTCA
 CTGATTGTGCGCACTATAGA
 TGCAATCAACAAGTGTGTAGATATCTTTACTGAGGGGAAAATCAATCCACT
 ATTGGATGAACCATTGTCT
 CCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAAGCAAAATGGTTGACGCCATTCTGA
 AAAGGAATTTACCAGTGAT
 TATCCCTTTTACGTATCACCAACGGAAATGGTAGATGTAAGTATGATGTCT

ATGTACGGCGAGCTATTTA
 ATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCGGCAACTTTTCAATCATAGAACTGC
 CATATGTTGGAGATACTAG
 TATGATGGTCATTCTTCCAGACAAGATTGATGGATTAGAATCCATAGAACA
 AAATCTAACAGATACAAAT
 TTTAAGAAATGGTGTAACCTCTCTGGATGCTATGTTTATAGATGTTTACATTC
 CCAAGTTTAAGGTAACAG
 GCTCGTATAATCTGGTGGATACTCTAGTAAAGTCAGGACTGACAGAGGTGT
 TCGGTTCAACTGGAGATTA
 TAGCAATATGTGTAATTTAGATGTGAGTGTGACGCTATGATCCACAAAAC
 GTATATAGATGTCAATGAA
 GAGTATACAGAAGCAGCTGCAGCAACTTGTGCACTGGTGTGCACTGTGC
 ATCAACAATTACAAATGAGT
 TCTGTGTAGATCATCCGTTTCATCTATGTGATTAGGCATGTTGATGGAAAAA
 TTCTTTTCGTTGGTAGATA
 TTGCTCTCCAACAATAATTGTTAACCATTTTTTTTAAAAAAAATAGAAAA
 AACATGTGGTATTAGTGCA
 GGTCGTTGTTCTTCCAATTGCAATTGGTAAGATGACAGCCAACCTTTAGTAC
 CCACGTCTTTTCACCACAG
 CACTGTGGATGTGACAGACTGACCAGTATTGATGACGTCAAACAATGTTTG
 ACTGAATATATTTATTGGT
 CGTCCTATGCATACCGCAACAGGCAATGCGCTGGACAGTTGTATTCCACAC
 TCCTCTCTTTTAGAGATGA
 TGCGGAATTAGTGTTTCATCGACATTCGCGAGCTGGTAAAAAATATGCCGTG
 GGATGATGTCAAAGATTGT
 ACAGAAATCATCCGTTGTTATATACCGGATGAGCAAAAAACCATCAGAGA
 GATTTTCGGCCATCATCGGAC
 TTTGTGCATATGCTGCTACTTACTGGGGAGGTGAAGACCATCCCACTAGTA
 ACAGTCTGAACGCATTGTT
 TGTGATGCTTGAGATGCTCAATTACGTGGATTATAACATCATATTCCGGCG
 TATGAATTGATGAGTTGTA
 CATCTTGACATTTTCTTCTTTCTTCTCTCTCCCTTTCCCAGAAACAACTTT
 TTTACCCACTATAAAAT
 AAAATGAGTATACTACCTGTTATATTCTTCCTATATTTTTTTTATTCTTCATT

CGTTCAGACTTTTAACG
 CGTCTGAATGTATCGACAAAGGGTAATATTTTGCATCATTCATGGAGTTAG
 AAAACGAGCCAGTAATCTT
 ACCATGTCCTCAAATAAATACGCTATCATCCGGATATAATATATTAGATAT
 TTTATGGGAAAAACGAGGA
 GCGGATAATGATAGAATTATACCGATAGATAATGGTAGCAATATGCTAAT
 TCTGAACCCGACACAATCAG
 ACTCTGGTATTTATATATGCATTACCACGAACGAAACCTACTGTGACATGA
 TGTCGTTAAATTTGACAAT
 CGTGTCTGTCTCAGAATCAAATATAGATTTTATCTCGTATCCACAAATAGT
 AAATGAGAGATCTACTGGC
 GAAATGGTATGTCCCAATATTAATGCATTTATTGCTAGTAACGTAAACGCA
 GATATTATATGGAGCGGAC
 ATCGACGCCTTAGAAATAAGAGACTTAAACAACGGACACCTGGAATTATT
 ACCATAGAAGATGTTAGAAA
 AAATGATGCTGGTTATTATACATGTGTTTTAGAATATATATACGGTGGCAA
 AACATATAACGTAAACCAGA
 ATTGTAAAATTAGAGGTACGGGATAAAATAATACATCCTACTATGCAATTA
 CCAGAAGGTGTTGTAACCT
 CAATAGGTAGTAATTTGACTATTGCGTGTAGAGTATCGTTGAGACCTCCCA
 CAACGGATGCAGACGTCTT
 TTGGATAAGTAATGGTATGTATTACGAAGAAGATGATGGGGACGGAGACG
 GTAGAATAAGTGTAGCAAAT
 AAAATCTATATGACCGATAAGAGACGTGTTATTACATCCCGGTAAACATT
 AATCCTGTCAAGGAAGAAG
 ATGCTACAACGTTTACGTGTATGGCGTTTACTATTCCTAGCATCAGCAAAA
 CAGTACTGTTAGTATAAC
 GTGAATGTATGTTGTTACATTTCCATGTCAATTGAGTTTATAAGAATTTTAA
 TACATTATCTTCCAACAA
 GCAATTGACGAACGTATTGCTATGATTAACCTCCACGATACTATGCATATT
 ATTAATCATTAACCTTGCAG
 ACTATACCTAGAGCTATTTTGACATACTCGTGTTCTTGTGTAATTGCAGTAT
 CTATATTATTAAGTACG
 TAAATCTAGCTATAGTTTTATTATTTAATTTTAGATAATATACCGTCTCCTT

ATTTTAAAAATTGCCAC
 ATCCTTTATTAAATCATGAATGGGAATTTCTATGTCATCGTTAGTATATTGT
 GAACAACAAGAGCAGATA
 TCTATAGGAAAGGGTGGAATGCGATACATTGATCTATGTAGTTTTAAAAACA
 CACGCAAACCTTTGAAGAAT
 TTATATAAATCATTCCATCGATACATCCTTCTATGTTGACATGTATATATCC
 AGGAATTCTTTTATTAAT
 GTCAGGAAATGTATAAACTAAAACATTGCCCGGAAGCGGAGCTTCTACCG
 GAGTTATATCCGTTCTTAAC
 TTACAAAATGTAACCAATACCTTTGCATGACTTGTTTTGTTCGGCAACGTT
 AGTTTAAACTTGACGAATG
 GATTAATTACAATAGCATGATCCGCGCATCTATTAAGTTTTTTTACTTTAAC
 GCCCTTGTATGTTTTTAC
 AGAGACTTTATCTAAATTTCTAGTACTTGTATGTGTTATAAATATAACGGG
 ATATAGAACCGAATCACCT
 ACCTTAGATACCCAATTACATTTTATCAGATCCAGATAATAAACAAATTTT
 GTCGCCCTAACTAATTCTA
 TATTGTTATATATTTTACAATTGGTTATGATATCATGTAATAACTTGGAAATC
 TAACGCACATCGTCGTAC
 GTTTACACAATTGTGATTTAGTGTAGTATATCTACACATGTATTTTTCCGCG
 CTATAGTATTCTGGACTA
 GTGATAAACTATCGTTATATCTGTCTTCAATGAACTCATCGAGATATTGC
 TCTCTGTCATATTCATACA
 CCTGCATAAACTTTCTAGACATCTTACAATCCGTGTTATTTTAGGATCATAT
 TTACATATTTACTGGTAT
 AAAGATGTTAGATTAGTTAATGGGAATCGTCTATAATAATGAATATTAAAC
 AATTATATGAGGACTTTTA
 CCACAAAGCATCATAAAAAATGAGTCGTCGTCTGATTTATGTTTTAAATATC
 AACCGCAAATCAACTCATA
 AAATACAAGAGAATGAAATATATACATATTTTAGTCATTGCAATATAGACC
 ATACTTCTACAGAACTTGA
 TTTTGTAGTTAAAAACTATGATCTAAACAGACGACAACATGTAACCTGGGTA
 TACTGCACTACACTGCTAT
 TTGTATAATAATTACTTTACAAACGATGTACTGAAGATATTATTAAATCAT

GACGTAAATGTAACGATGA
 AAACCAGTAGCGGACGTATGCCTGTTTATATATTGCTTACTAGATGTTGTA
 ATATTTACATGATGTAGT
 GATAGATATGATAGACAAAGATAAAAACCACTTATCGCATAGAGACTATT
 CCAACCTACTACTAGAGTAT
 ATAAAATCTCGTTACATGTTATTGAAGGAAGAGGATATCGATGAGAACAT
 AGTATCAACTTTATTAGATA
 AGGGAATCGATCCTAACTTTAAACAAGACGGATATACAGCGTTACATTATT
 ATTATTTGTGTCTCGACA
 CGTTTATAAACCAGGTGAGTGTAGAAAACCGATAACGATAAAAAAGGCCA
 AGCGAATTATTTCTTTGTTT
 ATACAACATGGAGCTAATCTAAACGCGTTAGATAATTGTGGTAATACACC
 ATTCCATTTGTATCTTAGTA
 TTGAAATGTGTAATAATATTCATATGACTAAAATGCTGTTGACTTTTAATC
 CGAATTTCAAATATGTAA
 TAATCATGGATTAACGCCTATACTATGTTATATAACTTCCGACTACATACA
 ACACGATATTCTTGTTATG
 TTAATACATCACTATGAAACAAATGTTGGAGAAATGCCGATAGATGAGCG
 TCGTATGATCGTATTCGAGT
 TTATCAAAACATATTCTACACGTCCTGCAGATTCGATAACTTATTTGATGA
 ATAGGTTTAAAAATATAAA
 TATTTATACCCGCTATGAAGGAAAGACATTATTACACGTAGCATGTGAATA
 TAATAATACACAAGTAATA
 GATTATCTTATACGTATCAACGGAGATATAAATGCGTTAACCGACAATAAC
 AAACACGCTACACAACCTCA
 TTATAGATAACAAAGAAAATTCCCCATATACCATTAATTGTTTACTGTATA
 TACTTAGATATATTGTAGA
 TAAGAATGTGATAAGATCGTTGGTGGATCAACTTCCATCTCTACCTATCTT
 CGATATAAAATCATTGAG
 AAATTCATATCCTACTGTATACTTTTAGATGACACATTTTACGATAGGCAC
 GTTAAGAATCGCGATTCTA
 AAACGTATCGATACGCATTTTCAAATACATGTCGTTTCGATAAATACGATG
 GTATAATAACTAAATGTCA
 CGACGAAACAATGTTACTCAAACGTCCACTGTTCTAGACACTACACTATA

TGCAGTTTTAAGATGTCAT
 AATTCGAGAAAGTTAAGAAGATACCTCACCGAGTTAAAAAATATAATAA
 CGATAAGTCCTTTAAAATAT
 ATTCTAATATTATGAATGAGAGATACCTTAATGTATATTATAAAGATATGT
 ACGTGTCAAAGGTATATGA
 TAAACTATTTCTGTGTTTTACAGATAAAAATTGTCTACTAACATTACTACCT
 TCAGAAATTATATACGAA
 ATATTATACATGCTGACAATTAACGATCTTTATAATATATCGTATCCACCT
 ACCAAAGTATAGTTGTATT
 TTTCTCATGCGATGTGTGTAAAAAACTGATATTATATAAATATTTTAGTG
 CCGTATAATAAAGATGACG
 ATGAAAATGATGGTACATATATATTTCGTATCATTATCATTATTGTTATTGC
 TATTCCACAGTTACGCCA
 TAGACATCGAAAATGAAATCACAGAATTCTTCAATAAAATGAGAGATACT
 CTACCAGCTAAAGACTCTAA
 ATGGTTGAATCCAGCATGTATGTTTCGGAGGCACAATGAATGATATGGCCA
 CTCTAGGAGAGCCATTCAGT
 GCAAAGTGTCTCCTATTGAAGACAGTCTTTTATCGCACAGATATAAAGAC
 TATGTGGTTAAATGGGAGA
 GGCTAGAAAAGAATAGACGGCGACAGGTTTCTAATAAACGTGTAAACAT
 GGTGATTTATGGATAGCCAA
 CTATACATCTAAATTCAGTAACCGTAGGTATTTGTGCACCGTAACTACAAA
 GAATGGTGACTGTGTTTCAG
 GGTATAGTTAGATCTCATATTA AAAAACCTCCTTCATGCATTCCAAAAACA
 TATGAACTAGGTACTCATG
 ATAAGTATGGCATAGACTTATACTGTGGAATTCTTTACGCAAAACATTATA
 ATAATATAACTTGGTATAA
 AGATAATAAGGAAATTAATATCGACGACATTAAGTATTCACAAACGGGAA
 AGGAATTAATTATTCATAAT
 CCAGAGTTAGAAGATAGCGGAAGATACGACTGTTACGTTTCATTACGACGA
 CGTTAGAATCAAGAATGATA
 TCGTAGTATCAAGATGTAAAATACTTACGGTTATACCGTCACAAGACCACA
 GGTTTAACTAATACTAGA
 TCCGAAAATCAACGTAACGATAGGAGAACCTGCCAATATAACATGCACTG

CTGTGTCAACGTCATTATTG
 ATTGACGATGTACTGATTGAATGGGAAAATCCATCCGGATGGCTTATAGG
 ATTCGATTTTGATGTATACT
 CTGTTTTAACTAGTAGAGGCGGTATCACCGAGGCGACCTTGTACTTTGAAA
 ATGTTACTGAAGAATATAT
 AGGTAATACATATAAATGTCGTGGACACAACCTATTATTTTGAAAAACCCT
 TACAACTACAGTAGTATTG
 GAGTAAATATACAATGCATTTTTATATACATTACTGAATTATTATTACTGA
 ATTATTATTACTGAATTAT
 TATTAATTATATCGTATTTGTGCTATAGAATGGATGAAGATACGCGACTAT
 CTAGGTATTTGTATCTCAC
 CGATAGAGAACATATAAATGTAGACTCTATTAAACAGTTGTGTAAAATATC
 AGATCCTAATGCATGTTAT
 AGATGTGGATGTACGGCTTTACATGAGTACTTTTATAATTATAGATCAGTC
 AACGGAAAATACAAGTATA
 GATACAACGGTTACTATCAATATTATTCATCTAGCGATTATGAAAATTATA
 ATGAATATTATTATGATGA
 TTATGATAGAACTGGTATGAACAGCGAGAGCGATAGTGAGAGTGATAATA
 TATCAATCAAAACAGAATAT
 GAGAATGAATATGAATTCTATGATGAAACACAAGATCAAAGTACACAACA
 CAATGACTTATAAAAATACT
 AAAACTGGAGAGACTGATTACACGTACCTCTCTAATGGGGGTTGCCTGCAT
 ACTATCGTAATGGGGTCGA
 TGGTTGATTATTGATTAGTATATTCCTTATTCACACAAAAAGAACATTTTAA
 TAAACATGAAACCACTGT
 CTAAATGTAATTATGATCTTGATTATAGATGAAGATCAGCCTTTAGAGGA
 TTTTAACCAGTATGTTTAA
 TATGAAAAAATAAACATAACATATTTTGAGATTAAGCGCTATTGTGCTTA
 ATTATTTTGCTCTATAAAC
 TGAATATATAGCCACAATTATTGACGGGCTTGTTTATGACCGGCAATCATG
 AATTACAGAAATTATCTC
 TGGCTATATATCTTACTGCGACATGTTTCGTGGTGTTATGAAACATGCATAA
 GAAAAACTGCGTTGTATCA
 TGACATTCAATTGGAGCATGTAGAAGACAATAAAGATAGTGTAGCGTCGC

TACCGTACAAGTAGTCAATC
 AAAGAGAACGTAGTAGATTGTTGGCTACATTTAATTGGACAGATATAGCT
 GAGGGTGT TAGAAATGAGTT
 CATTAAAATATGTGATATCAACGGAACATATTTATATAATTATACTATTGC
 TGTTAGTATAATTATTGAT
 TCCACGGAAGAACTACCAACAGTTACTCCAATTACAACAACATATGAACC
 TTCTACATATAATTATACTA
 TCGATGATAGCACTGTTATTACTACTGAAGAACTACAAGTGACTCCTCATA
 TGGATCTCCATCGATGATA
 CATGTATTAATACTTTCCGAATAAGTCTTTTAAATATTGTATTAATTATG
 AAAAACTATGCTATGCGA
 GTATGATGCAAAGATGTTTAATGATACGATACTAGATTTTATCTCTAGCGA
 GAGATGTCGTTAGAATCAT
 TTATCATAACTACGTTTAATAATAATTCATCAACGAATATCGATAACATGT
 GTCATTTATACGTTAAAGT
 CTGTCCGTCTTCTCTATTGTTTAGACTGTTTGTAGAATGCTGTGATATAAAC
 AAACTAGTAGAAGGTACG
 ACTCCGTTACACTGTTATCTAATGAATGAAGGATTTGAATCATCTGTTTAA
 AAAAACCTATTAAAGGAGT
 ATGTCATGAATACGTTTAATGTTTCATGACATCCATTACACAAATATTTAAC
 TCATGATGAAGTTGAGAAT
 GATATGCTTTCTGATAGTATAGATAGCTTTAGCTAATATAAAAAATATATTA
 ATCCACTATATATTCTAGA
 CTTGATTTAAAACCGATAAACTACTACTACGTACTGTATAAGTTGTTAAAA
 AAAGGAGCAGACCCTAATT
 ATGTAGATGATAGAGGTAATACTTTTCTTCATTACTTCTGCATCTATATGTC
 CACTTATGAGAAAACGTC
 ATTCAATAAGATGCATCGTGAAAAGAAATTTATTAAAGAGTTGGTAAAAT
 ATGAAACCGAAAGTAAATAA
 TATAGGAAATACACCTCTACATAACTACGTATCTCAATATGATATCACTCT
 CATTCCCTCATCCACAACCC
 ATTAAAAAAATGGAAATTAAAGCCCTCTATTAGCATAAACGGCTACAGGT
 CTACCTTTACAATGGCCTTT
 CCTTGTGCCAGTTCAGACCCTGTCATTGCCACGCTACTAAGGACTCCCTG

AATACCGTGGCCGACGTCA
 GACATTGTCTGACTGAATACATCCTGTGGGTTTCTCATAGATGGACCCATA
 GAGAAAGCGCAGGGTCTCT
 CTACAGGCTTCTCATCTCTTTTCAGAACTGATGCAACGGAGCTCTTTGGTGG
 TGAGTTGAAGGATTCACTT
 CCGTGGGACAATATCGACAATTGCGTGGAGATCATTAAATGTTTCATCAGA
 AATGACTCCATGAAAACCG
 CCGAAGAACTTCGTGCAATCATTGGACTTTGTACTCAATCAGCTATCGTCT
 CTGGAAGAGTCTTCAACGA
 TAAGTATATCGACATACTACTTATGCTGCGAAAGATTCTGAACGAGAACG
 ACTATCTCACCTCTTGGAT
 CATATCCGCACTGCTAAATACTAAATCTCCTTCATGCTCTCTCACTACACTT
 TTTATCATCTTATGAGGA
 ATGATTGCCTTCATCATTTTTTCGTGAAATAGGAATAATTAGCACCAGAATA
 GCTATGGATTATTGTGGTA
 GAGAGTGCCTATTCTATGTCGTCTACTGGATGAAGATGTGACGTACAAAA
 AAATAAACTAGAGATTGA
 AACGTGTCACAACTTATCAAAACATATAGATAGACGAGGAAACAATGCGC
 TACATTGTTACGTCTCCAAT
 AAATGCGATACAGACATTAAGATTGTTTCGACTGTTACTCTCTCGCGGAGTC
 GAGAGACTTTGTAGAAACA
 ACGAAGGATTAACTCCGCTAGGAGCATACAGTAAGCATAGATACGTAAAA
 TCTCAGATTGTGCATCTACT
 GATATCCAGCTATTTCGAATTCCTCTAACGAACTCAAGTCGAATATAAATGA
 TTTCGATCTGTCTTCGGAT
 AATATCGACTTACGTCTGCTAAAATACCTAATTGTGGATAAACGGATACGT
 CCGTCCAAGAATACGAATT
 ATGCAATCAATGGTCTCGGATTGGTGGATATATACGTAACGACGCCTAATC
 CGAGACCAGAAGTATTGCT
 ATGGCTTCTTAAATCAGAATGTTACAGCACCGGTTACGTATTTTCGTACCTG
 TATGTACAACAGTGATATG
 TGTAAGAACTCTCTTCATTACTATATATCGTCTCATAGAGAATCTCAATCTC
 TATCCAAGGATGTAATTA
 AATGTTTGATCAATAACAATGTTTCCATCCATGGCAGAGACGAAGGAGGA

TCTTTACCCATCCAATACTA
 CTGGTCTTTCTCAACCATAGATATAGAGATTGTTAAATTATTATTAATAAAA
 GGATGTGGACACGTGTAGA
 GTATACGACGTCAGCCCTATATTAGAGGCGTATTATCTAAACAAGCGATT
 AGAGTAACCCCATATAATG
 TAGACATGGAAATCGTTAATCTTCTTATTGAGAGACGTCATACTCTTGTCG
 ACGTAATGCGTAGTATTAC
 TTCGTACGATTCCAGAGAATATAACCACTACATCATCGATAACATTCTAAA
 GAGATTTAGACAACAGGAT
 GAATCCATCGTACAAGCCATGTTGATAAACTACTTACATTACGGCGATATG
 GTCGTTTCGATGCATGTTAG
 ATAACGGACAACAACCTATCCTCTGCACGACTACTTTGTTAATAATAATCTC
 GTCGATGTAAACGTCGTAA
 GGTTCATCGTGGAAAATATGGACACGCGGCTGTAAATCACATATCTAACA
 ATGGCCGTCTATGTATGTAC
 GGTCTGATATTATCGAGATTTAATAATTGCGGGTATCACTGTTATGAAACC
 ATACTAATAGATGTATTTG
 ATATACTAAGCAAGTACATGGATGATATAGATATGATCGATAATGAGAAT
 AAAACTCTACTATATTACGC
 GGTCGATGTCAATAATATACAATTTGCAAAGCGGTTATTGGAATATGGAGC
 GAGTGTTACAACATCACGC
 TCGATAATCAATACGGCCATCCAGAAAAGCAGTTACCAAAGAGAAAACAA
 AACGAGGATAGTTGATTTAT
 TACTTAGCTACCATCCCCTCTAGAGACTATGATTGACGCATTTAATAGAG
 ATATACGCTATCTATATCC
 TGAACCATATTTCGCCTGTATCAGATACGCCTTAATCCTAGATGATGATTTT
 CCTTCTAAAGTAAGTATG
 ATATCGCCGGTCATCATAAGGAACTAAAGCGCTATAGAGTAGACATTAAT
 AGAATGAAGAATGCCTACAT
 ATCAGGCGTCTCCATGTTTGATATATTATTTAAACGAAGCAAACGCCACAG
 ACTGAGATACGCAAAGAAT
 CCGACATCAAATGGTACAAAAAAGAACTAACGTCCATCATTACAGAACT
 GTAAAGAACAGTGAGAGGAT
 CGACTCCATAGTGGACAACATTAATACAGACGATAACTTGATTTTCGAAATT

ACCCATGGAGATACTTTAT
 TACTCCATTAAATAATTTATCATGGAGTGATAATGTCCTGTTTCATTTGTTT
 CCATGACATATTACAAAA
 TCGATTCCGTCCAAGATGATAAAAACATTTACCGGCATCATAAACACGGA
 GTTTATTTTATATGTCTCGC
 ATAAACATTACTAAAAAATATATTGTTCTGTTTTCTTTTTCTTTTTCTTTT
 TCTTTCGTACATCTCTA
 ATTATGAAAAAGTAAATGATGAAATGTATGAGATGGGCGAGATGGACGAG
 ATTGTGAGCATCGTTCGCGA
 CAGTATGTGGTACATACCTAACGTATTTATGGACGACGGTAAGAATGAAG
 GTCACGTTTCTGTCAACAAT
 GTTTGTCATATGTATTTTACGTTCTTTGATGTGGATACATCGTCTCATCTGT
 TTAAGCTAGTTATTAAAC
 ACTGCGATCTGAATAAACGAGGTAACCTCTCCATTACATTGCTATACGATGA
 ATACACGATTTAATCCATC
 TGTATTAAAGATATTGTTACACCACGGCATGCGTAACTTTGATAGCAAGGA
 TGAAAAAGGACACCACTAT
 CTGATTCATTCACTATCAATCGATAACAAGATCTTTGATATACTAACGGAC
 ACCATTGATGACTTTAGTA
 AATCATCCGATCTATTGCTGTGTTATCTTAGATATAAATTCAATGGGAGCT
 TAAACTACTACGTTCTGTA
 CAAAGGATCCGACCCTAATTGCGCCGACGAGGATGAACTCACTTCTCTTCA
 TTACTACTGTAAACACATA
 TCCACGTTCTACAAAAGCAATTATTACAAGTTAAGTCACACTAAGATGCGA
 GCCGAGAAGCGATTCATCT
 ACGCGATAATAGATTATGGAGCAAACATTAACGCGGTTACACACTTACCTT
 CAACAGTATACCAAACATA
 GTCCTCGTGTGGTGTATGCTCTTTTATCTCGAGGATACGTAATAATCTTGAT
 TGTACACCCATCATGGAA
 CGATTGTGCAACAGGTCATATTCTCATAATGTTACTCAATTGGCACGAACA
 AAAGGAAGAAGGACAACAT
 CTACTTTATCTATTCATAAAACATAATCAAGGATACACTCTCAATATACTA
 CGGTATCTACTAGATAGGT
 TCGACATTCAGAAAGACGAATACATATACCGCCTTTCAAATTGTAACAAC

AATGTTGCCTCATACATCG
 GATACGACATCAACCTTCCGACTAAAGACGGTATTCGACTTGGTGTTTGAA
 AACAGAAACATCATATACA
 AGGCGGATGTTGTGAATGACATCATCCACCACAGACTGAAAGTATCTCTAC
 CTATGATTAAATCGTTGTT
 CTACAAGATGTCAGAATTCTCTCCCTACGACGATTACTACGTAAAAAAGAT
 ACTAGCCTACTGCCTATTA
 AGGGACGAGTCATTCGCGGAACTACATAGTAAATTCTGTTTAAACGAGGA
 CTATAAAAGTGTATTTATGA
 AAAATATATCATTCGATAAGATAGATTCCATCATCGTGACATAAGTCGCCT
 CAAAGAGATTCTGAATCTCC
 GACACCGACCTGTATACGGTATCACAGCTATCTTGAAGCCATACATTCGGA
 CAGACACATTTCAATTTCCC
 ATGTACGACGATCTCATAGAACAGTGCCATCTATCGATGGAGCGTAAAAG
 TAAACTCGTCGACAAAGCAC
 TCAATAAATTAGAGTCTACCATCGGTCAATCTAGACTATCGTATTTGCCTC
 CGGAAATTATGCGCAATAT
 CATCTAAACAGTATGTTGTACGGAAAGAACCATTACAAATATTATCCATGA
 TAGAAAGAAAATATCTATA
 TGATTGGAGAAGTAGGAAACAGGAACACGACAACGATTACTACATTATTA
 AATTATGAAGTCCGTATTAT
 ACTCGTATATATTGTTTCTCTCATGTATAATAATAAACGGAAGAGATATAG
 CACCGCATGCACCATCCGA
 TGGAAAGTGTAAGACAACGAATACAAACGCCATAATTTGTGTCCGGGAA
 CATACGCTTCCAGATTATGC
 GATAGCAAGACTAACACACAATGTACGCCGTGTGGTTCGGGTACCTTCAC
 ATCTCGCAATAATCATTTAC
 CCGCTTGTCTAAGTTGTAACGGAAGACGCGATCGTGTAACACTACTCACAA
 TAGAATCTGTGAATGCTCT
 CCCGGATATTATTGTCTTCTCAAAGGATCATCCGGATGCAAGGCATGTGTT
 TCCCAAACAAAATGTGGAA
 TAGGATACGGAGTATCCGGAGACGTCATCTGTTCTCCGTGTGGTCTCGGAA
 CATATTCTCACACCGTCTC
 TTCCGCAGATAAATGCGAACCCGTACCCAGAAATACCTTTAACTATATCGA

TGTGGAAATTAATCTGTAT
 CCCGTCAACGACACGTCGTGTACTCGGACGACCACTACCGGTCTCAGTGAA
 TCCATCTCAACGTCGGAAC
 TAACTATTACTATGAATCATAAAGACTGTAATCCCGTATTTCGTGATGGAT
 ACTTCTCCGTTCTTAATAA
 GGTAGCGACTTCAGGATTCTTTACAGGAGAAAGGTGTGCACTCTGAATTC
 GAGATTAAATGCAATAACA
 AAGATTCTTCCTCCAAACAGTTAACGAAAGCAAAGAATGATGACGGTATC
 ATGCCGCATTCGGAGACTGT
 ATATCTAGCGTCGACATCTATATACTATATAGTAATACCAATACTCAAGAC
 TACGAAACTGATACAATCT
 CTTATCATGTGGGTAATGTTCTCGATGTCGATAGCCATATGCCCGGTAGTT
 GCGATATACATAAACTGAT
 CACTAATTCCAAACCCACCCGCTTTTTATAGTAAGTTTTTCACCCATAAATA
 ATAAATACAATAATTAAT
 TTCTCGTAAAAGTAGAAAATATATTCTAATTTATTGCATGGTAAGGAAGTA
 GAATCATAAAGAACAGTAC
 TCAATCAATAGCAATTATGAAACAATATATCGTCCTGGCATGCATGTGCCT
 GCCAGTCTTCAGCAATCAT
 CCTCATCCTCCTCCTCGTGTACGGAAGAAGAAAACAAACATCATATGGGA
 ATCGATGTTATTATCAAAGT
 CACAAAGCAAGACCAAACACCGACCAATGATAAGATTTGCCAATCCGTAA
 CGGAAATTACAGAGTCCGAG
 TCAGATCCAGATCCCGAGGTGGAATCAGAAGATGATTCCACATCAGTCGA
 GGATGTAGATCCTCCTACCA
 CTTATTACTCCATCATCGGTGGAGGTCTGAGAATGAACTTTGGATTACCA
 AATGTCCTCAGATTAAATC
 CATCTCAGAATCCGCTGATGGAAACACAGTGAATGCTAGATTGTCCAGCGT
 GTCCCCAGGACAAGGTAAG
 GACTCTCCCGCGATCACTCGTGAAGAAGCTCTGGCTATGATCAAAGACTGT
 GAGGTGTCTATCGACATCA
 GATGTAGCGAAGAAGAGAAAGACAGCGACATCAAGACCCATCCAGTACTC
 GGGTCTAACATCTCTCATAA
 GAAAGTGAGTTACGAAGATATCATCGGTTCAACGATCGTCGATACAAAAT

GTGTCAAGAATCTAGAGTTT
 AGCGTTCGTATCGGAGACATGTGCAAGGAATCATCTGAACTTGAGGTCAA
 GGATGGATTCAAGTATGTCTG
 ACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACCGATGATACTTCACTCATCGATTCAA
 CAAAACCTCAAAGCGTGTGT
 CTGAATCGATAACTCTATTCATCTGAAATTGGATGAGTAGGGTTAATCGAA
 CGATTCAAGGCACACCACGA
 ATTAAAAAAGTGTACCGGACACTATATTCCGGTTTGCAAAACAAAAATGTT
 CTTAACTACATTCACAAAA
 AGTTACCTCTCGTTACTTCTTCTTTTTCTGTCTCAATAGTGTGATACGATTA
 TGACACTATTCCTATTCC
 TATTCCTATTTCTTTTCAGGGTATCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATG
 GTCTCATAAAAAAAGTTT
 TACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCATAAAAAAAGT
 TTTACAAAAATATTTTTA
 TTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCATAAAAAAAGTTTACAAAAATATTTT
 TATTCTCTTTCTCTCTTT
 GATGGTCTCATAAAAAAAGTTTACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCT
 TTGATGGTCTCATAAAAA
 AAGTTTTACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCATAAA
 AAAAGTTTTACAAAAATA
 TTTTTATTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCATAAAAAAAGTTTACAAAAA
 TATTTTTATTCTCTTTCT
 CTCTTCGATGGTCTCACAAAAAAAGTTTACAAAAATATTTTTATTCTCTTT
 CTCTCTTTGATGGTCTCA
 TAAAAAAAGTTTACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCT
 CATAAAAAATATTAAACC
 TCTTTCTGATGGTGTCACTAAAATATTTTTATTCTCATTCTCATTTTCTCTTT
 CTCTCTTCAATGGAGTC
 ATAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAA
 ACCTCTTTCTGATGGTGT
 CACTAAAATATTTTTATTCTCATTCTCATTTTCTCTTTCTCTCTTCAATGGAG
 TCATAAAATATTTTTAT
 TCTCTTTCTCTCTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGG

	ACAAAAATATTAAACCTC TTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCCTTTCTCACAAAAA TATTAAACCTCTTTCTGA TGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCCTTTCTCACAAAAATATTAAA CCTCTTTCTGATGGAGTC TCCTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAA AAAAGTTTTATCTCTTTCT CCTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAA AAAGTTTTATCTCTTTCTC CTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAAA AAGTTTTATCTCTTTCTCC TTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAA AGTTTTATCTCTTTCTCCT TTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTA TCTCTTTCTCCTTCGATGG TCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTAT CTCTTTCTCCTTCGATGGT CTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATC TCTTTCTCCTTCGATGGTC TCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGTCTCTATAAAGCGATTGATTTT TCTTACCCTCTAGAGTTT CCTACGGTCGTTGGTCACACATTTTTTTCTAGACACTAAATAAATAGTAAA ATTAAATTAATTATAAAAT TATGTATATGATTTACTAACTTTAGTTAGATAAGTTAGTAATACATAAATTT TAGTATATTAATATTATA TTTTAAA
B8R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в	ATGAGATATATTATAATTCTCGCAGTTTTGTTCAATTAATAGTATACACGC TAAAATAACTAGTTATAAGTTTGAATCCGTCAATTTTGATTCCAAAATTG AATGGACTGGGGATGGTCTATACAATATATCCCTTAAAAATTATGGCATC AAGACGTGGCAAACAATGTATACAAATGTACCAGAAGGAACATACGACAT ATCCGCATTTCCAAAGAATGATTTTCGTATCTTTCTGGGTAAATTTGAAC AAGGCGATTATAAAGTGGAAGAGTATTGTACGGGACTATGCGTCGAAGTA AAAATTGGACCACCGACTGTAACATTGACTGAATACGACGACCATATCAA TTTGTACATCGAGCATCCGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAAAGATTCCTA

GenBank No. M35027. 1: 169594.. 170412) (SEQ ID NO: 591)	TTTACAAACGCGGTGACATGTGTGATATCTACTTGTTGTATACGGCTAAC TTCACATTTCGGAGATTCTGAAGAACCAGTAACATATGATATCGATGACTA CGATTGCACGTCTACAGGTTGCAGCATAGACTTTGCCACAACAGAAAAAG TGTGCGTGACAGCACAGGGAGCCACAGAAGGGTTTCTCGAAAAAATTACT CCATGGAGTTCGGAAGTATGTCTGACACCTAAAAAGAATGTATATACATG TGCAATTAGATCCAAAGAAGATGTTCCCAATTTCAAGGACAAAATGGCCA GAGTTATCAAGAGAAAAATTTAATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAA TTTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTACCACTTTTCTTAGCATGCTTAA CTTGACTAAATATTCATAA
B14R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 172887.. 173555) (SEQ ID NO: 592)	ATGAACCATTGTCTCCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAAGCAAAATG GTTGACGCCATTCGAAAAGGAATTTACCAGTGATTATCCCTTTTACGTAT CACCAACGGAAATGGTAGATGTAAGTATGATGTCTATGTACGGCGAGCTA TTTAATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCTGGCAACTTTTCAATCATAGA ACTGCCATATGTTGGAGATACTAGTATGATGGTCATTCTTCCAGACAAGA TTGATGGATTAGAATCCATAGAACAAAATCTAACAGATACAAATTTTAAG AAATGGTGTAACCTCTCTGGATGCTATGTTTATAGATGTTTACATTCCCAA GTTTAAGGTAACAGGCTCGTATAATCTGGTGGATACTCTAGTAAAGTCAG GACTGACAGAGGTGTTTCGGTTCAACTGGAGATTATAGCAATATGTGTAAT TTAGATGTGAGTGTCGACGCTATGATCCACAAAACGTATATAGATGTCAA TGAAGAGTATACAGAAGCAGCTGCAGCAACTTGTGCACTGGTGTGCACT GTGCATCAACAATTACAAATGAGTTCTGTGTAGATCATCCGTTTCATCTAT GTGATTAGGCATGTTGATGGAAAAATTCTTTTCGTTGGTAGATATTGCTC TCCAACAACATAATTGTAA
B15R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в	ATGACAGCCAACTTTAGTACCCACGTCTTTTCACCACAGCACTGTGGATG TGACAGACTGACCAGTATTGATGACGTCAAACAATGTTTGACTGAATATA TTTATTGGTCGTCCTATGCATACCGCAACAGGCAATGCGCTGGACAGTTG TATTCACACTCCTCTCTTTTAGAGATGATGCGGAATTAGTGTTTCATCGA CATTCGCGAGCTGGTAAAAAATATGCCGTGGGATGATGTCAAAGATTGTA CAGAAATCATCCGTTGTTATATACCGGATGAGCAAAAAACCATCAGAGAG ATTTTCGGCCATCATCGGACTTTGTGCATATGCTGCTACTTACTGGGGAGG TGAAGACCATCCCACTAGTAACAGTCTGAACGCATTGTTTGTGATGCTTG

GenBank No. M35027. 1: 173632.. 174081) (SEQ ID NO: 593)	AGATGCTCAATTACGTGGATTATAACATCATATTCCGGCGTATGAATTGA
B16R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 174164.. 175144) (SEQ ID NO: 594)	ATGAGTATACTACCTGTTATATTTCTTCCTATATTTTTTTATTCTTCATT CGTTCAGACTTTTAACGCGTCTGAATGTATCGACAAA GGGTAATATTTT GCATCATTCATGGAGTTAGAAAACGAGCCAGTAATCTTACCATGTCCCTCA AATAAATACGCTATCATCCGGATATAATATATTAGATATTTTATGGGAAA AACGAGGAGCGGATAATGATAGAATTATACCGATAGATAATGGTAGCAAT ATGCTAATTCTGAACCCGACACAATCAGACTCTGGTATTTATATATGCAT TACCACGAACGAAACCTACTGTGACATGATGTCGTAAATTTGACAATCG TGTCTGTCTCAGAATCAAATATAGATTTTATCTCGTATCCACAAATAGTA AATGAGAGATCTACTGGCGAAATGGTATGTCCCAATATTAATGCATTTAT TGCTAGTAACGTAAACGCAGATATTATATGGAGCGGACATCGACGCCTTA GAAATAAGAGACTTAAACAACGGACACCTGGAATTATTACCATAGAAGAT GTTAGAAAAAATGATGCTGGTTATTATACATGTGTTTTAGAAATATATATA CGGTGGCAAAACATATAACGTAACCAGAATTGTAAAATTAGAGGTACGGG ATAAAATAATACATCCTACTATGCAATTACCAGAAGGTGTTGTAACCTTCA ATAGGTAGTAATTTGACTATTGCGTGTAGAGTATCGTTGAGACCTCCAC AACGGATGCAGACGTCTTTTGGATAAGTAATGGTATGTATTACGAAGAAG ATGATGGGGACGGAGACGGTAGAATAAGTGTAGCAAATAAAATCTATATG ACCGATAAGAGACGTGTTATTACATCCCGGTAAACATTAATCCTGTCAA GGAAGAAGATGCTACAACGTTTACGTGTATGGCGTTTACTATTCCTAGCA TCAGCAAAACAGTTACTGTTAGTATAACGTGA
B17L CDS, вирус осповакц ины	ATGTCTAGAAAGTTTATGCAGGTGTATGAATATGACAGAGCAATATCT CGATGAGTTCATTGAAGACAGATATAACGATAGTTTTATCACTAGTCCAG AATACTATAGCGCGGAAAAATACATGTGTAGATATACTACACTAAATCAC AATTGTGTAAACGTACGACGATGTGCGTTAGATTCCAAGTTATTACATGA TATCATAACCAATTGTAAAATATATAACAATATAGAATTAGTTAGGGCGA

Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 175190.. 176212) (SEQ ID NO: 595)	CAAAATTTGTTTATTATCTGGATCTGATAAAATGTAATTGGGTATCTAAG GTAGGTGATTCGGTTCTATATCCCGTTATATTTATAACACATACAAGTAC TAGAAATTTAGATAAAGTCTCTGTAAAAACATACAAGGGCGTTAAAGTAA AAAAACTTAATAGATGCGCGGATCATGCTATTGTAATTAATCCATTCGTC AAGTTTAAACTAACGTTGCCGAACAAAACAAGTCATGCAAAGGTATTGGT TACATTTTGTAAAGTTAAGAACGGATATAACTCCGGTAGAAGCTCCGCTTC CGGGCAATGTTTTAGTTTATACATTTCTGACATTAATAAAAGAATTCCT GGATATATACATGTCAACATAGAAGGATGTATCGATGGAATGATTTATAT AAATTCTTCAAAGTTTGCGTGTGTTTTAAAACTACATAGATCAATGTATC GCATTCCACCCTTTCCTATAGATATCTGCTCTTGTTGTTTACAATATACT AACGATGACATAGAAATTCCCATTTCATGATTTAATAAAGGATGTGGCAAT TTTTAAAAATAAGGAGACGGTATATTATCTAAAATTAATAATAAACTA TAGCTAGATTTACGTACTTTAATAATATAGATACTGCAATTACACAAGAA CACGAGTATGTCAAAATAGCTCTAGGTATAGTCTGCAAGTTAATGATTAA TAATATGCATAGTATCGTGGGAGTTAATCATAGCAATACGTTTCGTCAATT GCTTGTTGGAAGATAATGTATAA
B18R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 176349.. 178073) (SEQ ID NO: 596)	ATGAGTCGTCGTCTGATTTATGTTTTAAATATCAACCGCAAATCAACTCA TAAAATACAAGAGAATGAAATATATACATATTTTAGTCATTGCAATATAG ACCATACTTCTACAGAACTTGATTTTGTAGTTAAAAACTATGATCTAAAC AGACGACAACATGTAACCTGGGTATACTGCACTACACTGCTATTTGTATAA TAATTACTTTACAAACGATGTACTGAAGATATTATTAATCATGACGTAA ATGTAACGATGAAAACCAGTAGCGGACGTATGCCTGTTTATATATTGCTT ACTAGATGTTGTAATATTTACATGATGTAGTGATAGATATGATAGACAA AGATAAAAACCACTTATCGCATAGAGACTATTCCAACCTACTACTAGAGT ATATAAAATCTCGTTACATGTTATTGAAGGAAGAGGATATCGATGAGAAC ATAGTATCAACTTTATTAGATAAGGGAATCGATCCTAACTTTAAACAAGA CGGATATACAGCGTTACATTATTATTATTTGTGTCTCGCACACGTTTATA AACCAGGTGAGTGTAGAAAACCGATAACGATAAAAAAGGCCAAGCGAAT T ATTTCTTTGTTTATACAACATGGAGCTAATCTAAACGCGTTAGATAATTG TGGTAATACACCATTCCATTTGTATCTTAGTATTGAAATGTGTAATAATA TTCATATGACTAAAATGCTGTTGACTTTTAATCCGAATTTCAAATATGT AATAATCATGGATTAACGCCTATACTATGTTATATAACTTCCGACTACAT ACAACACGATATTCTTGTTATGTTAATACATCACTATGAAACAAATGTTG

	GAGAAATGCCGATAGATGAGCGTCGTATGATCGTATTCGAGTTTATCAAA ACATATTCTACACGTCCTGCAGATTCGATAACTTATTTGATGAATAGGTT TAAAAATATAAATATTTATACCCGCTATGAAGGAAAGACATTATTACACG TAGCATGTGAATATAATAACACAAGTAATAGATTATCTTATACGTATC AACGGAGATATAAATGCGTTAACCGACAATAACAAACACGCTACACAAC CATTATAGATAACAAAGAAAATTCCCCATATACCATTAATTGTTTACTGT ATATACTTAGATATATTGTAGATAAGAATGTGATAAGATCGTTGGTGGAT CAACTTCCATCTCTACCTATCTTCGATATAAAATCATTTGAGAAATTCAT ATCCTACTGTATACTTTTAGATGACACATTTTACGATAGGCACGTTAAGA ATCGCGATTCTAAAACGTATCGATACGCATTTTCAAAATACATGTCGTTT GATAAATACGATGGTATAATAACTAAATGTCACGACGAAACAATGTTACT CAAACGTCCACTGTTCTAGACACTACACTATATGCAGTTTTAAGATGTC ATAATTCGAGAAAGTTAAGAAGATACCTCACCGAGTTAAAAAATATAAT AACGATAAGTCCTTTAAAATATATTCTAATATTATGAATGAGAGATACCT TAATGTATATTATAAAGATATGTACGTGTCAAAGGTATATGATAAACTAT TTCTGTTTTTCACAGATAAAAATTGTCTACTAACATTACTACCTTCAGAA ATTATATACGAAATATTATACATGCTGACAATTAACGATCTTTATAATAT ATCGTATCCACCTACCAAAGTATAG
B19R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 178145.. 179206) (SEQ ID NO:	ATGACGATGAAAATGATGGTACATATATATTTTCGTATCATTATCATTATT GTTATTGCTATTCCACAGTTACGCCATAGACATCGAAAATGAAATCACAG AATTCTTCAATAAAATGAGAGATACTCTACCAGCTAAAGACTCTAAATGG TTGAATCCAGCATGTATGTTTCGGAGGCACAATGAATGATATGGCCACTCT AGGAGAGCCATTTCAGTGCAAAGTGTCTCCTATTGAAGACAGTCTTTTAT CGCACAGATATAAAGACTATGTGGTTAAATGGGAGAGGCTAGAAAAGAAT AGACGGCGACAGGTTTCTAATAAACGTGTTAAACATGGTGATTTATGGAT AGCCAACTATACATCTAAATTCAGTAACCGTAGGTATTTGTGCACCGTAA CTACAAAGAATGGTGACTGTGTTTCAGGGTATAGTTAGATCTCATATTA AAACCTCCTTCATGCATTCCAAAAACATATGAACTAGGTACTCATGATAA GTATGGCATAGACTTATACTGTGGAATTCTTTACGCAAAACATTATAATA ATATAACTTGGTATAAAGATAATAAGGAAATTAATATCGACGACATTAAG TATTCACAAACGGGAAAGGAATTAATTATTCATAATCCAGAGTTAGAAGA TAGCGGAAGATACGACTGTTACGTTTATTACGACGACGTTAGAATCAAGA ATGATATCGTAGTATCAAGATGTAAAATACTTACGGTTATACCGTCACAA GACCACAGGTTTAAACTAATACTAGATCCGAAAATCAACGTAACGATAGG

597)	AGAACCTGCCAATATAACATGCACTGCTGTGTCAACGTCATTATTGATTG ACGATGTA CTGATTGAATGGGAAAATCCATCCGGATGGCTTATAGGATTC GATTTTGATGTATACTCTGTTTTAACTAGTAGAGGCGGTATCACCGAGGC GACCTTGTA CTTTGAAAATGTTACTGAAGAATATATAGGTAATACATATA AATGTCGTGGACACA ACTATTATTTTGAAAAAACCTTACA ACTACAGTA GTATTGGAGTAA
B20R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 179300.. 179683) (SEQ ID NO: 598)	ATGGATGAAGATACGCGACTATCTAGGTATTTGTATCTCACCGATAGAGA ACATATAAATGTAGACTCTATTAAACAGTTGTGTAAAATATCAGATCCTA ATGCATGTTATAGATGTGGATGTACGGCTTTACATGAGTACTTTTATAAT TATAGATCAGTCAACGGAAAATACAAGTATAGATACAACGGTTACTATCA ATATTATTCATCTAGCGATTATGAAAATTATAATGAATATTATTATGATG ATTATGATAGAACTGGTATGAACAGCGAGAGCGATAGTGAGAGTGATAAT ATATCAATCAAAACAGAATATGAGAATGAATATGAATTCTATGATGAAAC ACAAGATCAAAGTACACAACACAATGACTTATAA
B21R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027.	ATGTCGTTAGAATCATTTATCATAACTACGTTTAATAATAATTCATCAAC GAATATCGATAACATGTGTCATTTATACGTTAAAGTCTGTCCGTCTTCTC TATTGTTTAGACTGTTTGTAGAATGCTGTGATATAAACAACTAGTAGAA GGTACGACTCCGTTACACTGTTATCTAATGAATGAAGGATTTGAATCATC TGTTTTAAAAAACCTATTAAAGGAGTATGTCATGAATACGTTTAATGTTC ATGACATCCATTACACAAATATTTAA

1: 180585.. 180860) (SEQ ID NO: 599)	
B22R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027.	ATGATATCACTCTCATTCCTCATCCACAACCCATTAAAAAATGGAAATT AAAGCCCTCTATTAGCATAAACGGCTACAGGTCTACCTTTACAATGGCCT TTCCTTGTGCCCAGTTCAGACCCTGTCATTGCCACGCTACTAAGGACTCC CTGAATACCGTGGCCGACGTCAGACATTGTCTGACTGAATACATCCTGTG GGTTTCTCATAGATGGACCCATAGAGAAAGCGCAGGGTCTCTCTACAGGC TTCTCATCTCTTTCAGAACTGATGCAACGGAGCTCTTTGGTGGTGAGTTG AAGGATTCACTTCCGTGGGACAATATCGACAATTGCGTGGAGATCATTA ATGTTTCATCAGAAATGACTCCATGAAAACCGCCGAAGAACTTCGTGCAA TCATTGGACTTTGTACTCAATCAGCTATCGTCTCTGGAAGAGTCTTCAAC GATAAGTATATCGACATACTACTTATGCTGCGAAAGATTCTGAACGAGAA CGACTATCTCACCTCTTGGATCATATCCGCACTGCTAAATACTAA
1: 181199.. 181744) (SEQ ID NO: 600)	
B23R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027.	ATGATTGCCTTCATCATTTTTTCGTGAAATAGGAATAATTAGCACCAGAAT AGCTATGGATTATTGTGGTAGAGAGTGCACTATTCTATGTCGTCTACTGG ATGAAGATGTGACGTACAAAAAATAAACTAGAGATTGAAACGTGTCAC AACTTATCAAAACATATAGATAGACGAGGAAACAATGCGCTACATTGTTA CGTCTCCAATAAATGCGATACAGACATTAAGATTGTTGACTGTACTCT CTCGCGGAGTCGAGAGACTTTGTAGAAACAACGAAGGATTAACCTCCGCTA GGAGCATACAGTAAGCATAGATACGTAAAATCTCAGATTGTGCATCTACT GATATCCAGCTATTTCGAATTCCTCTAACGAACCAAGTCGAATATAAATG ATTTTCGATCTGTCTTCGGATAATATCGACTTACGTCTGCTAAAATACCTA ATTGTGGATAAACGGATACGTCCGTCCAAGAATACGAATTATGCAATCAA TGGTCTCGGATTGGTGGATATATACGTAACGACGCCTAATCCGAGACCAG

1: 181791.. 182951) (SEQ ID NO: 601)	AAGTATTGCTATGGCTTCTTAAATCAGAATGTTACAGCACCGGTTACGTA TTTCGTACCTGTATGTACAACAGTGATATGTGTAAGAACTCTCTTCATTA CTATATATCGTCTCATAGAGAATCTCAATCTCTATCCAAGGATGTAATTA AATGTTTGATCAATAACAATGTTTCCATCCATGGCAGAGACGAAGGAGGA TCTTTACCCATCCAATACTACTGGTCTTTCTCAACCATAGATATAGAGAT TGTTAAATTATTATTAATAAAGGATGTGGACACGTGTAGAGTATACGACG TCAGCCCTATATTAGAGGCGTATTATCTAAACAAGCGATTTAGAGTAACC CCATATAATGTAGACATGGAAATCGTTAATCTTCTTATTGAGAGACGTCA TACTCTTGTCGACGTAATGCGTAGTATTACTTCGTACGATTCCAGAGAAT ATAACCACTACATCATCGATAACATTCTAAAGAGATTTAGACAACAGGAT GAATCCATCGTACAAGCCATGTTGATAAACTACTTACATTACGGCGATAT GGTCGTTTCGATGCATGTTAGATAACGGACAACAACCTATCCTCTGCACGAC TACTTTGTAA
B24R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 183045.. 183497) (SEQ ID NO: 602)	ATGTACGGTCTGATATTATCGAGATTTAATAATTGCGGGTATCACTGTTA TGAAACCATACTAATAGATGTATTTGATATACTAAGCAAGTACATGGATG ATATAGATATGATCGATAATGAGAATAAACTCTACTATATTACGCGGTC GATGTCAATAATATACAATTTGCAAAGCGGTTATTGGAATATGGAGCGAG TGTTACAACATCACGCTCGATAATCAATACGGCCATCCAGAAAAGCAGTT ACCAAAGAGAAAACAAAACGAGGATAGTTGATTTATTACTTAGCTACCAT CCCACTCTAGAGACTATGATTGACGCATTTAATAGAGATATACGCTATCT ATATCCTGAACCATTATTCGCCTGTATCAGATACGCCTTAATCCTAGATG ATGATTTTCCTTCTAAAGTAAGTATGATATCGCCGGTCATCATAAGGAAC TAA
B25R CDS, вирус осповакц	ATGTCTCGCATAAACATTACTAAAAAAATATATTGTTCTGTTTTTCTTTT TCTTTTTCTTTTTCTTTCGTACATCTCTAATTATGAAAAAGTAAATGATG AAATGTATGAGATGGGCGAGATGGACGAGATTGTGAGCATCGTTCGCGAC AGTATGTGGTACATACCTAACGTATTTATGGACGACGGTAAGAATGAAGG

ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 183882.. 184661) (SEQ ID NO: 603)	TCACGTTTCTGTCAACAATGTTTGTTCATATGTATTTTACGTTCTTTGATG TGGATACATCGTCTCATCTGTTTAAGCTAGTTATTTAAACACTGCGATCTG AATAAACGAGGTAACCTCTCCATTACATTGCTATACGATGAATACACGATT TAATCCATCTGTATTAAAGATATTGTTACACCACGGCATGCGTAACTTTG ATAGCAAGGATGAAAAAGGACACCACTATCTGATTCATTCACTATCAATC GATAACAAGATCTTTGATATACTAACGGACACCATTGATGACTTTAGTAA ATCATCCGATCTATTGCTGTGTTATCTTAGATATAAATTCAATGGGAGCT TAAACTACTACGTTCTGTACAAAGGATCCGACCCTAATTGCGCCGACGAG GATGAACTCACTTCTCTTCATTACTACTGTAAACACATATCCACGTTCTA CAAAAGCAATTATTACAAGTTAAGTCACACTAAGATGCGAGCCGAGAAGC GATTCATCTACGCGATAATAGATTATGGAGCAAACATTAACGCGGTTACA CACTTACCTTCAACAGTATACCAAACATAG
B26R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 184606.. 184917) (SEQ ID NO: 604)	ATGGAGCAAACATTAACGCGGTTACACACTTACCTTCAACAGTATACCAA ACATAGTCCTCGTGTGGTGTATGCTCTTTTATCTCGAGGATACGTAATAA TCTTGATTGTACACCCATCATGGAACGATTGTGCAACAGGTCATATTCTC ATAATGTTACTCAATTGGCACGAACAAAAGGAAGAAGGACAACATCTACT TTATCTATTCATAAAACATAATCAAGGATACACTCTCAATATACTACGGT ATCTACTAGATAGGTTTCGACATTCAGAAAGACGAATACATATACCGCCTT TCAAAATTGTAA
B27R CDS, вирус осповакц	ATGTTGCCTCATAATCGGATACGACATCAACCTTCCGACTAAAGACGGT ATTGACTTGGTGTGTTTGAACAGAAACATCATATACAAGGCGGATGTTG TGAATGACATCATCCACCACAGACTGAAAGTATCTCTACCTATGATTAAA TCGTTGTTCTACAAGATGTCAGAATTCTCTCCCTACGACGATTACTACGT

ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 184923.. 185264) (SEQ ID NO: 605)	AAAAAAGATACTAGCCTACTGCCTATTAAGGGACGAGTCATTCGCGGAAC TACATAGTAAATTCTGTTTAAACGAGGACTATAAAAGTGTATTTATGAAA AATATATCATTCGATAAGATAGATTCCATCATCGTGACATAA
B28R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 185625.. 185993) (SEQ ID NO: 606)	ATGAAGTCCGTATTATACTCGTATATATTGTTTCTCTCATGTATAATAAT AAACGGAAGAGATATAGCACCGCATGCACCATCCGATGGAAAGTGTAAG ACAACGAATACAAACGCCATAATTTGTGTCCGGGAACATACGCTTCCAGA TTATGCGATAGCAAGACTAACACACAATGTACGCCGTGTGGTTCGGGTAC CTTCACATCTCGCAATAATCATTTACCCGCTTGTCTAAGTTGTAACGGAA GACGCGATCGTGTAACACTACTCACAATAGAATCTGTGAATGCTCTCCCG GATATTATTGTCTTCTCAAAGGATCATCCGGATGCAAGGCATGTGTTTCC CAAACAAAATGTGGAATAG
B29R CDS, вирус осповакц	ATGCATGTGCCTGCCAGTCTTCAGCAATCATCCTCATCCTCCTCCTCGTG TACGGAAGAAGAAAACAAACATCATATGGGAATCGATGTTATTATCAAAG TCACAAAGCAAGACCAAACACCGACCAATGATAAGATTTGCCAATCCGTA ACGGAAATTACAGAGTCCGAGTCAGATCCAGATCCCGAGGTGGAATCAGA

ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 186730.. 187464) (SEQ ID NO: 607)	AGATGATTCCACATCAGTCGAGGATGTAGATCCTCCTACCACTTATTACT CCATCATCGGTGGAGGTCTGAGAATGAACTTTGGATTACCAAATGTCCT CAGATTAAATCCATCTCAGAATCCGCTGATGGAAACACAGTGAATGCTAG ATTGTCCAGCGTGTCCCCAGGACAAGGTAAGGACTCTCCCGCGATCACTC GTGAAGAAGCTCTGGCTATGATCAAAGACTGTGAGGTGTCTATCGACATC AGATGTAGCGAAGAAGAGAAAGACAGCGACATCAAGACCCATCCAGTACT CGGGTCTAACATCTCTCATAAGAAAGTGAGTTACGAAGATATCATCGGTT CAACGATCGTCGATACAAAATGTGTCAAGAATCTAGAGTTTAGCGTTCGT ATCGGAGACATGTGCAAGGAATCATCTGAACTTGAGGTCAAGGATGGATT CAAGTATGTCGACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACCGATGATACTTCAC TCATCGATTCAACAAAACCTCAAAGCGTGTGTCTGA
C1L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 24226.. 24900) (SEQ ID NO: 608)	ATGGTGAAAAATAATAAAATAAGTAATAGCTGCCGAATGATAATGAGTAC TAACCCTAATAATATTCTAATGAGACATCTCAAAAATCTTACAGATGATG AATTTAAATGTATTATTCATCGATCATCTGATTTTCTTTATTTGTCCGAT AGTGACTATACTAGTATAACCAAAGAAACATTAGTTAGTGAGATCGTAGA AGAATATCCGGATGATTGTAATAAAATATTAGCTATTATATTTTTGGTGT TAGATAAAGACATAGATGTAGATATAGAACTAACTAAAGCCTAAACCC GCAGTTAGATTTGCCATTCTAGACAAGATGACTGAGGATATTAACTAAC GGATCTAGTCAGACATTATTTTAGATACATAGAACAAGATATACCACTAG GTCCGTTGTTCAAAAAAATAGATTTCGTACAGAACAAGAGCCATTAATAAG TATTCGAAAGAGTTAGGATTGGCTACTGAATACTTTAATAAGTACGGACA TTTAATGTTTTATACTCTCCCTATACCATATAACAGATTCTTTTGTAGAA ATTCGATAGGCTTTTTAGCGGTTCTATCGCCTACGATAGGACACGTAAAA GCATTTTATAAATTCATAGAATATGTTTCTATAGATGATAGACGCAAATT TAAAAAGGAATTAATGTCGAAATGA
C2L CDS, вирус осповакц	ATGGAAAGCGTGATATTTTCTATCAATGGGGAAATTATACAAGTGAATAA GGAAATTATTACGGCGTCTCCGTATAATTTTTTTAAACGCATTACAGGATC ACCATCTAAAGGATGAAGCGATTATATTGAATGGTATAAACTATCACGCG TTTGAATCGCTATTAGACTATATGCGCTGGAAGAAGATAAACATCACCAT

ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 22618.. 24156) (SEQ ID NO: 609)	AAACAATGTAGAAATGATACTAGTTGCTGCCGTAATAATTGATGTTCCGC CTGTAGTAGATCTATGTGTAAAACTATGATTCATAATATTAATTCCACA AATTGTATAAGGATGTTTAACTTTTCTAAAAGATATGGAATTAaaaaaact ATATAATGCGTCGATGTCAGAAATAATCAACAATATTACTGCGGTGACAT CCGATCCAGAATTTGGAAAATTATCAAAGGATGAACTGACAACATCTTA TCCCACGAAGACGTTAACGTAAATCATGAGGATGTTACAGCTATGATATT ATTAAAGTGGATACATAAAAAATCCAAACGATGTAGATATCATCAACATTT TACATCCCAAGTTTATGACTAATACTATGCGCAATGCTATATCATTGTTG GGATTAACATATCCAAATCTACAAAGCCAGTGACACGAAATGGTATAAA ACATAATATAGTAGTCATTAAAACTCTGATTATATATCCACAATAACCC ATTACTCTCCTAGGACAGAATATTGGACGATAGTCGGTAATACAGATAGA CAATTCTATAATGCAAATGTTTTACATAATTGTCTATACATTATTGGCGG CATGATTAACAATAGACATGTTTATTCCGTATCGCGGGTAGATCTTGAAA CGAAAAAATGGAAAACGGTACTAATATGTCGTCGTAAAATCAGAAGTT AGTACTTGTGTTAACGATGGAAAGTTATATGTAATAGGAGGATTAGAATT TTCTATTTCAACGGGTGTGGCAGAATATTTGAAACACGGCACTTCGAAAT GGATAAGACTTCCAACTTAATTACTCCTAGATATTCAGGCGCGTCGGTA TTCGTAAACGATGATATATATGTAATGGGTGGAGTTTATACCACGTATGA AAAATATGTAGTATTAAACGATGTGGAATGTTTCACTAAAAATCGTTGGA TAAAAAAGTCTCCCATGCCTAGACATCATAGTATAGTTTATGCTGTAGAG TACGACGGCGACATCTATGTAATTACTGGAATTACTCACGAGACTCGTAA TTATCTATACAAATATATAGTTAAGGAAGACAAATGGATAGAATTGTACA TGTACTTTAACCATGTAGGAAAGATGTTTCGTGTGTTCTTGCGGTGATTAT ATCTTAATTATAGCAGATGCAAATACGAATATTATCCAAAATCAAATAC TTGGAATTTGTTTCGATATGTCAACTCGTAATATCGAATATTATGATATGT TACTAAAGATGAGACTCCAAAGTGTAACGTAACCTCATAAGTCACTGCCA TCGTTTTTTGAGCAACTGTGAAAAACAATTTCTACAATAG
FIL CDS, вирус осповакц ины Copenha gen	ATGTTGTCGATGTTTATGTGTAATAATATCGTAGATTATGTAGATGATAT AGATAATGGTATAGTACAGGATATAGAAGATGAGGCTAGCAATAATGTTG ATCACGACTATGTATATCCACTTCCAGAAAATATGGTATATAGATTTGAC AAGTCCACTAACATACTCGATTATCTATCAACGGAACGGGACCATGTAAT GATGGCTGTTCGATACTATATGAGTAAACAACGTTTAGACGACTTGTATA GACAGTTGCCACAAAGACTAGATCATATATAGATATTATCAACATATAT TGTGATAAAGTTAGTAATGATTATAATAGGGACATGAATATCATGTATGA

(доступ в GenBank No. M35027. 1: 33417.. 34097) (SEQ ID NO: 610)	TATGGCATCTACAAAATCATTTACAGTTTATGACATAAATAACGAAGTTA ATACTATACTAATGGATAACAAGGGGTTGGGTGTAAGATTGGCGACAATT TCATTTATAACCGAATTGGGTAGACGATGTATGAATCCAGTAAAACTAT AAAAATGTTTACTCTACTATCGCATACTATATGCGATGATTGTTTTGTAG ATTATATAACGGACATTTACCACCAGATAATACCATCCCTAACACTAGC ACGCGTGAATATCTAAAGCTTATTGGCATCACAGCTATCATGTTTGCTAC ATATAAACTCTCAAATACATGATAGGATAA
F2L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 34109.. 34552) (SEQ ID NO: 611)	ATGTTCAACATGAATATTAACCTACCAGTTAGATTTGTAAAGGAACTAA CAGAGCTAAATCTCCTACTAGGCAATCGCCGGGTGCTGCCGGATATGATT TGTATAGCGCTTACGATTATACTATCCCTCCAGGAGAAAGACAGTTAATT AAGACAGATATTAGTATGTCCATGCCTAAGATTTGCTATGGTAGAATAGC TCCTAGGTCTGGTCTGTCACTAAAAGGCATTGATATAGGAGGTGGTGTAA TAGACGAAGATTATAGGGGAAACATAGGAGTCATTCTTATTAATAATGGA AAATGTACGTTTAATGTAAATACTGGAGATAGAATAGCTCAGCTAATCTA TCAACGTATATATTATCCAGAACTGGAAGAAGTACAATCTCTAGATAGTA CAAATAGAGGAGATCAAGGGTTTGGATCAACAGGACTTAGATAA
F3L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen	ATGCCGATATTTGTCAATACTGTGTACTGTAAGAATATATTAGCATTGTC TATGACTAAGAAATTCAAAACAATTATTGATGCTATAGGTGGCAATATAA TAGTCAATTCTACGATATTGAAAAAGTTATCTCCTTACTTTCGCACACAT TTACGTCAAAAATACACGAAAAATAAAGATCCAGTTACAAGGGTTTGTCT AGACCTTGACATTCACAGTTTAACTTCTATAGTTATTTACTCGTATACTG GAAAGGTATATATAGATAGTCATAACGTCGTCAATTTATTACGTGCTTCT ATATTAACCTCTGTAGAATTTATCATCTACACTTGTATAAACTTTATCTT

(доступ в GenBank No. M35027.1: 34576..36018) (SEQ ID NO: 612)	ACGAGATTTTAGAAAGGAATATTGTGTCGAGTGTTACATGATGGGTATAG AATACGGACTATCCAATCTCTTATGTCATACTAAAACTTTATTGCCAAA CACTTTTTGGAAGTGGAAAGATGACATCATAGACAATTTTGATTATCTATC TATGAAACTTATTCTAGAAAGCGATGAACTAAATGTTCCAGATGAGGATT ATGTAGTTGATTTTGTCCATTAAGTGGTATATAAAGCGAAGAAATAAATTA GGAAATCTGCTACTCCTTATCAAAAATGTAATCAGGTCAAATTATCTTTC TCCCAGAGGTATAAATAATGTAAAATGGATACTAGACTGTACCAAAATAT TTCATTGTGATAAACAACCACGCAAATCATACAAGTATCCATTCATAGAG TATCCTATGAACATGGATCAAATTATAGATATATTCCATATGTGTACAAG TACTCATGTTGGAGAAGTAGTATATCTCATCGGTGGATGGATGAACAATG AAATACATAACAATGCTATAGCTGTAAATTATATATCAAACAATTGGATT CCAATTCCTCCGATGAATAGCCCCAGACTGTATGCTACGGGGATACCCGC TAACAATAAATTATACGTAGTAGGAGGTCTACCAAATCCCACATCTGTTG AGCGTTGGTTCCACGGGGATGCTGCTTGGGTAAATATGCCGAGTCTTCTG AAACCTAGATGTAATCCAGCAGTGGCATCCATAAACAATGTTATATACGT AATGGGAGGACATTCTGAACTGATACAACACTACAGAATATTTGCTACCCA ATCATGATCAGTGGCAGTTTGGACCATCCACTTATTATCCTCATTATAAA TCATGCGCGTTAGTGTTCCGGTAGAAGGTTATTCTTGGTTGGTAGAAATGC GGAATTTTATTGTGAATCCAGCAATACATGGACTCTGATAGATGATCCTA TTTATCCGAGGGATAATCCAGAATTGATCATAGTGGATAATAAACTGCTA TTGATAGGAGGATTTTATCGTGGATCGTATATAGATACTATAGAAGTGTA CAATCATCACACTTATTCATGGAATATATGGGATGGTAAATAA
K1L CDS, вирус осповакцинны Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027.1:	ATGGATCTGTCACGAATTAATACTTGGAAGTCTAAGCAGCTGAAAAGCTT TCTCTCTAGTAAAGATACATTTAAGGCGGATGTCCATGGACATAGTGCCT TGTATTATGCAATAGCTGATAATAACGTGCGTCTAGTATGTACGTTGTTG AACGCTGGAGCATTGAAAAATCTTCTAGAGAATGAATTTCCATTACATCA GGCAGCCACATTAGAAGATACCAAAATAGTAAAGATTTTGCTATTCAGTG GAATGGATGATTACAAATTTGATGACAAAGGAAACACCGCATTGTATTAT GCGGTTGATAGTGGTAACATGCAAACGGTGAACTGTTTGTTAAGAAAAA TTGGAGACTGATGTTCTATGGGAAAACCTGGATGGAAAACCTTCATTTTATC ATGCCGTCATGCTTAATGATGTAAGTATTGTATCATACTTTCTTTCAGAA ATACCATCTACTTTTGATCTGGCTATTCTCCTTAGTTGTATTCACACCAC TATAAAAAATGGACACGTGGATATGATGATTCTCTTGCTCGACTATATGA CGTCGACAAACACCAATAATTCCCTTCTCTTCATTCCGGACATTAAATTG

28121.. 28975) (SEQ ID NO: 613)	GCTATAGATAATAAAGACATTGAGATGTTACAGGCTCTGTTCAAATACGA CATTAATATCTACTCTGTTAATCTGGAAAATGTACTATTGGATGATGCCG AAATAACTAAGATGATTATAGAAAAGCATGTTGAATACAAGTCTGACTCC TATACAAAAGATCTCGATATCGTCAAGAATAATAAATTGGATGAAATAAT TAGCAAAAACAAGGAACTCAGACTCATGTACGTCAATTGTGTAAAGAAAA ACTAA
K2L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 29204.. 30313) (SEQ ID NO: 614)	ATGATTGCGTTATTGATACTATCGTTAACGTGTTCAAGTGTCTACCTATCG TCTGCAAGGATTTACCAATGCCGGTATAGTAGCGTATAAAAATATTCAAG ATGATAATATTGTCTTCTCACC GTTTGGTTATTCGTTTTCTATGTTTATG TCGCTATTGCCTGCATCAGGTAATACTAGAATAGAATTATTGAAGACTAT GGATTTGAGAAAAAGAGATCTGGGTCCAGCATTTACAGAATTAATATCAG GATTAGCTAAGCTGAAAACATCTAAATATACGTACACTGATCTAACTTAT CAAAGTTTCGTAGATAATACTGTGTGCATTAAACCGTTGTATTATCAACA ATATCATAGATTCGGCCTATATAGATTAACTTTAGACGAGATGCGGTTA ATAAAATTAATTCTATAGTAGAACGTAGATCCGGTATGTCTAATGTAGTA GATTCTAATATGCTCGACAATAATACTCTATGGGCAATCATTAATACTAT ATATTTTAAAGGTACATGGCAATATCCGTTTGATATCACTAAAACACGCA ATGCTAGTTTTACTAATAAGTACGGTACGAAAACGGTTCCCATGATGAAC GTAGTTACTAAATTGCAAGGAAATACAATCACAATCGATGACGAAGAATA TGATATGGTGCGCCTTCCGTATAAGGATGCTAATATTAGTATGTACCTGG CAATAGGTGATAATATGACCCATTTACAGATTCTATTACGGCTGCAAAA TTAGACTATTGGTCGTTTTCAATTAGGGAATAAAGTGTACAATCTTAACT CCCTAAATTTTCTATCGAAAATAAGAGGGATATTAAGTCGATAGCCGAAA TGATGGCTCCTAGTATGTTTAATCCAGATAATGCGTCGTTTAAACATATG ACTAGGGACCCATTATATATTTATAAAATGTTTCAGAATGCAAAGATAGA TGTCGACGAACAAGGAACTGTAGCAGAGGCATCTACTATCATGGTAGCTA CGGCGAGATCATCTCCTGAAAACTGGAATTTAATACACCATTTGTGTTC ATCATTAGACATGATATTACTGGATTTATATTGTTTATGGGTAAGGTAGA ATCTCCTTAA
K3L CDS, вирус осповакц ины	ATGCTTGCATTTTGTTATTCGTTGCCCAATGCGGGCGATGTAATAAAGGG CAGAGTATACGAGAAGGATTATGCTCTATACATTTATCTTTTTGACTATC CTCACTCTGAAGCTATCTTGGCAGAGAGTGTTAAGATGCATATGGATAGA TATGTTGAATATAGGGATAAACTGGTAGGGAAAACGTGTAAGTTAAAGT GATTAGAGTTGATTATACAAAAGGATATATAGATGTCAATTACAAAAGGA

Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 30363.. 30629) (SEQ ID NO: 615)	TGTGTAGACATCAATAA
K4L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 30681.. 31955) (SEQ ID NO: 616)	ATGAATCCGGATAATACAATCGCAGTGATTACAGAGACTATTCCTATAGG TATGCAATTTGATAAAGTATATTTGTCTACATTTAACATGTGGAGGGAAA TTCTATCCAATACCACAAAAACACTAGATATATCATCTTTTTATTGGAGT TTATCGGATGAAGTGGGTACGAATTTCTGGCACGATAATATTAACGAGAT TGTACAATTACCCAAAAGAGGAGTACGAGTTAGAGTAGCCGTCAATAAAT CTAACAAACCATTAAAGGATGTTGAAAGACTACAAATGGCCGGAGTTGAA GTACGATACATAGATATTACAAATATCCTAGGAGGAGTTCTTCATACAAA ATTTTGGATATCTGATAATACACATATTTATTTAGGAAGCGCTAACATGG ATTGGAGATCACTAACTCAGGTCAAAGAATTGGGTATTGCGATCTTCAAT AATAGGAACTTGGCAGCGGATCTCACTCAAATTTTGGAGGTATACTGGTA TCTTGGAGTTAACAATCTACCATATAATTGGAAAACTTTTATCCGTCGT ATTATAATACAGATCATCCTCTTAGTATTAACGTAAGTGGTGTTCACAC TCTGTATTTATTGCTTCTGCACCGCAACAACATGTACTATGGAAAGAAC CAATGATTTAACCGCTTTATTGTCATGTATTAGAAATGCGAGTAAATTCG TTTATGTATCTGTTATGAACTTTATCCCTATTATTTATTCTGAAGGCGGGT AAAATTTTGTGTTTGGCCTTATATAGAAGATGAATTAAGAAGATCCGCTAT AGACAGACAAGTATCCGTAAAGCTATTGATTAGTTGCTGGCAACGATCTT CGTTTATCATGAGAACTTTTAAAGATCTATCGCTATGCTAAAATCTAAA AACATAGATATAGAAGTAAAGCTATTTATTGTACCAGATGCTGATCCTCC CATTCCGTATTCTAGGGTAAACCATGCCAAATATATGGTAACCGATAAAA CGGCCTATATAGGTACCTCAAATTGGACAGGAAATTACTTTACGGATACA TGTGGAGCATCTATTAATATTACACCGGATGATGGATTAGGTCTTCGTCA

	ACAATTGGAAGATATTTTATGCGTGATTGGAATTCAAAATACAGCTATG AATTGTACGATACTAGTCCTACTAAAAGGTGTAACTATTAAAAAATATG AAACAATGTACAAATGATATATACTGCGATGAGATACAACCGGAAAAAGA AATTCCTGAATATTCTCTTGAATAA
K5L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 32087.. 32497) (SEQ ID NO: 617)	ATGGGAGCAACAATTTCTATACTAGCCTCTTACGATAATCCAAACTTGTT TACAGCAATGATTCTAATGTCTCCTCTAGTTAATGCAGATGCTGTTTCAA GACTGAATCTGCTAGCTGCCAAACTTATGGGAACCATCACACCAAATGCG CCAGTCGGAAAGCTATGTCCAGAATCAGTATCTAGAGATATGGATAAAGT TTATAAATACCAATACGACCCATTAATCAATCATGAAAAAATTAAGGCTG GATTTGCTAGTCAGGTCTTGAAGGCTACCAACAAGGTTAGAAAAATAATT TCCAAGATTAAACACCCCCCGACTCTCATACTCCAGGGAACAAACAATGAG ATTAGTGATGTTTCAGGTGCATATTATTTTCATGCAACATGCAAATTGTAA TAGAGAAATAA
K6L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 32519..	ATGAGTGCAAACCTGTATGTTCAATCTGGACAATGATTACATATATTGGAA ACCTATTACATATCCTAAGGCATTAGTATTCATAAGTCATGGAGCTGGTA AACATTCTGGACGTTATGACGAACTAGCTGAAAACATATCATCGTTAGGA ATTTTAGTATTCTCACATGATCATATTGGACATGGAAGAAGTAATGGTGA AAAAATGATGATTGATGACTTTGGTACAGCACGTGGTAACTATTAA

32764) (SEQ ID NO: 618)	
K7R CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 32903.. 33352) (SEQ ID NO: 619)	ATGGCGACTAAATTAGATTATGAGGATGCTGTTTTTTACTTTGTGGATGA TGATAAAATATGTAGTCGCGACTCCATCATCGATCTAATAGATGAATATA TTACGTGGAGAAATCATGTTATAGTGTTTAACAAAGATATTACCAGTTGT GGAAGACTGTACAAGGAATTGATGAAGTTCGATGATGTCGCTATACGGTA CTATGGTATTGATAAAATTAATGAGATTGTCTGAAGCTATGAGCGAAGGAG ACCACTACATCAATTTTACAAAAGTCCATGATCAGGAAAGTTTATTCGCT ACCATAGGAATATGTGCTAAAATCACTGAACATTGGGGATACAAAAAGAT TTCAGAATCTAGATTCCAATCATTGGGAAACATTACAGATCTGATGACCG ACGATAATATAAACATCTTGATACTTTTTCTAGAAAAAAAATTGAATTGA
M1L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 25928..	ATGATATTTGTTATAGAGAGTAAATTGTTGCAAATATACAGAAATAGAAA TAGAAATATTAATTTTTTATACTACAATGGACAACATTATGTCGGCCGAGT ATTATCTATCTCTTTATGCCAAATATAATAGTAAAAATTTAGATGTATTT AGGAATATGCTACAAGCTATCGAACCTTCTGGAAATAATTATCACATTCT ACATGCGTATTGTGGAATTAAAGGACTAGATGAACGATTTGTCTGAAGAAC TTCTTCATAGAGGATACTCTCCAAATGAGACGGATGATGATGGAAATTAT CCATTGCATATAGCTTCTAAAATTAATAATAATAGAATAGTCGCGATGCT GCTGACGCACGGCGCAGATCCAAACGCGTGTGATAAACATAATAAACAC CTCTATATTATCTCTCGGGAACAGATGATGAAGTCATAGAGAGAATAAAT TTATTGGTACAGTATGGAGCCAAGATTAACAACCTCGGTTGATGAAGAAGG ATGTGGTCCGTTGTTGGCGTGTACAGATCCTTCAGAAAGAGTGTTTAAAA AAATAATGTCCATCGGATTCGAAGCCAGGATAGTGGATAAATTTGGCAAA AATCATATTTCATAGACATCTTATGTCAGACAATCCAAAAGCTTCTACAAT

27346) (SEQ ID NO: 620)	CTCATGGATGATGAAACTAGGAATTAGTCCCTCAAACCAGATCATGATG GAAATACACCTCTCCATATTGTATGCTCTAAAACAGTCAAGAATGTAGAC ATTATAGATCTTTTACTTCCATCAACGGATGTTAATAAACAAAACAAATT CGGAGATAGTCCTCTTACACTTCTTATTAAGACATTGAGCCCAGCGCATC TTATTAACAAATTGCTATCGACTAGCAATGTTATTACGGATCAAACAGTT AATATTTGTATCTTTTATGATAGAGATGATGTTCTAGAAATTATTAATGA TAAAGGAAAGCAATATGATTCTACCGATTTTAAGATGGCTGTTGAAGTGG GATCCATAAGATGCGTCAAATATCTATTAGACAATGATATAATTTGTGAA GATGCTATGTACTACGCTGTACTATCTGAATACGAAACAATGGTAGACTA TCTATTGTTCAATCATTTTGTAGTGTAGACTCTGTAGTTAACGGTCATACAT GTATGAGCGAATGTGTAAGACTAAATAACCCAGTCATTTTATCGAAGCTG ATGTTACATAATCCTACTTCTGAGACCATGTATCTAACTATGAAAGCTAT AGAAAAAGATAAACTAGATAAATCTATTATTATTCCGTTTATCGCGTACT TTGTACTTATGCATCCGGACTTTTGTAAAAATCGTAGATACTTTACTTCA TATAAACGTTTTGTAACTGATTATGTTTCATGAAGGAGTATCTTACGAAGT ATTCGATGATTATTTTAA
M2L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 27324.. 27986) (SEQ ID NO: 621)	ATGGTTTACAAATTAGTCTTGCTCTTTTGTATCGCATCTCTCGGGTATTC GGTAGAATACAAGAATACTATATGTCCTCCTCGACAAGATTACCGGTATT GGTACTTTGCCGCCGAACCTCACTATTGGTGTAATTACGACATTAATTCT ACTATTATTGGTGAGTGTCAATATGAGTGAAAGCTATATCGACAGAAATGC TAACATAGTGTTGACTGGATACGGACTAGAAATAAACATGACCATCATGG ATACGGATCAGAGATTTGTGGCAGCGGCTGAGGGTGTGGTAAAGATAAT AAACTATCTGTTCTGTTGTTTACCACTCAGCGGCTAGATAAAGTTCATCA TAATATTAGTGTGACAATAACATGTATGGAAATGAATTGTGGAACCACAA AATACGATAGCGATCTTCCGGAATCAATTCATAAATCATCATCGTGTGAT ATAACTATAAATGGATCATGTGTGACATGTGTTAACTTAGAGACTGATCC AACAAAGATTAATCCCCATTACCTACACCCCAAGGATAAATATCTTTATC ATAATTCTGAGTATGGCATGCGTGGTAGTTATGGCGTGACATTTATAGAT GAACTAAACCAGTGCCTTCTTGACATAAAAGAACTAAGTTATGATATTTG TTATAGAGAGTAA
NIL	ATGAGGACTCTACTTATTAGATATATTCTTTGGAGAAATGACAACGATCA

CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 24887.. 25240) (SEQ ID NO: 622)	AACCTATTATAATGATGATTTTAAAAAGCTTATGTTGTTGGATGAATTGG TAGATGACGGCGATGTATGTACATTGATTAAGAACATGAGAATGACGCTG TCCGACGGTCCATTGCTAGATAGATTGAATCAACCAGTTAATAATATAGA AGACGCTAAGCGAATGATCGCTATTAGTGCCAAAGTGGCTAGAGACATTG GTGAACGTTTCAGAAATTAGATGGGAAGAGTCATTACCATACTCTTTAGG ATGATTGAAACATATTTTGATGATCTAATGATTGATCTATATGGTGAAAA ATAA
N2L CDS, вирус осповакц ины Copenha gen (доступ в GenBank No. M35027. 1: 25359.. 25886) (SEQ ID NO: 623)	ATGACGTCCTCTGCAATGGATAACAATGAACCTAAAGTACTAGAAATGGT ATATGATGCTACAATTTTACCCGAAGGTAGTAGCATGGATCCAAATATCA TGGATTGTATAAACAGACACATCAATATGTGTATACAACGCACCTATAGT TCTAGTATAATTGCCATTTTGAATAGATTCCTAACAATGAACAAGGATGA ACTAAACAATACACAGTGTCATATAATTAAAGAATTTATGACATACGAAC AAATGGCGATTGACCATTATGGAGAATATGTAAACGCTATTCTATATCAA ATTCGTAAAAGACCTAATCAACATCACACCATTGATCTGTTTAAAAAAAT AAAAAGAACCCCGTATGACACTTTTAAAGTGGATCCCGTAGAATTCGTAA AAAAAGTTATCGGATTTGTATCTATCTTGAACAAATATAAACCGGTTTAT AGTTACGTCCTGTACGAGAACGTCCTGTACGATGAGTTCAAATGTTTCAT TAACTACGTGGAACTAAGTATTTCTAA

Таблица 43. Нуклеотидные последовательности геномов рекомбинантных вирусов осповакцины

Геном SKV, содержащий делецию в гене B8R и сайт loxP: SEQ ID NO: 210
TCAGACACACGCTTTGAGTTTTGTTGAATCGATGAGTGAAGTATCATCGGTTGCACC TTCAGATGCCGATCCGTCGACAT ACTTGAATCCATCCTTGACCTCAAGTTCAGATGATTCCTTGCACATGTCTCCGATACG AACGCTAAACTCTAGATTCTTG ACACATTTTGTATCGACGATCGTTGAACCGATGATATCTTCGTAACCTCACTTTCTTAT GAGAGATGTTAGACCCGAGTAC TGGATGGGTCTTGATGTCGCTGTCTTTCTCTTCTTCGCTACATCTGATGTCGATAGAC ACCTCACAGTCTTTGATCATAG CCAGAGCTTCTTCACGAGTGATCGCGGGAGAGTCCTTACCTTGTCTTGGGGACACGC TGGACAATCTAGCATTCACTGTG TTTCCATCAGCGGATTCTGAGATGGATTTAATCTGAGGACATTTGGTGAATCCAAAG TTCATTCTCAGACCTCCACCGAT GATGGAGTAATAAGTGGTAGGAGGATCTACATCCTCGACTGATGTGGAATCATCTTC TGATTCCACCTCGGGATCTGGAT CTGACTCGGACTCTGTAATTTCCGTTACGGATTGGCAAATCTTATCATTGGTCGGTGT TTGGTCTTGCTTTGTGACTTTG ATAATAACATCGATTCCCATATGATGTTTGTCTTCTTCCGTACACGAGGAGGAG GATGAGGATGATTGCTGAAGACT GGCAGGCACATGCATGCCAGGACGATATATTGTTTCATAATTGCTATTGATTGAGTA CTGTTCTTTATGATTCTACTTCC TTACCATGCAATAAATTAGAATATATTTTCTACTTTTACGAGAAATTAATTATTGTAT TTATTATTTATGGGTGAAAAAC T TACTATAAAAAGCGGGTGGGTTTGGAATTAGTGATCAGTTTATGTATATCGCAACT ACCGGGCATATGGCTATCGACAT CGAGAACATTACCCACATGATAAGAGATTGTATCAGTTTCGTAGTCTTGAGTATTGG TATTACTATATAGTATATAGATG TCGACGCTAGATATACAGTCTCCGAATGCGGCATGATACCGTCATCATTCTTTGCTTT CGTTAACTGTTTGGAGGAAGAA TCTTTGTTATTGCATTTAATCTCGAAATTCAGAGTGCACACCTTTCTCCTGTAAAGAA TCCTGAAGTCGCTACCTTATTA AGAACGGAGAAGTATCCATCACGAAATACGGGATTACAGTCTTTATGATTCATAGT

AATAGTTAGTTCCGACGTTGAGAT
GGATTCACTGAGACCGGTAGTGGTTCGTCCGAGTACACGACGTGTCGTTGACGGGAT
ACAGATTAATTTCCACATCGATAT
AGTTAAAGGTATTTCTGGGTACGGGTTCGCATTTATCTGCGGAAGAGACGGTGTGAG
AATATGTTCCGAGACCACACGGA
GAACAGATGACGTCTCCGGATACTCCGTATCCTATTCCACATTTTGTTTGGGAAACA
CATGCCTTGCATCCGGATGATCC
TTTGAGAAGACAATAATATCCGGGAGAGCATTACAGATTCTATTGTGAGTAGTGTT
ACACGATCGCGTCTTCCGTTACA
ACTTAGACAAGCGGGTAAATGATTATTGCGAGATGTGAAGGTACCCGAACCACACG
GCGTACATTGTGTGTTAGTCTTGC
TATCGCATAATCTGGAAGCGTATGTTCCCGGACACAAATTATGGCGTTTGTATTCGT
TGTCTTTACACTTTCCATCGGAT
GGTGCATGCGGTGCTATATCTCTTCCGTTTATTATTATACATGAGAGAAACAATATA
TACGAGTATAATACGGACTTCAT
AATTTAATAATGTAGTAATCGTTGTCGTGTTCCCTGTTTCCTACTTCTCCAATCATATA
GATATTTTCTTTCTATCATGGA
TAATATTTGTAATGGTTCTTTCCGTACAACATACTGTTTAGATGATATTGCGCATAAT
TTCCGGAGGCAAATACGATAGT
CTAGATTGACCGATGGTAGACTCTAATTTATTGAGTGCTTTGTCGACGAGTTTACTTT
TACGCTCCATCGATAGATGGCA
CTGTTCTATGAGATCGTCGTACATGGGAAATGAAATGTGTCTGTCCGAATGTATGGC
TTCAAGATAGCTGTGATACCGTA
TACAGGTCGGTGTCTGGAGATTCTGAATCTCTTTGAGGCGACTTATGTCACGATGATGG
AATCTATCTTATCGAATGATATA
TTTTTCATAAATACACTTTTATAGTCCTCGTTTAAACAGAATTTACTATGTAGTTCCG
CGAATGACTCGTCCCTTAATAG
GCAGTAGGCTAGTATCTTTTTTACGTAGTAATCGTCGTAGGGAGAGAATTCTGACAT
CTTGTAGAACAACGATTTAATCA
TAGGTAGAGATACTTTCAGTCTGTGGTGGATGATGTCATTACACAACATCCGCCTTGT
ATATGATGTTTCTGTTTTTCAAAC
ACCAAGTCGAATACCGTCTTTAGTCGGAAGGTTGATGTCGTATCCGATGTATGAGGC
AACATTGTTGTTACAATTTTGAA
AGGCGGTATTATAGTATTCGTCTTTCTGAATGTCGAACCTATCTAGTAGATACCGTA

GTATATTGAGAGTGTATCCTTGA
TTATGTTTTATGAATAGATAAAGTAGATGTTGTCCTTCTTCCTTTTGTTCGTGCCAAT
TGAGTAACATTATGAGAATATG
ACCTGTTGCACAATCGTTCCATGATGGGTGTACAATCAAGATTATTACGTATCCTCG
AGATAAAAGAGCATAACACCACAC
GAGGACTATGTTTGGTATACTGTTGAAGGTAAGTGTGTAACCGCGTTAATGTTTGCT
CCATAATCTATTATCGCGTAGAT
GAATCGCTTCTCGGCTCGCATCTTAGTGTGACTTAACTTGTAATAATTGCTTTTGTAG
AACGTGGATATGTGTTTACAGT
AGTAATGAAGAGAAGTGAGTTCATCCTCGTCGGCGCAATTAGGGTCGGATCCTTTGT
ACAGAACGTAGTAGTTTAAGCTC
CCATTGAATTTATATCTAAGATAACACAGCAATAGATCGGATGATTTACTAAAGTCA
TCAATGGTGTCCGTTAGTATATC
AAAGATCTTGTTATCGATTGATAGTGAATGAATCAGATAGTGGTGTCTTTTTTCATC
CTTGCTATCAAAGTTACGCATGC
CGTGGTGTAACAATATCTTTAATACAGATGGATTAAATCGTGTATTCATCGTATAGC
AATGTAATGGAGAGTTACCTCGT
TTATTCAGATCGCAGTGTTTAATAACTAGCTTAAACAGATGAGACGATGTATCCACA
TCAAAGAACGTAAAATACATATG
ACAAACATTGTTGACAGAAACGTGACCTTCATTCTTACCGTCGTCCATAAATACGTT
AGGTATGTACCACATACTGTCTGC
GAACGATGCTCACAATCTCGTCCATCTCGCCCATCTCATACATTTTCATCATTTACTTT
TTCATAATTAGAGATGTACGAA
AGAAAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAACAGAACAATATATTTTTTTAGTAATGTTTAT
GCGAGACATATAAAATAAACTCCG
TGTTTATGATGCCGGTAAATGTTTTTATCATCTTGGACGGAATCGATTTTGTAATATG
TCATGGAAACAAATGAAACAGG
ACATTATCACTCCATGATAAATTATTTAATGGAGTAATAAAGTATCTCCATGGGTAA
TTTCGAAATCAAGTTATCGTCTG
TATTAATGTTGTCCACTATGGAGTCGATCCTCTCACTGTTCTTTACAGTTTCTGTAAT
GATGGACGTTAGTTCTTTTTTG
TACCATTTGATGTCTGGATTCTTTGCGTATCTCAGTCTGTGGCGTTTGCTTCGTTTAAA
TAATATATCAAACATGGAGACG
CCTGATATGTAGGCATTCTTCATTCTATTAATGTCTACTCTATAGCGCTTTAGTTCCT

TATGATGACCGGCGATATCATA
CTTACTTTTAGAAGGAAAATCATCATCTAGGATTAAGGCGTATCTGATACAGGCGAAT
AATGGTTCAGGATATAGATAGCG
TATATCTCTATTAAATGCGTCAATCATAGTCTCTAGAGTGGGATGGTAGCTAAGTAA
TAAATCAACTATCCTCGTTTTGT
TTTCTCTTTGGTAACTGCTTTTCTGGATGGCCGTATTGATTATCGAGCGTGATGTTGT
AACACTCGCTCCATATTCCAAT
AACCGCTTTGCAAATTGTATATTATTGACATCGACCGCGTAATATAGTAGAGTTTAA
TTCTCATTATCGATCATATCTAT
ATCATCCATGTACTTGCTTAGTATATCAAATACATCTATTAGTATGGTTTCATAACAG
TGATACCCGCAATTATTAAATC
TCGATAATATCAGACCGTACATACATAGACGGCCATTGTTAGATATGTGATTTACAG
CCGCGTGTCCATATTTTCCACGA
TAAACCTTACGACGTTTACATCGACGAGATTATTATTAACAAAGTAGTCGTGCAGAG
GATAGTTGTTGTCCGTTATCTAA
CATGCATCGAACGACCATATCGCCGTAATGTAAGTAGTTTATCAACATGGCTTGTAC
GATGGATTCATCCTGTTGTCTAA
ATCTCTTTAGAATGTTATCGATGATGTAGTGGTTATATTCTCTGGAATCGTACGAAGT
AATACTACGCATTACGTTCGACA
AGAGTATGACGTCTCTCAATAAGAAGATTAACGATTTCCATGTCTACATTATATGGG
GTTACTCTAAATCGCTTGTTTAG
ATAATACGCCTCTAATATAGGGCTGACGTCGTATACTCTACACGTGTCCACATCCTT
TATTAATAATAATTTAACAATCT
CTATATCTATGGTTGAGAAAGACCAGTAGTATTGGATGGGTAAAGATCCTCCTTCGT
CTCTGCCATGGATGGAAACATTG
TTATTGATCAAACATTTAATTACATCCTTGGATAGAGATTGAGATTCTCTATGAGAC
GATATATAGTAATGAAGAGAGTT
CTTACACATATCACTGTTGTACATACAGGTACGAAATACGTAACCGGTGCTGTAACA
TTCTGATTTAAGAAGCCATAGCA
ATACTTCTGGTCTCGGATTAGGCGTCGTTACGTATATATCCACCAATCCGAGACCAT
TGATTGCATAATTTCGTATTCTTG
GACGGACGTATCCGTTTATCCACAATTAGGTATTTTAGCAGACGTAAGTCGATATTA
TCCGAAGACAGATCGAAATCATT
TATATTCGACTTGAGTTCGTTAGAGGAATTCGAATAGCTGGATATCAGTAGATGCAC

AATCTGAGATTTTACGTATCTAT
GCTTACTGTATGCTCCTAGCGGAGTTAATCCTTCGTTGTTTCTACAAAGTCTCTCGAC
TCCGCGAGAGAGTAACAGTCGA
ACAATCTTAATGTCTGTATCGCATTTATTGGAGACGTAACAATGTAGCGCATTGTTT
CCTCGTCTATCTATATGTTTTGA
TAAGTTGTGACACGTTTCAATCTCTAGTTTTATTTTTTTGTACGTCACATCTTCATCCA
GTAGACGACATAGAATAGTGC
ACTCTCTACCACAATAATCCATAGCTATTCTGGTGCTAATTATTCCTATTTACGAAA
AATGATGAAGGCAATCATTCT
CATAAGATGATAAAAAGTGAGTGAGAGAGCATGAAGGAGATTTAGTATTTAGCAG
TGCGGATATGATCCAAGAGGGTGA
GATAGTCGTTCTCGTTCAGAATCTTTCGCAGCATAAGTAGTATGTCGATATACTTATC
GTTGAAGACTCTTCCAGAGACG
ATAGCTGATTGAGTACAAAGTCCAATGATTGCACGAAGTTCTTCGGCGGTTTTTCATG
GAGTCATTTCTGATGAAACATT
AATGATCTCCACGCAATTGTGATATTGTCCCACGGAAGTGAATCCTTCAACTCACC
ACCAAAGAGCTCCGTTGCATCAG
TTCTGAAAGAGATGAGAAGCCTGTAGAGAGACCCTGCGCTTTCTCTATGGGTCCATC
TATGAGAAACCCACAGGATGTAT
TCAGTCAGACAATGTCTGACGTCGGCCACGGTATTCAGGGAGTCCTTAGTAGCGTGG
CAATGACAGGGTCTGAACTGGGC
ACAAGGAAAGGCCATTGTAAAGGTAGACCTGTAGCCGTTTATGCTAATAGAGGGCT
TTAATTTCCATTTTTTTAATGGGT
TGTGGATGAGGAATGAGAGTGATATCATATTGAGATACGTAGTTATGTAGAGGTGT
ATTCCTATATTATTTACTTTTCGG
TTTCATATTTTACCAACTCTTTAATAAATTTCTTTTCACGATGCATCTTATTGAATGA
CGTTTTCTCATAAGTGGACATA
TAGATGCAGAAGTAATGAAGAAAAGTATTACCTCTATCATCTACATAATTAGGGTCT
GCTCCTTTTTTTAACAACCTTATA
CAGTACGTAGTAGTAGTTTATCGGTTTTTAAATCAAGTCTAGAATATATAGTGGATTA
ATATATTTTTATATTAGCTAAAG
CTATCTATACTATCAGAAAGCATATCATTCTCAACTTCATCATGAGTTAAATATTTGT
GTAATGGATGTCATGAACATTA
AACGTATTCATGACATACTCCTTTAATAGGTTTTTTTAAAACAGATGATTCAAATCCTT

CATTCATTAGATAACAGTGTAACGGAGTCGTACCTTCTACTAGTTTGTGTTATATCACAGCATTCTACAAACAGTCTAAACAATAGAGAAGACGGACAGACTTTAACGTATAAATGACACATGTTATCGATATTCGTTGATGAATTATTATTAAACGTAGTTATGATAAATGATTCTAACGACATCTCTCGCTAGAGATAAAATCTAGTATCGTATCATTAAACATCTTTGCATCATACTCGCATAGCATAGTTTTTTCATAATTAATACAATATTTAAAAGACTTATTCGGAAAGTATTTTAATACATGTATCATCGATGGAGATCCATATGAGGAGTCACTTGTAGTTCTTCAGTAGTAATAACAGTGCTATCATCGATAGTATAATTATATGTAGAAGGTTTCATATGTTGTTGTAATTGGA

GTAAGTGTGGTAGTTCTTCCGTGGAATCAATAATTATACTAACAGCAATAGTATAATTATATAAATATGTTCCGTTGATATCACATATTTTAATGAACTCATTTCTAACACCCTCAGCTATATCTGTCCAATTAAATGTAGCCAACAATCTACTACGTTCTCTTTGATTGACTACTTGTACGGTAGCGACGCTACACTATCTTTATTGTCTTCTACATGCTCCAATTGAATGTCATGATACAACGCAGTTTTTCTTATGCATGTTTCATAACACCACGAACATGTCGCAGTAAGATATATAGCCAGAGATAATTTCTGTAAATTCATGATTGCCGGTCATAAACAAGCCCGTCAATAATTGTGGCTATATATTCAGTTTATAGAGCAAAATAATTAAGCACAATAGCGCTTAATCTCAAAATATGTTATGTTTATTTTTTTCATATTAAACATACTGGTTAAAATCCTCTAAAGGCTGATCTTCATCTATAAATCAAGATCATAATTACATTTAGACAGTGGTTTCATGTTTATAAAATGTTCTTTTTGTGTGAATAAGGAATATACTAATCAATAATCAACCATCGACCCCATACGATAGTATGCAGGCAACCCCCATTAGAGAGGTACGTGTAA

TCAGTCTCTCCAGTTTTAGTATTTTTATAAGTCATTGTTACATAAACGGCTTTTAAACAGTCTCCTCGATAATAAGCCATATCTGGAAATTTATTAAATACTCGAGTCATTTTACGCACGGTCAAAAAAGTAAGTAATGTCGACGACTTCTTACATTCTATAGAAACACCTAGAATACTCATTTTCTTTTGGAAAATATCCTCAGACTCTGATTTGACAATGCACGACCTATAGTAAACCGTGACCAATAAGTTATATTAGTCAATGGTATATCCAAACCATCAGGTGTGGATAGT

CCAGTCTTTGGTATCGATAGTGT
AGTTATTGAACTGAGAAGTTACCGTATAGTCTTTTTGGTCATCTCTAAACAAGGAAA
CTAATACCTCTACACTATTGAAC
GATTTATCTTCCGTAATGGGTGGACTAGCGATGGATGAAGTCACGAATATAAGACA
CGCTATTAATCCGTATATCATCAT
TTTGATATTACTTATAATAACGATTTGTTTAATTTTTAGTTTATACTATTAATTGTAA
ATGATATTATTATTTTTTTAAG
TATTATCAGCTTTAGTTTATACTATTACTATTTGTAATATTTAGACATAGATAAACGT
GATAAAAGTCTATTTGTTTATA
TTTATTGCGGATAGCAGTATTTCCCTATAAAAAGTATACGTCCTGTGGTGTCTTTAAT
CATGTACATGAATGGATGGTTT
ATGTAGACCTTCGTACGATATAACCATCGAAAAGTTAATCGTAAATACTCCTGTAACG
GCCGATGCTTCTGTATACTCCTC
ATTAACATCTATAAACGTCGTATGTAGAAATTTTTCTACAGTGATAGTTTCATTACAC
ATCTTGCTAAAATCTGCATAAT
ATCCGAATATATTAGTAAGTCCTAAATTTTTCTAAAATCGGTACCAGATTATACGGTT
CTGTCATTTCCACTTTAACTTT
GGCATATACAAGTCTATACTTTTAGTAGATAACATACCACACCATTTTTTAAATTTTT
CATCTGTTATATTTTTTTCTAT
GTTATATATACCTTCTATGTCGTCCGGTAGTATAATCACCATACTAGAGTTTCCCTCG
TATGGAATATCGATAATAGAGA
ATCCTCCGAATAATTCATTAATATGTACATATTGCAAGTTATTCTCGGTACCCACCAT
CATATCAACACTGGTAACTATA
TTCTTAGAAATATAAACTTGTCTGTATATGTAAGATGTTTAGAAAATGGATATTTC
CACATTGCTTTAAAATGGACGGC
GCTAACAACCTGTCATACGAGTATTAATGGATAGCGGACTAGTCAATAAGGAATTAA
TTTTACCATTTGTCATTGTCTTAA
CCCATTCGTTGATTAGTTCCTTTGTTTGGTTAGCATTATTAAAGTTTACAGTTTGAAA
ATCGTCTTTTATTTTTTTGTAGG
AAGGAGGCGTGGAACCTCGATACTATCGCTACCGTATATTTTATTTGCGGTAGCTAGT
GTCGCACAATACGGAATATCTAC
GTCCATGTCATTATTGTCATCGGGTGTATTCTCATTCATATTCTCTATATATTTTGATA
GTTGTTTCAGCTGTAGAACCAG
CTGCTCCATGATTTAGAATAGATAAAGTAGATAAAAATAGAAACTGGAGAAATCAAA

ACATTTTCATCAGGGTGTTTTACG
ATTAGTTCTTTAAAGATATCCATGGTATAGACCAAACAATAACGATAACGATATATA
TCATAAATAAATAATGTTAAATT
TCAGTTTATGTTTGTACCCCGTATTCATACTTAACAAATTGGTATTGCGTACACAATC
AATCATATTACATACCATTAAT
AATGCAAGCATAAAAAATCGTTAGTAGATGTTTCTAAATATAGGTTCCGTAAGCAA
AGAATATAAGAATGAAGCGGTAAT
GATAAAATCAATCGTTATCTAAAATGATCATACTCATTTATTTTATTCTATTATATTA
ACACATACATTTTTTAACAGCAA
CACATTCAATATTGTATTGTTATTTTTATATTATTTACACAATTAACAATATATTATT
AGTTTATATTACTGAATTAATA
ATATAAAATTCCCAATCTTGTTATAAACACACACTGAGAAACAGCATAAACACAGA
ATCCATCAAAAATGTCGATGAAAT
ATCTGATGTTGTTGTTGCTGCTATGATAATCAGATCATTCGCCGATAGTGGTAACG
CTATCGAAACGACATTGCCAGAA
ATTACAAACGCTACAACAGATATTCCAGCTATCAGATTATGCGGTCCAGAGGGAGA
TGGATATTGTTTACACGGTGACTG
TATCCACGCTAGAGATATCGACGGTATGTATTGTAGATGCTCTCATGGTTATACAGG
CATTAGATGTCAGCATGTAGTAT
TAGTAGACTATCAACGTTTCAGAAAACCCAAACACTACAACGTCATATATCCCATCTC
CCGGTATTATGCTTGTATTAGTA
GGCATTATTATTATTATTACGTGTTGTCTATTATCTGTTTATAGGTTCACTCGAAGAA
CTAATAAACTACCTCTACAAGA
TATGGTTGTGCCATAATTTTTATAAATTTTTTTTATGAGTATTTTTACAAAAATGTAT
AAAGTGTATGTCTTATGTATAT
TTATAAAAATGCTAAATATGCGATGTATCTATGTTATTTGTATTTATCTAAACAATAC
CTCTACCTCTAGATATTATACA
AAAATTTTTTATTTTCAGCATATTAAAGTAAAATCTAGTTACCTTGAAAATGAATACA
GTGGGTGGTTCCGTATCACCAGT
AAGAACATAATAGTCGAATACAGTATCCGATTGAGATTTTGCATACAATACTAGTCT
AGAAAGAAATTTGTAATCATCTT
CTGTGACGGGAGTCCATATATCTGTATCATCGTCTAGTTTATCAGTGTCCCATGCTAT
ATTCCTGTTATCATCATTAGTT
AATGAAAATAACTCTCGTGCTTCAGAAAAGTCAAATATTGTATCCATACATACATCT

CCAAAACTATCGCTTATACGTTT
 ATCTTTAACGATACCTATACCTAGATGGTTATTTACTAACAGACATTTTCCAGATCTA
 TTGACTATAACTCCTATAGTTT
 CCACATCAACCAAGTAATGATCATCTATTGTTATATAACAATAACATAACTCTTTTC
 CGTTTTTATCAGTATGTATATCT
 ATATTAACGTCGTCGTTGTAGTGAATAGTAGTTATTGATCTATTATATGAAACGGAT
 ATGTCTAGAACGGCAATTGTTTT
 ACGTCCAGTTAACACTTTCTTTGATTAAAGTCTAGAGTCTTTGCAAACATAATATCC
 TTATCCGACTTTATATTTCTG
 TAGGGTGGTATAATTTTATTTTGCTCCACATATCGGTGTTTCCAAATATATTACTAG
 ACAATATTCCATATAGTTATTA
 GTTAAGGGTACCCAATTAGAACACGTACGCTTATTATCATCATTTGGATCGTATTTC
 ATAAAAGTTATTGTACTATCGAT
 GTCAACACATTCTACATTTTTTAATCGTCTATATAGTATTTTTCTGATATTTTCTATAA
 TATCAGAATTGTCTTCCATCG
 GAAGTTGTATACTATCAGAATCAGTTACATGTTTAAATAATTCTCTGATGTCATTCT
 TATACAATCAAATTCATTATTA
 AACAGTTTAATAGTCTGTAGACCTTTATCGTCGTAAATATCCATTGTCTTATTAGTTA
 CGCTTATTTTTATGTGTTTTTA
 CGTTGCTTTATTATATTTTATAAGAATGATTGTTTGACGAATCACGAGAACTATTAA
 GACATATATTATTAGAGGTATAT
 ATTATAAAAAAGTTTTTGATTACGATGTTATAAGAGGAAAGAGGACACATTAACAT
 CATAATCAATTAACACTACATTCTT
 ATAACATCGTAATCAAAAGAATTGCAATTTTGATGTATAACAACGTCAATGGGTTA
 TGGAATTGTATATTACATATTAT
 ACGGTATGTTGGTAACGACAAATACCGATCGGTAATTGTCTGCCGGTGTAATAGAAT
 TATATATATCTATCTATTACACC
 GGCTGAGTACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTATTTTTACAGTACCTTAAC
 AAGTCTCTAGTCACAAGAGCAA
 TACTACCAACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTATTTTTATAGGAACGCGTACG
 AGAAAATCAAATGTCTAATTC
 TAACGGTAGTGTTGATAAACGATTATCGTCAATGGATACCTCCTCTATCATGTCGTC
 TATTTTCTTACTTTGTTCTATTA
 ACTTATTAGCATTATATATTATTTGATTATAAACTTATATTGCTTATTAGCCCAATC

TGTAAATATCGGATTATTAACA
TATCGTTTCTTTGTAGGTTTATTTAACATGTACATCACTGTAAGCATGTCCGTACCAT
TTATTTTAATTTGACGCATATC
CGCAATTTCTTTTTTCGCAGTCGGTTATAAATTCTATATATGATGGATACATGCTACAT
GTGTACTTATAATCGACTAATA
TGAAGTACTTGATACATATTTTCAGTAACGATTTATTATTACCACCTATGAATAAGT
ACCTGTGATCGTCTAGGTAATCA
ACTGTTTTCTTAATACATTTCGATGGTTGGTAATTTACTCAGAATAATTTCCAATATCT
TAATATATAATTCTGCTATTTT
TGGAATATATTTATCTGCCAGTATAACACAAATAGTAATACATGTAAACCCATATTT
TGTTATTATATTAATGTCTGCGC
CATTATCTATTAACCATTCTACTAGGCTGACACTATGCGACTTAATACAATGATAAA
GTATACTACATCCATGTTTATCT
ATTTTGTTTATATCATCAATATACGGCTTACAAAGTTTTAGTATCGATAACACATCCA
ACTCACGCATAGAGAAGGTAGG
GAATAATGGCATAATATTTATTAGGTTATCATCATTGTCATTATCTACAACCTAAGTTT
CCATTTTTTAAAATATACTCGA
CAACTTTAGGATCTCTATTGCCAAATTTTTGAAAATATTTATTTATATGCTTAAATCT
ATATAATGTAGCTCCTTCATCA
ATCATACATTTAATAACATTGATGTATACTGTATGATAAGATACATATTCTAACAAT
AGATCTTGTATAGAACTGTATA
TCTTTTAAGAATTGTGGATATTAGGATATTATTACGTAAACTATTACACAATTCTAA
AATATAAAACGTATCACGGTCGA
ATAATAGTTGATCAACTATATAATTATCGATTTTGTGATTTTCTTCCTAAACTGTTT
ACGTAAATAGTTAGATAGAATA
TTCATTAGTTCATGACCACTATAGTTACTATCGAATAACGCGTCAAATATTTCCCGTT
TAATATCGCATTTGTCAAGATA
ATAATAGAGTGTGGTATGTTACGATAAGTATAATAACGCATCTCTTTTTTGTGTGA
AATTAAATAGTTTATTACGTCCA
AAGATGTAGCATAACCATCTTGTGACCTAGTAATAATATAATAATAGAGAACTGTTT
TACCCATTCTATCATCATAATCA
GTGGTGTAGTCGTAATCGTAATCGTCTAATTCATCATCCCAATTATAATATTCACCA
GCACGTCTAATCTGTTCTATTTT
GATCTTGTATCCATACTGTATGTTGCTACATGTAGGTATTCCTTTATCCAATAATAGT

TTAAACACATCTACATTGGGAT
TTGATGTTGTAGCGTATTTCTCTACAATATTAATACCATTTTTGATACTATTTATTTCT
ATACCTTTCGAAATTAGTAAT
TTCAATAAGTCTATATCGATGTTATCAGAACATAGATATTCGAATATATCAAAATCA
TTGATATTTTTATAGTCGACTGA
CGACAATAACAAAATCACAACATCGTTTTTGATATTATTATTTTTCTTGGTAACGTAT
GCCTTTAATGGAGTTTCACCAT
CATACTCATATAATGGATTTGCACCACTTTCTATCAATGATTGTGCACTGCTGGCATC
GATGTTAAATGTTTTACAATA
TCATAGAGTATCTTATCGTTAACCATGATTGGTTGTTGATGCTATCGCATTTTTTGGT
TTCTTTCATTTAGTTATGTAT
GGATTTAGCACGTTTGGGAAGCATGAGCTCATATGATTTTCAGTACTGTAGTGTCAGT
ACTATTAGTTTCGATCAGATCAA
TGTCTAGATCTATAGAATCAAAACACGATAGGTCAGAAGATAATGAATATCTGTAC
GCTTCTTTTTGTACTGTAACCTCT
CGTTTTGTAGATGTTTGCATCGTGCTTTAACATCAATGGTACAAATTTTATCCTCGC
TTTGTGTATCATATTCGTCCCT
ACTATAAAATTGTATATTCAGATTATCATGAGATGTGTATACGCTAACGGTATCAAT
AAACGGAGCACACCATTTAGTCA
TAACCGTAATCCAAAAATTTTTAAAGTATATCTTAACGAAAGAAGTTGTATCATCGT
TAGGATTTGGTAAATCATTATCT
ACAGTGTATGGTACTAGATCCTCATAAGTGTATATATCTAGAGTAATGTTTAATT
TCAAATGGTTGATAATATGGATC
CTCATGACAATTTCCGAAGATGGAAATGAGATATAGACATGCAATAAATCTAATCG
AAGACATGGTTACTCCTTAAAAAA
ATACGAATAATCACCTTGGCTATTTAGTAAGTGTCATTTAACACTATACTCATATTA
ATCCATGGACTCATAATCTCTAT
ACGGGATTAACGGATGTTCTATATACGGGGATGAGTAGTTCTTCTTTAACTTTAT
ACTTTTTACTAATCATATTTAGA
CTGATGTATGGGTAATAGTGTGTTGAAGAGCTCGTTCTCATCATCAGAATAAATCAAT
ATCTCTGTTTTTTTGTATACAG
ATGTATTACAGCCTCATATATTACGTAATAGAACGTGTCATCTACCTTATTAACTTTC
ACCGCATAGTTGTTTGCAAATA
CGGTTAATCCTTTGACCTCGTCGATTTCCGACCAATCTGGGCGTATAATGAATCTAA

ACTTTAATTTCTTGTAATCATTC
GAAATAATTTTTAGTTTGCATCCGTAGTTATCCCCTTTATGTAAGTGTAAATTTCTCA
ACGCGATATCTCCATTAATAAT
GATGTCGAATTCGTGCTGTATACCCATACTGAATGGATGAACGAATACCGACGGCGT
TAATAGTAATTTACTTTTTTCATC
TTTACATATTGGGTACTAGTTTACTATCATAAGTTTATAAATTCCACAAGCTACTAT
GGAATAAGCCAACCATCTTAGT
ATAACACACATGTCTTAAAGTTTATTAATTAATTACATGTTGTTTTATATATCGCTAC
GAATTTAAACAGAGAAATCAGT
TTAGGAAAAAAATTATCTATCTACATCATCACGTCTCTGTATTCTACGATAGAGTG
CTACTTTAAGATGAGACATATCC
GTGTCATCAAAAATATACTCCATTAAAATGATTATTCCGGCAGCGAACTTGATATTG
GATATATCACAACCTTTGTTAAT
ATCTACGACAATAGACAGCAGTCCCATGGTTCATAAACAGTGAGTTTATCTTTCTT
TGAAGAGATATTTTGTAGAGATC
TTATAAACTGTGCAATGACATCGCATTTATATCTTTAGCTAAATCGTATATGTTACC
ATCGTAATATCTAACCGCGTCT
ATCTTAAACGTTTCCATCGCTTTAAAGACGTTTCCGATAGATGGTCTCATTTCATCAG
TCATACTGAGCCAACAAATATA
ATCGTGTATAACATCTTTGATAGAATCAGACTCTAAAGAAAACGAATCGGCTTTATT
ATACGCATTTCATGATAAACTTAA
TGAAAAATGTTTTTCGTTGTTTAAAGTTGGATGAATAGTATGTCTTAATAATTGTTATT
ATTTCATTAATTAATATTTAGT
AACGAGTACACTCTATAAAAACGAGAATGACATAACTAGTTATCAAAGTGTCTAGG
ACGCGTAATTTTCATATGGTATAG
ATCCTGTAAGCATTGTCTGTATTCTGGAGCTATTTTCTCTATCGCATTAGTGAGTTCA
GAATATGTTATAAATTTAAATC
GAATAACGAACATAACTTTAGTAAAGTCGTCTATATTAACCTTTTTATTTTCTAGCCA
TCGTAATACCATGTTTAAAGATA
GTATATTCTCTAGTTACTACGATCTCATCGTTGTCTAGAATATCACATACTGAATCTA
CATCCAATTTTAGAAATTGGTC
TGTGTTACATATCTCTTCTATATTATTGTTGATGTATTGTCGTAGAAAACATTACGT
AGACCATTTTCTTTATAAAACG
AATATATAGTACTCCAATTATCTTTACCGATATATTTGCACACATAATCCATTCTCTC

AATCACTACATCTTTAAGATTT
 TCGTTGTTAAGATATTTGGCTAACTATATAATTCTATTAGATCATCAACAGAATCA
 GTATATATTTTTCTAGATCCAAA
 GACGAACTCTTTGGCGTCCTCTATAATATTCCCAGAAAAGATATTTTCGTGTTTTAGT
 TTATCGAGATCTGATCTGTTCA
 TATACGCCATGATTGTACGGTACGTTATGATAACCGCATAAAATAAAAATCCATTTT
 CATTTTTTAACCAATACTATTCAT
 AATTGAGATTGATGTAATACTTTGTTACTTTGAACGTAAAGACAGTACACGGATCCG
 TATCTCCAACAAGCACGTAGTAA
 TCAAATTTGGTGTTGTTAACTTCGCAATATTCATCAATTTAGATAGAACTTATACT
 CATCATCTGTTTTAGGAATCCA
 TGTATTATTACCACTTTCCAACCTTATCATTATCCCAGGCTATGTTTCGTCCATCATCG
 TTGCGCAGAGTGAATAATTCTT
 TTGTATTCGGTAGTTCAAATATATGATCCATGCATAGATCGGCAAAGCTATTGTAGA
 TGTGATTTTTCTAAATCTAATA
 TAAAACTCGTTTACTAGCAAACACTTTCCTGATTTATCGACCAAGACACATATGGTT
 TCTAAATCTATCAAGTGGTGGGG
 ATCCATAGTTATGACGCAGTAACATATATTATTACATTCTTGACTGTCGCTAATATCT
 AAATATTTATTGTTATCGTATT
 GGATTCTGCATATAGATGGCTTGTATGTCAAAGATATAGAACACATAACCAATTTAT
 AGTCGCGCTTTACATTCTCGAAT
 CTAAAGTTAAGAGATTTAGAAAACATTATATCCTCGGATGATGTTATCACTGTTTCT
 GGAGTAGGATATATTAAGTCTT
 TACAGATTTTCGTCCGATTCAAATAAATCACTAAATAATATCCCACATTATCATCTGTT
 AGAGTAGTATCATTAAATCTAT
 TATATTTTATGAAAGATATATCACTGCTCACCTCTATATTTTCGTACATTTTTAACTG
 TTTGTATAATATCTCTCTGATA
 CAATCAGATATATCTATTGTGTCGGTAGACGATACCGTTACATTTGAATTAATGGTG
 TTCCATTTTACAACCTTTTAACAA
 GTTGACCAATTCATTTCTAATAGTATCAAACCTCTCCATGATTAAATATTTTAATAGTA
 TCCATTTTATATCACTACGGAC
 ACAAAGTAGCTGACATAAACCATTGTATAATTTTTATGTTTTATGTTTATTAGCGTAC
 ACATTTTGGAAGTTCCGGCTTC
 CATGTATTTCTGGAGAGCAAGTAGATGATGAGGAACCAGATAGTTTATATCCGTAC

TTGCACTTAAAGTCTACATTGTC
 GTTGTATGAGTATGATCTTTTAAACCCGCTAGACAAGTATCCGTTTGATATTGTAGG
 ATGTGGACATTTAACAATCTGAC
 ACGTGGGTGGATCGGACCATTCTCCTCCTGAACACAGGACACCAGAGTTACCAATC
 AACGAATATCCACTATTGCAACTA
 TAAGTTACAACGCTTCCATCGGTATAAAAATCCTCGTATCCGTTATGTCTTCCGTTGG
 ATATAGATGGAGGGGATTGGCA
 TTTAACAGATTCACAAATAGGTGCCTCGGGATTCCATACCATAGATCCAGTAGATCC
 TAATTCACAATACGATTTAGATT
 CACCGATCAAATGATATCCGCTATTACAAGAGTACGTTATACTAGAGCCAAAGTCTA
 CTCCACCAATATCAAGTTGGCCA
 TTATCGATATCTCGAGGCGATGGGCATCTCCGTTTAATACATTGATTAAAGAGTGTC
 CATCCAGTACCTGTACATTTAGC
 ATATATAGGTCCCATTTTTTGCTTTCTGTATCCAGGTAGACATAGATATTCTATAGTG
 TCTCCTATGTTGTAATTAGCAT
 TAGCATCAGTCTCCACACTATTCTTAAATTTTCATATTAATGGGTCTGACGGAATAG
 TACAGCATGATAGAACGCATCCT
 ATTCCCAACAATGTCAGGAACGTCACGCTCTCCACCTTCATATTTATTTATCCGTAAA
 AATGTTATCCTGGACATCGTAC
 AAATAATAAAAAGCCCATATATGTTTCGCTATTGTAGAAATTGTTTTTCACAGTTGCT
 CAAAAACGATGGCAGTGACTTAT

GAGTTACGTTACACTTTGGAGTCTCATCTTTAGTAAACATATCATAATATTCGATATT
 ACGAGTTGACATATCGAACAAA

TTCCAAGTATTTGATTTTGGATAATATTCGTATTTTGCATCTGCTATAATTAAGATAT
 AATCACCGCAAGAACACACGAA

CATCTTTCCTACATGGTTAAAGTACATGTACAATTCTATCCATTTGTCTTCCTTAACT
 ATATATTTGTATAGATAATTAC

GAGTCTCGTGAGTAATTCCAGTAATTACATAGATGTCGCCGTCGTA CTCTACAGCAT
AAACTATACTATGATGTCTAGGC

ATGGGAGACTTTTTTATCCAACGATTTT TAGTGAAACATTCCACATCGTTTAATACTA
CATATTTTTCATACGTGGTATA

AACTCCACCCATTACATATATATCATCGTTTACGAATACCGACGCGCCTGAATATCT
AGGAGTAATTAAGTTTGGAAGTC

TTATCCATTT CGAAGTGCCGTGTTTCAAATATTCTGCCACACCCGTTGAAATAGAAA
ATTCTAATCCTCCTATTACATAT

AACTTTCCATCGTTAACACAAGTACTAACTTCTGATTTTAACGACGACATATTAGTA
ACCGTTTTCCATTTTTTCGTTTC

AAGATCTACCCGCGATACGGAATAAACATGTCTATTGTTAATCATGCCGCCAATAAT
GTATAGACAATTATGTAAAACAT

TTGCATTATAGAATTGTCTATCTGTATTACCGACTATCGTCCAATATTCTGTTCTAGG
AGAGTAATGGGTTATTGTGGAT

ATATAATCAGAGTTTTTAATGACTACTATATTATGTTTTATACCATTTCGTGTCACTG
GCTTTGTAGATTTGGATATAGT

TAATCCCAACAATGATATAGCATTGCGCATAGTATTAGTCATAAACTTGGGATGTAA
AATGTTGATGATATCTACATCGT

TTGGATTTTATGTATCCACTTTAATAATATCATAGCTGTAACATCCTCATGATTTAC
GTTAACGTCTTCGTGGGATAAG

ATAGTTGTCAGTTCATCCTTTGATAATTTTCCAAATTCTGGATCGGATGTAAATCTCG
TAAGATAAAGTTTATACAAGTG

*****#####

###

TAGATGATAAATTCTACAGAGGTTAATATAGAAGCACGTAATAAATTGACGACGTT
ATGACTATCTATATATACCTTTCC

#####

###

AGTATACGAGTAAATAACTATAGAAGTTAACTGTGAATGTCAAGGTCTAGACAAA
CCCTTGTAAGTGGATCTTTATTTT

#####

###

TCGTGTATTTTGGACGTAAATGTGTGCGAAAGTAAGGAGATAACTTTTCAATATCG
TAGAATTGACTATTATATTGCCA

#####

###

CCTATAGCATCAATAATTGTTTTGAATTTCTTAGTCATAGACAATGCTAATATATTCT
TACAGTACACAGTATTGACAAA

#####

###

TATCGGCATTTATGTTTCTTTAAAAGTCAACATCTAAAGAAAAATGATTATCTTCTTG
AGACATAACTCCCATTTTTTGG

#####

TATTCACCCACACGTTTTTCGAAAAAATTAGTTTTTCCTTCCAATGATATATTTTCCA
TGAAATCAAACGGATTGGTAAC

ATTATAAATTTTTTAAATCCCAATTCAGAAATCAATCTATCCGCGACAAATTCTATA
TATGTTTTTCATCATTTTACAAT

TCATTCCTATAAGTTTAACTGGAAGAGCCGCAGTAAGAAATTCTTGTTCAATGGATA

CTGCATCTGTTATAATAGATCTA
 ACGGTTTCTTCACTCGGTGGATACAATAAATGTTTAAACATCAAACATGCGAAGTCG
 CAGTGCAGACCCTCGTCTCTACT
 AATTAGTTCGTTGGAAAACGTGAGTCCGGGCATTAGGCCACGCTTTTTTAAGCCAAAA
 TATGGAAGCGAATGATCCGGAAA
 AGAAGATTCTTCTACTGCAGCAAAGGCAATAAGTCTCTCTCCATAACCGGCGCTGT
 CATGTATCCACTTTTGAGCCCAA
 TCGGCCTTCTTTTTTACACAAGGCATTGTTTCTATGGCATTAAAGAGATAGTTTTTTT
 CATTACTATCTTTAACATAAGT
 ATCGATCAAAAGACTATACATTTCCGAATGAATGTTTTCAATGGCCATCTGAAATCC
 GTAGAAACATCTAGCCTCGGTAA
 TCTGTACTTCTGTACAAAATCGTTCCGCCAAATTTTCATTCACTATTCCGTCACTGGC
 TGCAAAAAACGCCAATACATGT
 TTTATAAAATATTTTTTCGTCTGGTGTTAGTTTATTCCAATCATTGATATCTTTAGATAT
 ATCTACTTCTTCCACTGTCCA
 AAATGATGCCTCTGCCTTTTTATACATGTTCCAGATGTCATAATATTGGATTGGGAA
 AATAACAAATCTATTTGGATTTG
 GTGCAAGGATGGGTTCATAACTAAATTAACAATATCAATAAATTTTTTTTCAGTTA
 TCTATATGCCTGTACTTGGATTT
 TTTGTACATCGATATCGCCGCAATCACTACAATAATTACAAGTATTATTGATAGCAT
 TGTTATTAGTACTATCATAATTA
 AATTATCGACATTCATGGGTGCTGAATAATCGTTATTATCATCATTATCATTTTTGTAA
 TTGTGACATCATACTAGATAAA
 TCGTTTGCGAGATTGTTGTGGGAAGCGGGCATGGAGGATGCATTATCATTATTATTT
 AACGCCTTCCATTCGGATTCACA
 AATATGGCGCGCGTTCAACATTTTATGGAACTATAATTTTGTGAAAACAGATAACA
 AGAAAACTCGTCATCGTTCAAAT
 TTTTAACGATAGTAAACCGATTAAACGTCGAGCTAATTTCTAACGCTAGCGACTCTG
 TTGGATATGGGTTTCCAGATATA
 TATCTTTTCAGTTCCCCTACGTATCTATAATCATCTGTAGGAAATGGAAGATATTTCC
 ATTTATCTACTGTTCCCTAATAT
 CATATGTGGTGGTGTAGTAGAACCATTAAGCGCGAAAGATGTTATTTTCGCATCGTAT
 TTTAACTTCGCAATAATTTCTGG
 TTAGATAACGCACTCTACCAGTCAAGTCAATGATATTAGCCTTTACAGATATATTCA

TAGTAGTCGTAACGATGACTCCA
 TCTTTTAGATGCGATACTCCTTTGTATGTACCAGAATCTTCGTACCTCAAACCTCGATA
 TATTTAAACAAGTTAATGAGAT
 ATTAACGCGTTTTATGAATGATGATATATAACCAGAAGTTTTATCCTCGGTGGCTAG
 CGCTATAACCTTATCATTATAAT
 ACCAACTAGTGTGATTAATATGTGACACGTCAGTGTGGGTACAAATATGTACATTAT
 CGTCTACGTCGTATTCGATACAT
 CCGCATACAGCCAACAAATATAAAATGACAAATACTCTAACGACGTTTCGTACCCAT
 CTTGATGCGGTTTAATAAATGTTT
 TGATTTCAATTTATTGTAAAAAAGATTCGGTTTTATACTGTTCGATATTCTCATTGC
 TTATATTTTCATCTATCATCTC
 CACACAGTCAAATCCGTGGTTAGCATGCACCTCATCAACCGGTAAAAGACTATCGG
 ACTCTTCTATCATTATAACTCTAG
 AATATTTAATTTGGTCATTATTAATCAAGTCAATTATCTTATTTTTTAACAAACGTGAG
 TATTTTACTCATTTTTTTATAAA
 AACTTTTAGAAATATACAGACTCTATCGTGTGTCTATATCTTCTTTTTATATCCAATG
 TATTTATGTCTGATTTTTCTTC
 ATTTATCATATATAATGGTCCAAATTCTACACGTGCTTCGGATTCATCCAGATCATT
 AGGTTCTTATAATTGTAACATC
 CTTCTCTTCCCTCTTCTACATCTTCCTTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCT
 TATTCTTATTCTTATTCTTA
 GCGTCACAGAATCTACCACAGCAGAATCCCATGACGAGCGTCATATTAAACTAATTC
 ATTTTCAATTATAATATACGATT
 AGTAATGACCATTAAAATAAAAAATATTCTTCATAACCGGCAAGAAAGTGAAAAGT
 TCACATTGAAACTATGTCAGTAGT
 ATACATCATGAAATGATGATATATATATATTCTCTATTTTGGTGGAGGATTATATGA
 TATAATTTCGTGGATAATCATTCT
 TAAGACACATTTCTTCATTCGTAAATCTTTTCACGTAAATGAGTGTCCATATTTTGC
 AATTTCTTCATATGATGGCGGT
 GTACGTGGACGAGGCTGCTCCTGTTCTTGTTGTGGTCGCCGACTATCGTGTTTGCGTT
 TAGATCCCTCCATTATCGCGAT
 TGCGTAGATGGAGTACTATTTTATACCTTGTAATTAAATTTTTTTATTAATTAAACGT
 ATAAAAACGTTCCGTATCTGTA
 TTTAAGAGCCAGATTTTCGTCTAATAGAACAAATAGCTACAGTAAAAATAACTAGAA

TAATTGCTACACCCACTAGAAACC
ACGGATCGTAATACGGCAATCGGTTTTTCGATAATAGGTGGAACGTATATTTTATTTA
AGGACTTAACAATTGTCTGTAAA
CCACAATTTGCTTCAGCGGATCCTGTATTAATCTGTAAAAGCATATGTTGACCG
GGCGGAGCCGAACATTCTCCGAT
ATCTAATTTCTGTATATCTATAATATTATTAACCTCCGCATACGCATTACAGTTCTTT
TCTAGCTTGGATACCGCACTAG
GTACATCGTCTAGATCTATTCCTATTTCCCTCAGCGATAGCTCTTCTATCCTTTTCCGG
AAGCAATGAAATCACTTCAATA
AATGATTCAACCATGAGTGTGAACTAAGTCTAGAATTACTCATGCATTTGTTAGTT
ATTCGGAGCGCGCAATTTTAAA
CTGTCCTATAACCTCTCCTATATGAATAGCACAAGTGACATTAGTAGGGATAGAATG
TTGAGCTAATTTTTGTAAATAAC
TATCTATAAAAAGATTATACAAAGTTTTAACTCTTTAGTTTCCGCCATTTATCCAGT
CTGAGAAAATGTCTCTCATAAT
AAATTTTTCCAAGAACTAATTGGGTGAAGAATGGAAACCTTTAATCTATATTTATC
ACAGTCTGTTTTGGTACACATGA
TGAATTCTTCCAATGCCGTACTAAATTCGATATCTTTTTCGATTTCTGGATATGTTTTT
AATAAAGTATGAACAAAGAAA
TGGAATCGTAATACCAGTTATGTTTAACTTTGAAATTGTTTTTTATTTTCTTGTTAA
TGATTCCAGCCACTTGGGAAAA
GTCAAAGTCGTTTAATGCCGATTTAATACGTTCAATAAAAACAACTTTTTATCCTTT
AGATGAATTATTATTGGTTCAT
TGGAATCAAAAAGTAAGATATTATCGGGTTTAAGATCTGCGTGTA AAAAGTTGTCGC
AGCATGGTAGTTCGTAGATTTTA
ATGTATAACAGAGCCATCTGTAAAAAGATAAACTTTATGTATTGTACCAAAGATTTA
AATCCTAATTTGATAGCTAACTC
GGTATCTACTTTATCTGCCGAATACAGTGCTAGGGGAAAAATTATAATGTTTCCTCT
TTCATATTCGTAGTTAGTTCTCT
TTTCATGTTTCGAAAAAGTGAAACATGCGGTAAAATAGTTTATAACATTAATATTAC
TGTTAATAACTGCCGGGTAAAAG
TGGGATAGTAATTTACGAATTTGATACTGTCCTTTCTCTCGTTAAACGCCTTTAGAA
AACTTTAGAAGAATATCTCAA
TGAGAGTTCCTGACCATCCATAGTTTGTATCAATAATAGCAACATATGAAGAACACG

TTTATACAGAGTATGTAAAAATG
TTAATTTATAGTTTAATCCCATGGCCACGCACACACGATTAATTTTTTTTCATCTCC
CTTTAGATTGTTGTATAGAAAT
TTGGGTACTGTGAACTCCGCCGTAGTTTCCATGGGACTATATAATTTTGTGGCCTCG
AATACAAATTTTACTACATAGTT
ATCTATCTTAAAACTATACCATATCCTCCTGTAGATATGTGATAAAAATCGTCGTTT
ATAGGATAAAAATCGTTTATCCT
TTTGTTGGAAAAATGATGAATTAATGTAATCATTCTCTTCTATCTTTAGTAGTGTTTC
CCTATTAATAATTCTTAAAATAA
TTTAACAATCTAACTGACGGAGCCCAATTTTGGTGTAATCTAATTGGGACATTATG
TTGTTAAAATATAAACAGTCTCC
TAATATAACAGTATCTGATAATCTATGGGGAGACATCCATTGATATTCAGGGGATGA
ATCATTGGCAACACCCATTTATT
GTACAAAAAGCCCCAATTTACAAACGAAAGTCCAGGTTTGATAGAGACAACTATT
AACTATTTTGTCTCTGTTTTTAAC
ACCTCCACAGTTTTTAATTTCTTTGGTAATGAAATTATTCACAATATCAGTATCTTCT
TTATCTACCAGAGATTTTACTA
ACTTGATAACCTTGGCTGTCTCATTCAATAGGGTAGTAATATTTGTATGTGTGATATT
GATATCTTTTTGAATTGTTTCT
TTTAGAAGTGATTCTTTGATGGTGTCAGCATAACGAATTACAATAATGCAGAACTCG
GTTAACATGCAGGAATTATAGTA
AGCCAATTCCAATTGTTGCCTGTGTTGTATTAGAGTGTC AATATGAGCAATGGTGTC
CTTGCGTTTCTCTGATAGAATGC
GAGCAGCGATTTTGGCGTTATCATTTGACGATATTTCTGGAATGACGAATCCTGTTT
CTACTAACTTTTTGGTAGGACAA
AGTGAAACAATCAAGAAGATAGCTTCTCCTCCTATTTGTGGAAGAAATTGAACTCCT
CTAGATGATCTACTGACGATAGT
ATCTCCTTGACAGATATTGGACCGAATTACAGAAGTACCTGGAATGTAAAGCCCTGA
AACCCCTCATTTTTTAAGCAGA
TTGTTGCCGTAAATCCTGCACTGTGACCAAGATAGAGAGCTCCTTTGGTGAATCCAT
CTCTATGTTTCAGTTTAACCAAG
AAACAGTCAGCTGGTCTAAAATTTCCATCTCTATCTAATACAGCATCTAACTTGATG
TCAGGA ACTATGACCGGTTTAAT
GTTATATGTAAACATTGAGTAAATCCTTAAGTTCATAATCATCACTGTCATCAGTTATG

TACGATCCAAACAATGTTTCTA
CCGGCATAGTGGATACGAAGATGCTATCCATCAGAATGTTTCCCTGATTAGTATTTT
CTATATAGCTATTCTTCTTTAAA
CGATTTTCCAAATCAGTAACTATGTTTCATTTTTTTTAGGAGTAGGACGCCTAGCCAGT
ATGGAAGAGGATTTTCTAGATCC
TCTCTTCAACATCTTTGATCTCAATGGAATGCAAAACCCCATAGTGAAACAACCAAC
GATAAAAATAATATTGTTTTTCA
CTTTTTATAATTTTACCATCTGACTCATGGATTCATTAATATCTTTATAAGAGCTACT
AACGTATAATTCTTTATAACTG
AACTGAGATATATACACCGGATCTATGGTTTCCATAATTGAGTAAATGAATGCTCGG
CAATAACTAATGGCAAATGTATA
GAACAACGAAATTATACTAGAGTTGTTAAAGTTAATATTTTCTATGAGCTGTTCCAA
TAAATTATTTGTTGTGACTGCGT
TCAAGTCATAAATCATCTTGATACTATCCAGTAAACCGTTTTTAAGTTCTGGAATATT
ATTATCCCATTTGTAAAGCCCCCT
AATTCGACTATCGAATATCCTGCTCTGATAGCAGTTTCAATATCGACGGACGTCAAT
ACTGTAATAAAGGTGGTAGTATT
GTCATCATCGTGATAAACTACTGGAATATGGTCGTTAGTAGGTACGGTAACTTTACA
CAACGCGATATATAACTTTCCTT
TTGTACCATTTTTTAACGTAGTTGGGACGTCCTGCAGGGTATTGTTTTGAAGAAATGA
TATCGAGAACAGATTTGATACGA
TATTTGTTGGATTCCTGATTATTTACTATAATATAATCTAGACAGATAGATGATTCTGA
TAAATAGAGAAGGTATATCGTT
GGTAGGATAATACATCCCCATTCCAGTATTCTCGGATACTCTATTAATGACACTAGT
TAAGAACATGTCTTCTATTCTAG
AAAACGAAAACATCCTACATGGACTCATTAAAACTTCTAACGCTCCTGATTGTGTCT
CGAATGCCTCGTACAAGGATTTC
AAGGATGCCATAGATTCTTTGACCAACGATTTAGAATTGCGTTTAGCATCTGATTTTTT
TTATTAAATCGAATGGTCGGCT
CTCTGGTTTGCTACCCCAATGATAACAATAGTCTTGTAAGATAAACCGCAAGAAAA
TTTATACGCATCCATCCAAATAA
CCCTAGCACCATCGGATGATATTAATGTATTATTATAGATTTTCCATCCACAATTATT
GGGCCAGTATACTGTTAGCAAC
GGTATATCGAATAGATTACTCATGTAACCTACTAGAATGATAGTTCGTGTACTAGTC

ATAATATCTTTAATCCAATCTAA
 GAAATTTAAAATTAGATTTTTTACACTGTAAAGTTAACAAAGGTATTACCCGGGTA
 CGTGGATATCATATATGGTATTG
 GTCCATTATCAGTAATAGCTCCATAAACTGATACGGCGATGGTTTTTATATGTGTTTG
 ATCTAACGAGGAAGAAATTCGC
 ACCCACAATTCATCTCTAGATATGTATTTAATATCAAACGGTAACACATCAATTTTCG
 GGACGCGTATATGTTTCTAAATT
 TTTAATCCAAATATAATGATGACCTATATGCCCTATTATCATACTGTCAACTATAGTA
 CACCTAGAGAACTTACGATACA
 TCTGTTTCCTATAATCGTTAAATTTTACAAATCTATAACATGCTAAACCTTTTGACGA
 CAACCATTCAATTAATTTCTGAT
 ATGGAATCTGTATTCTCGATACCGTATTGTTCTAAAGCCAGTGCTATATCTCCCTGTT
 CGTGGAACGCTTTCGTATAAT
 ATCGATCAACGGATAATCTGAAGTTTTTGGAGAATAATATGACTCATGATCTATTTC
 GTCCATAAACAATCTAGACATAG
 GAATTGGAGGCGATGATCTTAATTTTGTGCAATGAGTCGTCAATCCTATAACTTCTA
 ATCTTGTAATATTCATCATCGAC
 ATAATACTATCTATGTTATCATCGTATATTAGTATACCATGACCTTCTTCATTTTCGTG
 CCAAATGATATACAGTCTTAA
 ATAGTTACGCAATATCTCAATAGTTTCATAATTGTTAGCTGTTTTTCATCAAGATTTGT
 ACCCTGTTTAAACATGATGGCGT
 TCTATACGTTTCTATTTTCTATTTTTTAAATTTTTTAAATTTTTTAAACGATTTACTGTGGC
 TAGATACCCAATCTCTCTCAA
 ATATTTTTTTTAGCCTCGCTTACAAGCTGTTTATCTATACTATTAAAACTGACGAATCC
 GTGATTTTGGTAATGGGTTCCG
 TCGAAATTTGCCGAAGTGATATGAACATATTCGTCGTCGACTATCAACAATTTTGTA
 TTATTCTGAATAGTGAAAACCTT
 CACAGATAGATCATTTTGAACACACAACGCGTCTAGACTTCTGGCGGTTGCCATAGA
 ATATACGTCGTTCTTATCCCAAT
 TACCAACTAGAAGTCTGATCTTAACTCCTCTATTAATGGCTGCTTCTATAATGGAGTT
 GTAAATGTCGGGCCAATAGTAG
 CTATTACCGTCGACACGTGTAGTGGGAACTATGGCCAAATGTTCAATATCTATACTA
 GTCTTAGCTGACCTGAGTTTATC
 AATAACTACATCGGTATCTAGATCTCTAGAATATCCCAATAGGTGTTCCGGAGAATC

AGTAAAGAACTCCACCTATAG
GATTCTTAATATGATACGCAGTGCTAACTGGCAGACAACAAGCCGCAGAGCATAAA
TTCAACCATGAATTTTTTGGCGCTA
TTAAAGGCTTTAAAAGTATCAAATCTTCTACGAAGATCTGTGGCCAGCGGGGGATA
ATCAGAATATACACCTAACGTTTT
AATCGTATGTATAGATCCTCCAGTAAATGACGCGTTTCCTACATAACATCTTTCATC
ATCTGACACCCAAAAACAACCGA
GTAGTAGTCCCACATTATTTTTTTTATCTATATTAACGGTTATAAAATTTATATCCGG
GCAGTGACTTTGTAGCTCTCCC
AGATTTCTTTTCCCTCGTTCATCTAGCAAACTATTATTTTAATCCCTTTTTCAGATGC
CTCTTTTAGTTTATCAAAAAT
AAGCGCTCCCCTAGTCGTA CTAGAGGATTACAACAAAAAGATGCTATGTATATATA
TTTCTTAGCTAGAGTGATAATTT
CGTTAAACATTCAAATGTTGTTAAATGATCGGATCTAAAATCCATATTTTCTGGTA
GTGTTTCTACCAGCCTACATTTT
GCTCCCGCAGGTACCGATGCAAATGGCCACATTTAGTTAACATAAAAACTTATACAT
CCTGTTCTATCAACGATTCTAGA
ATATCATCGGCTATATCGCTAAAATTTTCATCAAAGTCGACATCACAACCTAACTCA
GTCAATATATTAAGAAGTTCCAT
GATGTCATCTTCGTCTATTTCTATATCCGTATCCATTGTAGATTGTTGACCGATTATC
GAGTTTAAATCATTACTAATAC
TCAATCCTTCAGAATACAATCTGTATTTTCATTGTAAATTTATAGGCGGTGTATTTAAG
TTGGTAGATTTTCAATTATGTA
TCAATATAGCAACAGTAGTTCTTGCTCCTCCTTGATTCTAGCATCCTCTTCATTATTT
TCTTCTACGTACATAAACATGT
CCAATACGTTAGACAACACACCGACGATGGCGGCCGCCACAGACACGAATATGACT
AGACCGATGACCATTAAAAACCC
CTCTCTAGCTTTCACTTAACTGTATCGATCATTCTTTTAGCACATGTATAATATAAA
AAACATTATTCTATTTTGAAT
TTAGGCTTCCAAAAATTTTTCATCCGTAAACCGATAATAATATATATAGACTTGTTA
ATAGTCGGAATAAATAGATTAAT
GCTTAACTATCATCATCTCCACGATTAGAGATACAATATTTACATTCTTTTTGCTGT
TTCGAACTTTATCAATACACG
TTAATACAAACCCAGGAAGGAGATATTGAACTGAGGCTGTTGAAAATGAAACGGT

GAATACAATAATTCAGATAATGTA
AAATCATGATTCCGTATTCTGATGATATTAGAACTGCTAATGGATGTCGATGGTATG
TATCTAGGAGTATCTATTTTAAC
AAAGCATCGATTTGCTAATATACAATTATCATTTTGATTAATTGTTATTTTATTCATA
TTCTTAAAAGGTTTCATATTTA
TCAATTCTTCTACATTAAAAATTTCCATTTTTTAATTTATGTAGCCCCGCAATACTCCT
CATTACGTTTCATTTTTTTGTCT
ATAATATCCATTTTGTTTCATCTCGGTACATAGATTATCCAATTGAGAAGCGCATTTA
GTAGTTTTGTACATTTTAAGTTT
ATTGACGAATCGTCGAAAAGTAGTTATAGTTAACATTTTATTATTTGATACCCTGAT
ATTAATACCCCTGCCGTTACTAT
TATTTATAACTGATGTAACCCACGTAACATTGGAATTAAGTATCGATAGTAATGCAT
CGACGCTTCCAAAATTGTCTATT
ATAAACTCACCGATAATTTTTTTTATTACATGTTTTTCATATTCATTAGGATTATCAAAT
CTTTAATCTTACTACGATTGTA
TGC GTTGATATTACAAGACGTCATTCTAAAAGACGGAGGATTTCCATCAAATGCCAG
ACAATCACGTACAAAGTACATGG
AAATAGGTTTTGTTCTATTGCGCATCATAGATTCATATAGAACACCCGTAGAAATAC
TAATTTGTTTTACTCTATAAAAT
ACTAATGCATCTATTTTCATCGTTTTGTATAACGTCTTTCCAAGTGTCAAATTCCAAAT
TTTTTTCATTGATAGTACCAA
TTCTTCTATCTCTTTAACTACTTGCATAGATAGGTAATTACAGTGATGCCTACATGCC
GTTTTTTGAACTGAATAGATG
CGTCTAGAAGCGATGCTACGCTAGTCACAATCACCACCTTCATATTTAGAATATATG
TATGTAAAAATATAGTAGAATTT
CATTTTGTTTTTTTCTATGCTATAAATGAATTCTCATTTTGTCATCTGCTCATACTCCGT
TTTATATCAATACCAAAGAAG
GAAGATATCTGGTTCTAAAAGCCGTTAAAGTATGCGATGTTAGAACTGTAGAATGC
GAAGGAAGTAAAGCTTCCTGCGTA
CTCAAAGTAGATAAACCCCTCATCACCCGCGTGTGAGAGAAGACCTTCGTCCCCGTCC
AGATGCGAGAGAATGAATAACCC
TGGAACAAGTCCCGTTTATGAGGACGGACATGCTACAAAATATGTTTCGCGGCTA
ATCGCGATAATGTAGCTTCTAGAC
TTTTGAACTAAAATACAATTATATCTTTTTTCGATATTAATAAATCCGTGTCGTCCAGG

TTTTTTATCTCTTTCAGTATGT
GAATAGATAGGTATTTTATCTCTATTCATCATCGAATTTAAGAGATCCGATAAACAT
TGTTTGTATTCTCCAGATGTCAG
CATCTGATACAACAATATATGTGCACATAAACCTCTGGCACTTATTTTCATGTACCTTC
CCCTTATCACTAAGGAGAATAG
TATTTGAGAAATATGTATACATGATATTATCATGAATTAGATATACAGAATTTGTAA
CACTCTCGAAATCACACGATGTG
TCGGCGTTAAGATCTAATATATCACTCGATAACACATTTTCATCTAGATACACTAGA
CATTTTTTTAAAGCTAAAATAGTC
TTTAGTAGTGACAGTAACTATGCGATTATTTTCATCGATGATACATTTTCATCGGCATA
TTATTACGCTTACCATCAAAGA
CTATACCATGTGTATATCTAACGTATTCTAGCATAGTTGCCATACGTGCATTAAACTT
TTCAGGATCTTTGGATAGATCT
TCCAATCTATCTATTTGAGAAAACATTTTTATCATGTTCAATAGTTGAAACGTCGGAT
CCACTATATAGATATTATCTAT
AAAGATTTTAGGAACTACGTTTCATGGTATCCTGGCGAATATTTAAACTATCAATGAT
ATGATTATCGTTTTTCATCTTTTA
TCACCATATAGTTTCTAAGATATGGGATTTTACTTAATATAATATTATTTCCCGTAAT
AAATTTTATTAGAAATGCCAAA
TCTATAAGAAAAGTCCTCGAATTAGTTTGAAGAATATCTATATCGCCGTACCGTATA
TTTGGATTAATTAGATATAGAGA
ATATGATCCGTAACATATACAACCTTTTATTATGGCGTCTAAGATATTCTTCCATCAAC
TTATTAACATTTTTTGACTAGGG
AAGATACATTATGACGTCCCATTAATTTTGCCTTGTCTATTATTGCGACGTTTCATAGA
ATTTAGCATATCTCTTGCCAAT
TCTTCCATTGATGTTACATTATAAGAAATTTTAGATGAAATTACATTTGGAGCTTTAA
TAGTAAGAACTCCTAATATGTC
CGTGTATGTGGTCACTAATACAGATTGTAGTTCTATAATCGTAAATAATTTACCTAT
ATTATATGTTTGAGTCTGTTTAG
AAAAGTAGCTAAGTATACGATCTTTTATTTCTGATGCAGATGTATCAACATCGGAAA
AAAATCTTTTTTTTATTCTTTTTT
ACTAAAGATACAAATATGTCTTTGTTAAAAACAGTTATTTTTTTGAATATTTCTAGCTT
GTAATTTTAACATATGATATTC
ATTCACACTAGGTAATCTGCCTAAATAGGTTTCTATAATCTTTAATGTAATATTAGGA

AAAGTATTCTGATCAGGATTCC
TATTCATTTTGAGGATTTAAAACTCTGATTATTGTCTAATATGGTCTCTACGCAAAC
TTTTCACAGAGCGATAGAGTTT
TTGATAACTCGTTTTTCTTAAGAAATATAAACTACTGTCTCCAGAGCTCGCTCTATC
TTTTATTTTATTTAATTCGATA
CAAACCTCCTGATACTGGTTCAGAAAGTAATTCATTAATTTTCAGTCCTTTATAGAAG
ATATTTAATATAGATAATACAAA
ATCTTCAGTTTTTGATATCGATCTGATTGATCCTAGAACTAGATATATTAATAACGTG
CTCATTAGGCAGTTTATGGCAG
CTTGATAATTAGATATAGTATATTCCAGTTCATATTTATTAGATACCGCATTGCCAG
ATTTTGATATTCTATGAATTCC
TCTGAAAATAAATCCAAAATAACTAAACATTCTATTTTTTGTGGATTAGTGTACTCTC
TTCCCTCTATCATGTTCACTAC
TGGTGTCCACGATGATAAATATCTAGAGGGAATATAATATAGTCCATAGGATGCCA
ATCTAGCAATGTCGAATAACTGTA
ATTTGATTCTTCGTTCTTCATTATGAATTGATTCTTGAGGTATAAACCTAACACAAAT
TATATTATTAGACTTTTCGTAT
GTAATGTCTTTCATGTTATAAGTTTTTAATCCTGGAATAGAATCTATTTTAATGAGGC
TTTTAAACGCAGAGTTCTCCAA
CGAGTCAAAGCATAATACTCTGTTGTTTTTCTTATATACGATGTTACGATTTTCTTCT
TTGAATGGAATAGGTTTTTGAA
TTAGTTTATAATTACAACATAATAGATAAGGAAGTGTGCAAATAGTACGCGGAAAA
AACATAATAGCTCCCCTGTTTTCA
TCCATGGTTTTTAAGTAAATGATCACTGGCTTCTTTAGTTAATGGATATTCGAACATTA
ACCGTTTCATCATCATTGGACA
GAATCCATATTTCTTAATGTAAAGAGTGATCAAATCATTGTGTTTATTGTACCATCTT
GTTGTAAATGTGTATTCGGTTA
TCGGATCTGCTCCTTTTTCTATTAAAGTATCGATGTCGATCTCGTCTAAGAATTCAAC
TATATCGACATATTTCAATTTGT
ATACACATAACCATTACTAACGTAGAATGTATAGGAAGAGATGTAACGGGAACAGG
GTTTGTTGATTTCGCAAACATTTCT
AATACATAATTCTTCTGTTAATACGTCTTGACGTAATCTATTATAGATGCCAAGAT
ATCTATATAATTATTTTGTAAGA
TGATGTAACTATGTGATCTATATAAGTAGTGTAATAATTCATGTATTTTCGATATATG

TTCCAACCTCTGTCTTTGTGATG
 TCTAGTTTCGTAATATCTATAGCATCCTCAAAAAATATATTTCGCATATATTCCCAAGT
 CTTCAGTTCTATCTTCTAAAAA
 ATCTTCAACGTATGGAATATAATAATCTATTTTACCTCTTCTGATATCATTAATGATA
 TAGTTTTTGACACTATCTTCTG
 TCAATTGATTCTTATTCACATATCTAAGAAACGGATAGCGTCCCTAGGACGAACTA
 CTGCCATTAATATCTCTATTATA
 GCTTCTGGACATAATTCATCTATTATACCAGAATTAATGGGAACTATTCCGTATCTAT
 CTAACATAGTTTTTAAGAAAGTC
 AGAATCTAAGACCTGATGTTTCATATATTGGTTCATACATGAAATGATCTCTATTGAT
 GATAGTGACTATTTTCATTCTCTG
 AAAATTGGTAACTCATTCTATATATGCTTTCCTTGTTGATGAAGGATAGAATATACT
 CAATAGAATTTGTACCAACAAAC
 TGTTCTCTTATGAATCGTATATCATCATCTGAAATAATCATGTAAGGCATACATTTAA
 CAATTAGAGACTTGTCTCCTGT
 TATCAATATACTATTCTTGTGATAATTTATGTGTGAGGCAAATTTGTCCACGTTCTTT
 AATTTTGTTATAGTAGATATCA
 AATCCAATGGAGCTACAGTTCTTGGCTTAAACAGATATAGTTTTTCTGGAACAAATT
 CTACAACATTATTATAAAGGACT
 TTGGGTAGATAAGTGGGATGAAATCCTATTTTAATTAATGCTATCGCATTGTCCTCG
 TGCAAATATCCAAACGCTTTTGT
 GATAGTATGGCATTTCATTGTCTAGAAACGCTCTACGAATATCTGTGACAGATATCAT
 CTTTAGAGAATATACTAGTCGCG
 TTAATAGTACTACAATTTGTATTTTTTAATCTATCTCAATAAAAAAATTAATATGTAT
 GATTCAATGTATAACTAAACTA
 CTAAGTATTGATAACTAGAAATCAGAATCTAATGATGACGTAACCAAGAAGTTTA
 TCTACTGCCAATTTAGCTGCATT
 ATTTTATAGCATCTCGTTTAGATTTTCCATCTGCCTTATCGAATACTCTTCCGTCGATGT
 CTACACAGGCATAAAATGTAG
 GAGAGTTACTAGGCCCAACTGATTCAATACGAAAAGACCAATCTCTCTTAGTTATTT
 GGCAGTACTCATTAATAATGGTG
 ACAGGGTTAGCATCTTTCCAATCAATAATTTTTTTTAGCCGGAATAACATCATCAAAA
 GACTTATGATCCTCTCTCATTGA
 TTTTTCGCGGGATACATCATCTATTATGACGTCAGCCATAGCATCAGCATCCGGCTT

ATCCGCCTCCGTTGTCATAAACC
AACGAGGAGGAATATCGTCGGAGCTGTACACCATAGCACTACGTTGAAGATCGTAC
AGAGCTTTATTAAC TTCTCGCTTC
TCCATATTAAGTTGTCTAGTTAGTTGTGCAGCAGTAGCTCCTTCGATTCCAATGTTTT
TAATAGCCGCACACACAATCTC
TGCGTCAGAACGCTCGTCAATATAGATCTTAGACATTTTTAGAGAGAACTAACACAA
CCAGCAATAAAACTGAACCTACT
TTATCATTTTTTTTATTCATCATCCTCTGGTGGTTCGTCGTTTCTATCGAATGTAGCTCT
GATTAACCCGTCATCTATAGG
TGATGCTGGTTCTGGAGATTCTGGAGGAGATGGATTATTATCTGGAAGAATCTCTGT
TATTTCTTGTTTTTCATGTATCG
ATTGCGTTGTAACATTAAGATTGCGAAATGCTCTAAATTTGGGAGGCTTAAAGTGTT
GTTTGCAATCTCTACACGCGTGT
CTAACTAGTGGAGGTTCGTCAGCTGCTCTAGTTTGAATCATCATCGGCGTAGTATTC
CTACTTTTACAGTTAGGACACGG
TGTATTGTATTTCTCGTCGAGAACGTTAAAATAATCGTTGTAACTCACATCCTTTATT
TTATCTATATTGTATTCTACTC
CTTTCTTAATGCATTTTATACCGAATAAGAGATAGCGAAGGAATTCTTTTTCGGTGC
CGCTAGTACCCTTAATCATATCA
CATAGTGTTTTATATTCCAAATTTGTGGCAATAGACGGTTTATTTCTATACGATAGTT
TGTTTCTGGAATCCTTTGAGTA
TTCTATACCAATATTATTCTTTGATTCTGAATTTAGTTTCTTCGATATTAGATTTTGTAT
TACCTATATTCTTGATGTAGT
ACTTTGATGATTTTTCCATGGCCATTCTATTAAGTCTTCCAAGTTGGCATCATCCAC
ATATTGTGATAGTAATTCTCGG
ATATCAGTAGCGGCTACCGCCATTGATGTTTGTTCATTGGATGAGTAACTACTAATG
TATACATTTTCCATTTATAACAC
TTATGTATTAAC TTGTTCAATTTATATTTTTTCATTATTATGTTGATATTAACAAAAGT
GAATATATATGTTAATAATTG
TATTGTGGTTATACGGCTACAATTTTATAATGAGTGGAAGTCAGTGTCCGATGATCA
ATGACGATAGCTTTACTCTGAAA
AGAAAGTATCAAATCGATAGTGCGGAGTCAACAATGAAAATGGATAAGAAGAGGA
CAAAGTTTCAGAATAGAGCCAAAAT
GGTAAAAGAAATAAATCAGACAATAAGAGCAGCACAAACTCATTACGAGACATTGA

AACTAGGATACATAAAATTTAAGA
GAATGATTAGGACTACTACTCTAGAAGATATAGCACCATCTATTCCAAATAATCAGA
AAACTTATAAACTATTCTCGGAC
ATTTTCAGCCATCGGCAAAGCATCACAGAATCCGAGTAAGATGGTATATGCTCTGCTG
CTTTACATGTTTCCCAATTTGTT
TGGAGATGATCATAGATTCATTCGTTATAGAATGCATCCAATGAGTAAAATCAAACA
CAAGATCTTCTCTCCTTTCAAAC
TTAATCTTATTAGAATATTAGTGGAAGAAAGATTCTATAATAATGAATGCAGATCTA
ATAAATGGAGAATAATTGGAACA
CAAGTTGATAAAATGTTGATAGCTGAATCTGATAAATATACAATAGATGCAAGGTA
TAACCTAAAACCCATGTATAGAAT
CAAGGGAAAATCTGAAGAAGATACCTCTTCATCAAACAGATGGTAGAACAATGTG
TGACATCCCAGGAATTGGTGGAAA
AAGTGTTGAAGATACTGTTTAGAGATTTGTTCAAGAGTGGAGAATACAAAGCGTAC
AGATACGATGATGATGTAGAAAAT
GGATTTATTGGATTGGATACACTAAAATTAACATTGTTTCATGATATAGTTGAACCA
TGTATGCCTGTTTCGTAGGCCAGT
GGCTAAGATACTGTGTAAAGAAATGGTAAATAAATACTTTGAGAATCCGCTACATA
TTATTGGTAAAAATCTTCAAGAGT
GCATTGACTTTGTTAGTGAATAGGCATTTTCATCTTTCTCCAATACTAATTCAAATTGT
TAAATTAATAATGGATAGTATA
AATAGTTATTAGTGATAAAATAGTAAAAATAATTATTAGAATAAGAGTGTAGTATC
ATAGATAACTCTCTTCTATAAAAA
TGGATTTTATTTCGTAGAAAGTATCTTATATACACAGTAGAAAATAATATAGATTTTT
TAAAGGATGATACATTAAGTAAA
GTAAACAATTTTACCCTCAATCATGTACTAGCTCTCAAGTATCTAGTTAGCAATTTTC
CTCAACACGTTATTACTAAGGA
TGTATTAGCTAATACCAATTTTTTTGTTTTTCATACATATGGTACGATGTTGTAAAGTG
TACGAAGCGGTTTTACGACACG
CATTTGATGCACCCACGTTGTACGTTAAAGCATTGACTAAGAATTATTTATCGTTTA
GTAACGCAATACAATCGTACAAG
GAAACCGTGCATAAACTAACACAAGATGAAAAATTTTTAGAGGTTGCCGAATACAT
GGACGAATTAGGAGAACTTATAGG
CGTAAATTATGACTTAGTTCTTAATCCATTATTTACGGAGGGGAACCCATCAAAGA

TATGGAAATCATTTTTTTTAAAAC
 TGTTTAAGAAAACAGACTTCAAAGTTGTTAAAAAATTAAGTGTTATAAGATTACTTA
 TTTGGGCTTACCTAAGCAAGAAA
 GATACAGGCATAGAGTTTGCGGATAATGATAGACAAGATATATACACTCTATTTCAA
 CAAACTGGTAGAATCGTCCATAG
 CAATCTAACAGAAACGTTTAGAGATTATATCTTTCCCGGAGATAAGACTAGCTATTG
 GGTGTGGTTAAACGAAAGTATAG
 CTAATGATGCGGATATTGTTCTTAATAGACACGCCATTACCATGTATGATAAAATTC
 TTAGTTATATATACTCTGAGATA
 AAACAAGGACGCGTTAATAAAAACATGCTTAAGTTAGTTTATATCTTTGAGCCTGAA
 AAAGATATCAGAGAACTTCTGCT
 AGAAATCATATATGATATTCCTGGAGATATCCTATCTATTATTGATGCAAAAAACGA
 CGATTGGAAAAAATATTTTATTA
 GTTTTTATAAAGCTAATTTTATTAACGGTAATACATTTATTAGTGATAGAACGTTTAA
 CGAGGACTTATTCAGAGTTGTT
 GTTCAAATAGATCCCGAATATTTTCGATAATGAACGAATTATGTCTTTATTCTCTACG
 AGTGCTGCGGACATTAAACGATT
 TGATGAGTTAGATATTAATAACAGTTATATATCTAATATAATTTATGAGGTGAACGA
 TATCACATTAGATACAATGGATG
 ATATGAAGAAGTGTCAAATCTTTAACGAGGATACGTCGTATTATGTTAAGGAATACA
 ATACATACCTGTTTTTGCACGAG
 TCGGATCCCATGGTCATAGAGAACGGAATACTAAAGAACTGTCATCTATAAAATC
 CAAGAGTAAACGGCTGAACTTGTT
 TAGCAAAAACATTTTAAAATATTATTTAGACGGACAATTGGCTCGTCTAGGTCTTGT
 GTTAGATGATTATAAAGGAGACT
 TGTTAGTTAAAATGATAAACCATCTTAAGTCTGTGGAGGATGTATCCGCATTCGTTC
 GATTTTCTACAGATAAAAACCCT
 AGTATTCTTCCATCGCTAATCAAACTATTTTAGCTAGTTATAATATTTCCATCATCG
 TCTTATTTCAAAGGTTTTTGAG
 AGATAATCTATATCATGTAGAAGAATTCTTGGATAAAAGCATCCATCTAACCAAGAC
 GGATAAGAAATATATACTTCAAT
 TGATAAGACACGGTAGATCATAGAACAGACCAAATATATTATTAATAATTTGGTATA
 TACATAGATATTAATTATCACAT
 ATTAAAAATTCACACATTTTTTGATAAATGGGAACTGCTGCAACAATTCAGACTCCCA

CCAAATTAATGAATAAAGAAAAT
GCAGAAATGATTTTGGAAAAAATTGTTGATCATATAGTTATGTATATTAGTGACGAA
TCAAGTGATTCAGAAAATAATCC
TGAATATATTGATTTTCGTAACAGATACGAAGACTATAGATCTCTCATTATAAAAAG
TGATCACGAGTTTGTAAGCTAT
GTAAAAATCATGCAGAGAAAAGTTCTCCAGAAACGCAACAAATGATTATCAAACAC
ATATACGAACAATATCTTATTCCA
GTATCTGAAGTACTATTAAAACCTATAATGTCCATGGGTGACATAATTACATATAAC
GGATGTAAAGACAATGAATGGAT
GCTAGAACAACCTCTCTACCCTAACTTTAACAATCTCCGCACATGGAACCTCATGTAG
CATAGGCAATGTAACGCGTCTGT
TTTATACATTTTTTTAGTTATCTGATGAAAGATAAACTAAATATATAAGTATAATCCC
ATTCTAATACTTTAACCTGATGT
ATTAGCATCTTATTAGAATATTAACCTAACTAAAAGACATAACATAAAAACTCATT
CATAGTTGATAAAAAGCGGTAGG
ATATAAATATTATGGCTGCCACCGTTCCGCGTTTTGACGACGTGTACAAAAATGCAC
AAAGAAGAATTCTAGATCAAGAA
ACATTTTTTTAGTAGAGGTCTAAGTAGACCGTTAATGAAAAACACATATCTATTTGAT
AATTACGCGTATGGATGGATACC
AGAAACTGCAATTTGGAGTAGTAGATACGCAAACCTTAGATGCAAGTGACTATTATC
CCATTTTCGTTGGGATTACTTAAAA
AGTTCGAGTTTCTCATGTCTCTATATAAAGGTCCTATTCCAGTATACGAAGAAAAAG
TAAATACTGAATTCATAGCCAAT
GGATCGTTCTCTGGTAGATACGTATCATATCTTCGAAAGTTTTCTGCTCTTCCAACAA
ACGAGTTTATTAGTTTTTTTATT
ATTGACCTCCATCCCTATCTATAATATCTTATTCTGGTTTAAAAACACACAGTTTGAT
ATTACTAAACACACATTATTCA
GATACGTCTATACAGATAATGCCAAACACCTGGCGTTGGCTAGGTATATGCATCAAA
CAGGAGACTATAAGCCTTTGTTT
AGTCGTCTCAAAGAGAATTATATATTTACCGGTCCCGTTCCAATATGTATCAAAGAT
ATAGATCACCTAATCTTAGTAG
AGCAAGAAGTCCATCCGATTATGAGACATTAGCTAATATTAGTACTATATTGTACTT
TACCAAGTATGATCCGGTATTAA
TGTTTTTTATTGTTTTACGTACCTGGGTATTCAATTACTACAAAAATTACTCCAGCCGT

AGAATATCTAATGGATAAACTG
AATCTAACAAAGAGCGACGTACAACCTGTTGTAAATTATTTTATGCTTCGTAAAATGT
AGGTTTTGAACCAAACATTCTTT
CAAAGAATGAGATGCATAAACTTTATTATCCAATAGATTGACTATTTTCGGACGTCA
ATCGTTTAAAGTAAACTTCGTAA
AATATTCTTTGATCACTGCCGAGTTTAAAACCTTCTATCGATAATTGTCTCATATGTTT
TAATATTTACAAGTTTTTTGGT
CCATGGTACATTAGCCGGACAAATATATGCAAAATAATATCGTTCTCCAAGTTCTAT
AGTTTCTGGATTATTTTTATTAT
ATTCAGTAACCAAATACATATTAGGGTTATCTGCGGATTATAATTTGAGTGATGCA
TTCGACTCAACATAAATAATTCT
AGAGGAGACGATCTACTATCAAATTCGGATCGTAAATCTGTTTCTAAAGAACGGAG
AATATCTATACATACCTGATTAGA
ATTCATCCGTCCTTCAGACAACATCTCAGACAGTCTGGTCTTGTATGTCTTAATCATA
TTCTTATGAAACTTGGAAACAT
CTCTTCTAGTTTCACTAGTACCTTTATTAATTCTCTCAGGTACAGATTTTGAATTCTGA
CGATGCTGAGTATTTATCGTT
GTATATTTCTTCTTCGATTGCATAATCAGATTCTTATATACCGCCTCAAACCTCTATTT
TAAATTATTAACAATACTCT
ATTATTAATCAGTCGTTCTAACTCTTTCGCTATTTCTATAGACTTATCGACATCTTGA
CTGTCTATCTCTGTAAACACGG
AGTCGGTATCTCCATACACGCTACGAAAACGAAATCTGTAATCTATAGGCAACGAT
GTTTTACAATCGGATTAATATCT
CTATCGTCCATATAAAATGGATTACTTAATGGATTGGCAAACCGTAACATACCGTTA
GATAACTCTGCTCCATTTAGTAC
CGATTCTAGATACAAGATCATTCTACGTCCTATGGATGTGCAACTCTTAGCCGAAGC
GTATGAGTATAGAGCACTATTTT
TAAATCCCATCAGACCATATACTGAGTTGGCTACTATCTTGTACGTATATTGCATGG
AATCATAGATGGCCTTTTCAGTT
GAACTGGTAGCCTGTTTTAACATCTTTTTATATCTGGCTCTCTCTGCCAAAAATGTTC
TTAATAGTCTAGGAATGGTTCC
TTCTATCGATCTATCGAAAATTGCTATTTTCAGAGATGAGGTTCGGTAGTCTAGGTTC
ACAATGAACCGTAATATATCTAG
GAGGTGGATATTTCTGAAGCAATAGCTGATTATTTATTTCTTCTTCCAATCTATTGGT

ACTAACACGACACCGACTAAT
GTTTCCGGAGATAGATTTCCAAAGATACACACATTAGGATACAGACTGTTATAATCA
AAGATTAATACATTATTACTAAA
CATTTTTTTGTTTTGGAGCAAATACCTTACCGCCTTCATAAGGAACTTTTGTTTTGTT
TCTGATCTAACTAAGATAGTTT
TAGTTTCCAACAATAGCTTTAACAGTGGACCCTTGATGACTGTACTCGCTCTATATTC
GAATACCATGGATTGAGGAAGC
ACATATGTTGACGCACCCGCGTCTGTTTTTGTTTCTACTCCATAATACTCCCACAAAT
ACTGACACAAACAAGCATCATG
AATACAGTATCTAGCCATATCTAAAGCTATGTTTAGATTATAATCCTTATACATCTG
AGCTAAATCAACGTCATCCTTTC
CGAAAGATAATTTATATGTATCATTAGGTAAAGTAGGACATAATAGTACGACTTTAA
ATCCATTTTCCCAAATATCTTTA
CGAATTACTTTACATATAATATCCTCATCAACAGTCACATAATTACCTGTGGTTAAA
ACCTTTGCAAATGCAGCGGCTTT
GCCTTTCGCGTCTGTAGTATCGTCACCGATAAACGTCATTTCTCTAACTCCTCTATTT
AATACTTTACCCATGCAACTGA
ACGCGTTCTTGGATATAGAATCCAATTTGTACGAATCCAATTTTTCAGATTTTGAAT
GAATGAATATAGATCGAAAAAT
ATAGTTCCATTATTGTTATTAACGTGAAACGTAGTATTGGCCATGCCGCCTACTCCCT
TATGACTAGACTGATTTCTCTC
ATAAATACAGAGATGTACAGCTTCCTTTTTGTCCGGAGATCTAAAGATAATCTTCTC
TCCTGTTAATAACTCTAGACGAT
TAGTAATATATCTCAGATCAAAGTTATGTCCGTTAAAGGTAACGACGTAGTCGAACG
TTAGTTCCAACAATTGTTTAGCT
ATTCGTAACAAAACCTATTTCAGAACATAGAACTAGTTCTCGTTCGTAATCCATTTC
ATTAGTGACTGTATCCTCAAACA
TCCTCTATCGACGGCTTCTTGTATTTCTGTTCCGTTAACATCTCTTCATTAATGAGC
GTAAACAATAATCGTTTACCAC
TTAAATCGATATAACAGTAACTTGTATGCGAGATTGGGTTAATAAATACAGAAGGA
AACTTCTTATCGAAGTGACACTCT
ATATCTAGAAATAAGTACGATCTTGGGATATCGAATCTAGGTATTTTTTTAGCGAAA
CAGTTACGTGGATCGTCACAATG
ATAACATCCATTGTTAATCTTTGTCAAATATTGCTCGTCCAACGAGTAACATCCGTCT

GGAGATATCCCGTTAGAAATAT
AAAACCAACTAATATTGAGAAATTCATCCATGGTGGCATT TTTGTATGCTGCGTTTCT
TTGGCTCTTCTATCAACCACATA
TCTGCGACGGAGCATT TTTCTATCTTTAATATCTAGATTATAACTTATTGTCTCGTCAA
TGTCTATAGTTCTCATCTTTCC
CAACGGCCTCGCATTAAATGGAGGAGGAGACAATGACTGATATATTTTCGTCCGTCA
CTACGTAATAAAAAGTAATGAGGAA
ATCGTATAAATACGGTCTCACCATTTCGACATCTGGATTTCAGATATAAAAATCTGT
TTTCACCGTGACTTTCAAACCAA
TTAATGCACCGAACATCCATTTATAGAATTTAGAAATATATTTTCATTTAAATGAAT
CCCAAACATTGGGGAAGAGCCGT
ATGGACCATTATTTTTATAGTACTTTTCGCAAGCGGGTTTAGACGGCAACATAGAAGC
GTGTAAACGAAAACATATACTA
TAGTTAGCACTCTTCCATGTCCTGCATGTAGACGGCACGCGACTATTGCTATAGAGG
ACAATAATGTCATGTCTAGCGAT
GATCTGAATTATATTTATTATTTTTTCATCAGATTATTTAACAATTTGGCATCTGATC
CCAAATACGCAATCGATGTGTC
AAAGGTAAACCTTTATAAACTTAACCCATTATAAACTTATGATTAGTCACGACTG
AAATAACCGCGTGATTATTTTTT
GGTATAATTCTACACGGCATGGTTTCTGTGACTATGAATTCAACCCCCGTTACATTA
GTGAAATCTTTAACAAACAGCAA
GGGTTCGTCAAAGACATAAACTCATTGTTTACAATCGAAATAGACCCCCTATCACA
CTTAAAATAAAAAATATCCTTAT
CCTTTACCACCAAATAAAATTCTGATTGGTCAATGTGAATGTATTCACTTAACAGTT
CCACAAATTTATTTATTA ACTCC
GAGGCACATACATCGTCGGTATTTTTTATGGCAA ACTTTACTCTTCCAGCATCCGTTT
CTAAAAAATATTAACGAGTTC
CATTTATATCATCCAATATTATTGAAATGACGTTGATGGACAGATGATACAAATAAG
AAGGTACGGTACCTTTGTCCACC
ATCTCCTCCAATTCATGCTCTATTTTGTCACTTA ACTTTAATGTATGAAAACAGTACGC
CACATGCTTCCATGACAGTGTG
TAACACTTTGGATACAAAATGTTTGACATTAGTATAATTGTTTAAGACTGTCAATCT
ATAATAGATAGTAGCTATAATAT
ATTCTATGATGGTATTGAAGAAGATGACAATCTTGGCATATTGATCATTTAACACAG

ACATGGTATCAACAGATAGCTTG
AATGAAAGAGAATCAGTAATTGGAATAAGCGTCTTCTCGATGGAGTGTCCGTATAC
CAACATGTCTGATATTTTGATGTA
TTCCATTAAATTATTTAGTTTTTTCTTTTTATTCTCGTTAAACAGCATTTCTGTCAACG
GACCCCAACATCGTTGACCGA
TTAAGTTTTGATTGATTTTTCCGTGTAAGGCGTATCTAGTCAGATCGTATAGCCTATC
CAATAATCCATCATCTGTGCGT
AGATCACATCGTACACTTTTTAATTCTCTATAGAAGAGCGACAGACATCTGGAACAA
TTACAGACAGCAATTTCTTTATT
CTCTACAGATGTAAGATACTTGAAGACATTCCTATGATGATGCAGAATTTTGGATAA
CACGGTATTGATGGTATCTGTTA
CCATAATTCCTTTGATGGCTGATAGTGTCAGAGCACAAGATTTCCAATCTTTGACAA
TTTTTAGCACCATTTATCTTTGTT
TTGATATCTATATCAGACAGCATGGTGCGTCTGACAACACAGGGATTAAGACGGAA
AGATGAAATGATTCTCTCAACATC
TTCAATGGATACCTTGCTATTTTTTCTGGCATTATCTATATGTGCGAGAATATCCTCT
AGAGAATCAGTATCCTTTTTGA
TGATAGTGGATCTCAATGACATGGGACGTCTAAACCTTCTTATTCTATCACCAGATT
GCATGGTGATTTGTCTTCTTTCT
TTTATCATAATGTAATCTCTAAATTCATCGGCAAATTGTCTATATCTAAAATCATAAT
ATGAGATGTTTACCTCTACAAA
TATCTGTTTCGTCCAATGTTAGAGTATCTACATCAGTTTTGTATTCCAAATTAAACATG
GCAACGGATTTAATTTTATATT
CCTCTATTAAGTCCTCGTCGATAATAACAGAATGTAGATAATCATTTAATCCATCGT
ACATGGTTGGAAGATGCTTGTTG
ACAAAATCTTTAATTGTCTTGATGAAGGTGGGACTATATCTAACATCTTGATTAATA
AAATTTATAACATTGTCCATAGG
ATACTTTGTAAGTAGTTTTATACACATCTCTTCATCGGTAAGTTTAGACAGAATATCG
TGAACAGGTGGTATATTATATT
CATCAGATATACGAAGAACAATGTCCAAATCTATATTGTTTAATATATTATATAGAT
GTAGTGTAGCTCCTACAGGAATA
TCTTTAACTAAGTCAATGATTTTCATCAACCGTTAGATCTATTTTAAAGTTAATCATAT
AGGCATTGATTTTTAAAAGGTA
TGTAGCCTTGACTACATTCTCATTAATTAACCATTTCCAAGTCACTGTGTGTAAGAAG

ATTATATTCTATCATAAGCTTGA
CTACATTTGGTCCCGATACCATTAAAGAATTCTTATGATATAAGGAAACAGCTTTTA
GGTACTCATCTACTCTACAAGAA
TTTTGGAGAGCCTTAACGATATCAGTGACGTTTATTATTTTCAGGAGGAAAAAACCTA
ACATTGAGAATGTCGGAGTTAAT
AGCTTCCAGATACAGTGATTTTGGCAATAGTCCGTGTAATCCATAATCCAGTAACAC
GAGCTGGTGCTTGCTAGACACCT
TTTCAATGTTTAATTTTTTTTGAATAAGCTTTGATAAAGCCTTCCTCGCAAATTCCGG
ATACATGAACATGTCGGCGACA
TGATTAAGTATTGTTTTTTCATTATTTTTATATTTTCTCAACAAGTTCTCAATACCCCA
ATAGATGATAGAATATCACCC
AATGCGTCCATGTTGTCTATTTCCAACAGGTCGCTATATCCACCAATAGAAGTTTTCC
CAAAAAAGATTCTAGGAACAGT
TCTACCACCAGTAATTTGTTCAAAATAATCCCGCAATTCATTTTCGGGTTTAAATTCT
TTAATATCGACAATTTTCATACG
CTCCTCTTTTGAAACTAACTTATTTAGAATATCCAGTGCATTTCTACAAAAAGGAC
ATGTATACTTGACAAAAATTGTC
ACTTTGTTATTGGCCAACCTTTGTTGTACAAATTCCTCGGCCATTTTAATATTTAAGT
GATATAAACTATCTCGACTTA
TTTAACTCTTTAGTCGAGATATATGGACGCAGATAGCTATATGATAGCCAACTACAG
AAGGCAAACGCTATAAAAAACAT
AATTACGACGAGCATATTTATAAATATTTTTATTTCAGCATTACTTGATATAGTAATAT
TAGGCACAGTCAAACATTCAAC
CACTCTCGATACATTAACCTCTCTCATTTTCTTTAACAAATTCTGCAATATCTTCGTAA
AAAGATTCTTGAACTTTTTAG
AATATCTATCGACTCTAGATGAAATAGCGTTCGTCAACATACTATGTTTTGTATACA
TAAAGGCGCCCATTTTAACAGTT
TCTAGTGACAAAATGCTAGCGATCCTAGGATCCTTTAGAATCACATAGATTGACGAT
TCGTCTCTCTTAGTAACTCTAGT
AAAATAATCATACAATCTAGTACGCGAAATAATATTATCCTTGACTTGAGGAGATCT
AAACAATCTAGTTTTTGAGAACAT
CGATAAGTTCATCGGGAATGACATACATACTATCTTTAATAGAACTCTTTTCATCCA
GTTGAATGGATTTCGTCCTTAACC
AACTGATTAATGAGATCTTCTATTTTATCATTTTCCAGATGATATGTATGTCCATTAA

AGTTAAATTGTGTAGCGCTTCT
TTTTAGTCTAGCAGCCAATACTTTAACATCACTAATATCGATATACAAAGGAGATGA
TTTATCTATGGTATTAAGAATTC
GTTTTTCGACATCCGTCAAAACCAATTCCTTTTTGCCTGTATCATCCAGTTTTCCATC
CTTTGTAAAGAAATTATTTTCT
ACTAGACTATTAATAAGACTGATAAGGATTCCTCCATAATTGCACAATCCAACTTT
TTCACAAAACCTAGACTTTACGAG
ATCTACAGGAATGCGTACTTCAGGTTTCTTAGCTTGTGATTTTTTCTTTTGCGGACAT
TTTCTTGTGACCAACTCATCTA
CCATTTCATTGATTTTAGCAGTGAAATAAGCTTTCATGCACGGGCACTGATACTAT
TGAAAACGAGTTGATCTTCAAAT
TCCGCCATTTAAGTTCACCAAACAACCTTTTAAATACAAATATATCAATAGTAGTAGA
ATAAGAACTATAAAAAAAATAAT
AATTAACCAATACCAACCCCAACAACCGGTATTATTAGTTGATGTGACTGTTTTCTC
ATCACTTAGAACAGATTTAACA
TTTCTATAAAGTCTGTCAAATCATCTTCCGGAGACCCCATAAATACACCAAATATAG
CGGCGTACAACCTATCCATTTAT
ACATTGAATATTGGCTTTTCTTTATCGCTATCTTCATCATATTCATCATCAATATCAA
CAAGTCCCAGATTACGAGCCAG
ATCTTCTTCTACATTTTCAGTCATTGATACACGTTCACTATCTCCAGAGAGTCCGATA
ACGTTAGCCACCACTTCTCTAT
CAATGATTAGTTTCTTGAGTGCGAATGTAATTTTTGTTTCCGTTCCGGATCTATAGAA
GACGATAGGTGTGATAATTGCC
TTGGCCAATTGTCTTTCTTTTACTGAGTGATTCTAGTTCACCTTCTATAGATCTGA
GAATGGATGATTCTCCAGCCGA
AACATATTCTACCATGGCTCCGTTTAATTTGTTGATGAAGATGGATTCATCCTTAAAT
GTTTTCTCTGTAATAGTTTCCA
CCGAAAGACTATGCAAAGAATTTGGAATGCGTTCCTTGTGCTTAATGTTTCCATAGA
CGGCTTCTAGAAGTTGATACAAC
ATAGGACTAGCCGCGGTAACCTTTTATTTTTAGAAAGTATCCATCGCTTCTATCTTGTT
TAGATTTATTTTTATAAAGTTT
AGTCTCTCCTTCCAACATAATAAAAGTGGAAGTCATTTGACTAGATAAACTATCAGT
AAGTTTTATAGAGATAGACGAAC
AATTAGCGTATTGAGAAGCATTTAGTGTAACGTATTTCGATACATTTTGCATTAGATT

TACTAATCGATTTTGCATACTCT
 ATAACACCCGCACAAGTCTGTAGAGAATCGCTAGATGCAGTAGGTCTTGGTGAAGT
 TTCAACTCTCTTCTTGATTACCTT
 ACTCATGATTAAACCTAAATAATTGTACTTTGTAATATAATGATATATATTTTCACTT
 TATCTCATTTGAGAATAAAAAAT
 GTTTTTGTTTAACCACTGCATGATGTACAGATTTTCGGAATCGCAAACCACCAGTGGT
 TTTATTTTATCCTTGTCCAATGT
 GAATTGAATGGGAGCGGATGCGGGTTTCGTACGTAGATAGTACATTCCCGTTTTTTAG
 ACCGAGACTCCATCCGTAAAAAT
 GCATACTCGTTAGTTTGGGAATAACTCGGATCTGCTATATGGATATTCATAGATTGAC
 TTTGATCGATGAAGGCTCCCCTG
 TCTGCAGCCATTTTTATGATCGTCTTTTGTGGAATTTCCCAAATAGTTTTATAAACTC
 GCTTAATATCTTCTGGAAGGTT
 TGTATTCTGAATGGATCCACCATCTGCCATAATCCTATTCTTGATCTCATCATTCCAT
 AATTTTCTCTCGGTTAAAACCTC
 TAAGGAGATGCGGATTAACTACTTGAAATTCTCCAGACAATACTCTCCGAGTGTA
 TATTACTGGTATACGGTTCCACC
 GACTCATTATTTCCCAAATTTGAGCAGTTGATGCAGTCGGCATAGGTGCCACCAAT
 AAATATTTCTAAGACCGTATGT
 TCTGATTTTATCTTTTAGAGGTTCCCAATTCCAAAGATCCGACGGTACAACATTCCA
 AAGATCATATTGTAGAATAACCGT
 TACTGGCGTACGATCCTACATATGTATCGTATGGTCCTTCCTTCTCAGCTAGTTCACA
 ACTCGCCTCTAATGCACCGTAA
 TAAATGGTTTTCGAAGATCTTCTTATTTAGATCTTGTGCTTCCAGGCTATCAAATGGAT
 AATTTAAGAGAATAAACGCGTC
 CGCTAATCCTTGAACACCAATAACCGATAGGTCTATGTCTCTTATTAGAGATTTCAGC
 TTCTGGAATAGGATAATAATTAA
 TATCTATAATTTTATTGAGATTTCTGACAATTACTTTGACCACATCCTTCAGTTTGAG
 AAAATCAAATCGCCCATCTATT
 ACAAACATGTTCAAGGCAACAGATGCCAGATTACAAACGGCTACCTCATTAGCATC
 CGCATATTGTATTATCTCAGTGCA
 AAGATTACTACACTTGATAGTTCCTAAATTTTGTTGATTACTCTTTTTGTTACACGCA
 TCCTTATAAAGAATGAATGGAG
 TACCAGTTTCAATCTGAGATTCTATAATCGCTTTCCAGACGACTCGAGCCTTTATTAT

AGATTTGTATCTCCTTTCTCTT
TCGTATAGTGTATACAATCGTTCGAACTCGTCTCCCCAAACATTGTCCAATCCAGGA
CATTCATCCGGACACATCAACGA
CCACTCTCCGTCATCCTTCACTCGTTTCATAAAGAGATCAGGAATCCAAAGAGCTAT
AAATAGATCTCTGGTTCTATGTT
CCTCGTTTCCTGTATTCTTTTTTAAGATCGAGGAACGCCATAATATCAGAATGCCACG
GTTCCAAGTATATGGCCATAACT
CCAGGCCGTTTGTTCCTCCCTGATCTATGTATCTAGCGGTGTTATTATAAACTCTCA
ACATTGGAATAATAACCGTTTGA
TATACCATTGGTACCGGAGATATAGCTTCCACTGGCACGAATATTACTAATTGATAG
ACCTATTCCCCCTGCCATTTTAG
AGATTAATGCGCATCGTTTTAACGTGTCATAGATACCCTCTATGCTATCATCGATCAT
GTTAAGTAAAAAACAGCTAGAC
ATTTGGTGACGACTAGTTCCCGCATTAAATAAGGTAGGAGAAGCGTGCGTAAACCA
TTTTTCAGAAAGTAGATTGTACGT
CTCAATAGCTGAGTCTATATCCCATTTGATGAATTCCTACTGCGACACGCATTAAACAT
GTGCTGAGGTCTTCAACGATCT
TGTTGTTTATTTTCAACAAGTAGGATTTTCCAAAGTTTTAAACCAAATAGTTGTA
TGAAAAGTCTCGTTCGTAAATA
ATAACCGAGTTGAGTTTATCCTTATATTTGTAACTATATCCATGGTGATACTTGAAA
TAATCGGAGAATGTTTCCCAT
TTTAGGATTAACATAGTTGAATAAATCCTCCATCACTTCACTAAATAGTTTTTTTGT
TCCTTGTGTAGATTTGATACGG
CTATTCTGGCGGCTAGAATGGCATAATCCGGATGTTGTGTAGTACAAGTGGCTGCTA
TTTCGGCTGCCAGAGTGTCCAAT
TCTACCGTTGTTACTCCATTATATATTCCTTGAATAACCTTCATAGCTATTTTAATAG
GATCTATATGATCCGTGTTTAA
GCCATAACATAATTTTCTAATACGAGACGTGATTTTATCAAACATGACATTTTCCTTG
TATCCATTTTCGTTTAATGACAA
ACATTTTTGTTGGTGTAATAAAAAAATTATTTAACTTTTCATTAATAGGGATTTGACG
TATGTAGCGTACAAAATTATCG
TTCCTGGTATATAGATAAAGAGTCCTATATATTTGAAAATCGTTACGGCTCGATTAA
ACTTTAATGATTGCATAGTGAAT
ATATCATTAGGATTTAACTCCTTGACTATCATGGCGGGCGCCAGAAATTACCATCAAA

AGCATTAATACAGTTATGCCGAT
CGCAGTTAGAACGGTTATAGCATCCACCATTTATATCTAAAAATTAGATCAAAGAAT
ATGTGACAAAGTCCTAGTTGTAT
ACTGAGAATTGACGAAACAATGTTTCTTACATATTTTTTCTTATTAGTAACTGACTT
AATAGTAGGAACTGGAAAGCTA
GACTTGATTATTCTATAAGTATAGATACCCTTCCAGATAATGTTCTCTTTGATAAAAG
TTCCAGAAAATGTAGAATTTTT
TAAAAAGTTATCTTTTGCTATTACCAAGATTGTGTTTAGACGCTTATTATTAATATGA
GTAATGAAATCCACACCGCCTC
TAGATATCGCCTTTATTTCCACATTAGATGGTAAATCCAATAGTGAACTATCTTTTT
AGGAATGTATGGACTCGCGTTT
AGAGGAGTGAAACGTCTTGGGCGTCGGAAAGGATGATTCGTCAAACGAATAAACAAT
TTCACAAATGGATGTTAATGTATT
AGTAGGAAATTTCTTGACGCTAGTGGAGTTGAAGATTCTAATGGATGATGTTCTACC
TATTTTCATCCGATAACATGTAA
TTTCCGACACCAACGGTTTTAATATTTTCGATGATATACGGTAGTCTCTCTTTCGGACT
TATATAGCTTATTCCACAATAC
GAGTCATTATATACTCCAAAAAACAAAATAACTAGTATAAAATCTGTATCGAATGG
GAAAAACGAAATTATCGACATAGG
TATAGAATCCGGAACATTGAACGTATTAATACTTAATTCTTTTTCTGTGGTAAGTACC
GATAGGTTATTGACATTGTATG
GTTTTAAATATTCTATAACTTGAGACTTGATAGATATTAGTGATGAATTGAAAATTA
TTTTTATCACCACGTGTGTTCA
GGATCATCGTCGACGCCCGTCAACCAACCGAATGGAGTAAAATAAATATCATTAAT
ATATGCTCTAGATATTAGTATTTT
TATCAATCCTTTGATTATCATCTTCTCGTAGGCGAATGATTCCATGATCAAGAGTGAT
TTAAGAACATCCTCCGGAGTAT
TAATGGGCTTAGTAAACAGTCCATCGTTGCAATAATAAAAGTTATCCAAGTTAAAGG
ATATTATGCATTCGTTTAAAGAT
ATCACCTCATCTGACGGAGACAATTTTTTGGTAGGTTTTAGAGACTTTGAAGCTACT
TGTTTAACAAAGTTATTCATCGT
CGTCTACTATTCTATTTAATTTTGTAGTTAATTTATCACATATCACATTAATTGACTTT
TTGGTCCATTTTTCCATACGT
TTATATTCTTTTAATCCTGCGTTATCCGTTTCCGTTATATCCAGTGATAGATCGTGCA

GGTTAAATAGAATGCTCTTAAA
TAATGTCATTTTTTTTATCCGCTAAAAATTTAAAGAATGTATAAACCTTTTTTCAGAGAT
TTGAAACTCTTAGGTGGTGTCC
TAGTACACAATATCATAAACAACTAATAAACATTCCACATTCAGATTCCAACAGCT
GATTAACTTCCACATTAATACAG
CCTATTTTCGCTCCAAATGTACATTTCGAAAAATCTGAATAAAACATCGATGTCACAA
TTTGTATTATCCAATACAGAATG
TCTGTGATTCGTGTTAAAACCATCGGAGAAGGAATAGAAATAAAAATTATTATAGT
GGTGGAAATTCAGTTGGAATATTGC
CTCCGGAGTCATAAAAGGATACTAAACATTGTTTTTTATCATAAATTACACATTTCC
AATGAGACAAATAACAAAATCCA
AACATTACAAATCTAGAGGTAGAAGCTTTTAATTTTGTCTTTAAGTATATACGATAAG
ATATGTTTATTCATAAACGCGTC
AAATTTTTCATGAATCGCTAAGGAGTTTAAGAATCTCATGTCAAATTGTCCTATATA
ATCCACTTCGGATCCATAAGCAA
ACTGAGAGACTAAGTTCTTAATACTTCGATTGCTCATCCAGGCTCCTCTCTCAGGCTC
TATTTTCATCTTGACGACCTTT
GGATTTTCACCAGTATGTATTCCTTTACGTGATAAATCATCGATTTTCAAATCCATTT
GTGAGAAGTCTATCGCCTTAGA
TACTTTTTCCCGTAGTCGAGGTTTAAAAAAATACGCTAACGGTATACTAGTAGGTAA
CTCAAAGACATCATATATAGAAT
GGTAACGCGTCTTTAACTCGTCGGTTAACTCTTTCTTTTGATCGAGTTCGTCGCTACT
ATTGGGTCTGCTCAGGTGCCCC
GACTCTACTAGTTCCAACATCATACCGATAGGAATACAAGACACTTTGCCGGCGGTT
GTAGATTTATCATATTTCTCCAC
TACATATCCGTTACAATTTGTAAATAATTTAGATACATCTATATTGCTACATAATCCA
GCTAGTGAATATATATGACATA
ATAAATTGGTAAATCCTAGTTCTGGTATTTTACTAATTACTAAATCTGTATATCTTTC
CATTTATCATGGAAAAGAATTT
ACCAGATATCTTCTTTTTTCCAACTGCGTTAATGTATTCTCTTACAAATATTCACAA
GATGAATTCAGTAATATGAGTA
AAACGGAACGTGATAGTTTCTCATTGGCCGTGTTTCCAGTTATAAAACATAGATGGC
ATAACGCACACGTTGTAAAACAT
AAAGGAATATACAAAGTTAGTACAGAAGCACGTGGAAAAAAAGTATCTCCTCCATC

ACTAGGAAAACCCGCACACATAAA
CCTAACCACGAAACAATATATATACAGTGAACACACAATAAGCTTTGAATGTTATA
GTTTTCTAAAATGTATAACAAATA
CAGAAATCAATTCGTTTCGATGAGTATATATTAAGAGGACTATTAGAAGCTGGTAATA
GTTTACAGATATTTTCCAATTCC
GTAGGTAAACGAACAGATACTATAGGTGTACTAGGGAATAAGTATCCATTTAGCAA
AATTCCATTGGCCTCATTA ACTCC
TAAAGCACAACGAGAGATATTTTCAGCGTGGATTCTCATAGACCTGTAGTTTAAAC
TGGAGGAACTGGAGTGGGTAAGA
CGTCACAGGTACCCAAGTTATTGCTTTGGTTTAATTATTTATTTGGTGGATTCTCTAC
TCTAGATAAAATCACTGACTTT
CACGAAAGACCAGTCATTCTATCTCTTCCTAGGATAGCTTTAGTTAGATTGCATAGC
AATACCATTTTAAAATCATTGGG
ATTTAAGGTACTAGATGGATCTCCTATTTCTTTACGGTACGGATCTATACCGGAAGA
ATTAATAAACAAACAACCAAAAA
AATATGGAATTGTATTTTCTACCCATAAGTTATCTCTAACAAA ACTATTTAGTTATGG
CACTCTTATTATAGACGAAGTT
CATGAGCATGATCAAATAGGAGATATTATTATAGCAGTAGCGAGAAAGCATCATAC
GAAAATAGATTCTATGTTTTTAAT
GACTGCCACGTTAGAGGATGACAGGGAACGGCTAAAAGTATTTTTTACCTAATCCCG
CATTTATACATATTCCTGGAGATA
CACTGTTTAAAATTAGCGAGGTATTTATTCATAATAAGATAAATCCATCTTCCAGAA
TGGCATACATAGAAGAAGAAAAG
AGAAATTTAGTTACTGCTATACAGATGTATACTCCTCCTGATGGATCATCCGGTATA
GTCTTTGTGGCATCCGTTGCACA
GTGTCACGAATATAAATCATATTTAGAAAAAAGATTACCGTATGATATGTATATTAT
TCATGGTAAGGTCTTAGATATAG
ACGAAATATTAGAAAAAGTGTATTCATCACCTAATGTATCGATAATTATTTCTACTC
CTTATTTGGAATCCAGCGTACT
ATACGCAATGTTACACACATTTATGATATGGGTAGAGTTTTTGTCCCCGCTCCTTTTG
GAGGATCGCAAGAATTTATTTTC
TAAATCTATGAGAGATCAACGAAAAGGAAGAGTAGGAAGAGTTAATCCTGGGACAT
ACGTATATTTCTATGATCTGTCTT
ATATGAAGTCTATACAGCGAATAGATTCAGAATTTCTACATAATTATATATTGTACG

CTAATAAGTTTAATCTAACACTC
CCCGAAGATTTGTTTATAATCCCTACAAATTTGGATATTCTATGGCGTACAAAGGAA
TATATAGACTCGTTCGATATTAG
TACAGAAACATGGAATAAATTATTATCCAATTATTATATGAAGATGATAGAGTATGC
TAAACTTTTATGTACTAAGTCCTA
TTCTCGCTGAGGAGTTGGATAACTTTGAGAGGACGGGAGAATTAAGTAGTATTGTAC
GAGAAGCCATTTTATCTCTAAAT
TTACGAATTAAGATTTTAAATTTTAAACATAAAGATGATGATACGTATATACACTTT
TGTAATAATTATTTCGGTGTCTA
TAACGGAACAAACGCTACTATATATTATCATAGACCTCTAACGGGATATATGAATAT
GATTTTCAGATACTATATTTGTTC
CTGTAGATAATAACTAAAAATCAAACCTCTAATGACCACATCTTTTTTTAGAGATGAA
AAATTTTCCACATCTCCTTTTGT
AGACACGACTAAACATTTTGCAGAAAAAAGTTTATTAGTGTTTAGATAATCGTATAC
TTCATCAGTGTAGATAGTAAATG
TGAACAGATAAAAGGTATTCTTGCTCAATAGATTGGTAAATTCCATAGAATATATTA
ATCCTTTCTTCTTGAGATCCAC
ATCATTTCAACCAGAGACGTTTTATCCAATGATTTACCTCGTACTATAACCACATACA
AACTAGATTTTGCAGTGACGTC
GTACCTGGTATTCCTACCAAACAAAATTTTACTTTTAGTTCTTTTAGAAAATTCTAAG
GTAGAATCTCTATTTGCCAATA
TGTCATCTATGGAATTACCACTAGCAAAAAATGATAGAAATATATATTGATACATCG
CAGCTGGTTTTGATCTACTATAC
TTTAAAAACGAATCAGATTCCATAATTGCCTGTATATCATCAGCTGAAAACTATGT
TTTACACGTATTCCTTCGGCATT
TCTTTTAAATGATATATCTTGTTTAGACAATGATAAAGTTATCATGTCCATGAGAGAC
GCGTCTCCGTATCGTATAAATA
TTTCATTAGATGTTAGACGCTTCATTAGGGGTATACTTCTATAAGGTTTCTTAATCAG
TCCATCATTGGTTGCGTCAAGA
ACTACTATCGGATGTTGTTGGGTATCTCTAGTGTTACACATGGCCTTACTAAAGTTTG
GGTAAATAACTATGATATCTCT
ATTAATTATAGATGCATATATTTTCATTCGTCAAGGATATTAGTATCGACTTGCTATCG
TCATTAATACGTGTAATGTAAT
CATATAAATCATGCGATAGCCAAGGAAAATTCAAATAGATGTTTCATCATATAATCGT

CGCTATAATTCATATTAATACTT
TGACATTGACTAATTTGTAATATAGCCTCGCCACGAAGAAAGCTCTCGTATTCAGTT
TCATCGATAAAGGATACCGTTAA
ATATAACTGGTTGCCGATAGTCTCATAGTCTATTAAGTGGTAAGTTTCGTACAAATA
CAGAATCCCTAAAATATTATCTA
ATGTTGGATTAATCTTTACCATAACTGTATAAAATGGAGACGGAGTCATAACTATTT
TACCGTTTGTACTTACTGGAATA
GATGAAGGAATAATCTCCGGACATGCTGGTAAAGACCCAAATGTCTGTTTGAAGAA
ATCCAATGTTCCAGGTCCTAATCT
CTTAACAAAAATTACGATATTCGATCCCGATATCCTTTGCATTCTATTTACCAGCATA
TCACGAACTATATTAAGATTAT
CTATCATGTCTATTCTCCCACCGTTATATAAATCGCCTCCGCTAAGAAACGTTAGTAT
ATCCATACAATGGAATACTTCA
TTTCTAAAATAGTATTCGTTTTCTAATTCTTTAATGTGAAATCGTATACTAGAAAGGG
AAAAATTATCTTTGAGTTTTCC
GTTAGAAAAGAACCACGAACTAATGTTCTGATTGCGTCCGATTCCGTTGCTGAATT
AATGGATTTACACCAAAAACCTCA
TATAACTTCTAGATGTAGAAGCATTGCTAAAAAATTAGTAGAATCAAAGGATATA
AGTAGATGTTCCAACAAGTGAGCA
ATTCCCAAGATTTTCATCTATATCATTCTCGAATCCGAAATTAGAAATTCCCAAGTAG
ATATCCTTTTTTCATCCGATCATT
GATGAAAATACGAACTTTATTCGGTAAGACAATCATTTACTAAGGAGTAAAATAGG
AAGTAATGTTTCGTATGTCGTTATC
ATCGTATAAATTAAAGGTGTGTTTTTTACCATTAAAGTGACATTATAATTTTACCAATA
TTGGAATTATAATATAGGTGTA
TTTGCGCACTCGCGACGGTTGATGCATCGGTAAATATAGCTGTATCTAATGTTCTAG
TCGGTATTTTCATCATTTTCGCTGT
CTAATAATAGCGTTTTCTCTATCTGTTTCCATTACAGCTGCCTGAAGTTTATTGGTCG
GATAATATGTAAAATAATAAGA
AATACATACGAATAACAAAAATAAAATAAGATATAATAAAGATGCCATTTAGAGAT
CTAATTTTGTTCAACTTGTCCAAA
TTCCTACTTACAGAAGATGAGGAATCGTTGGAGATAGTGTCTTCCTTATGTAGAGGA
TTTGAAATATCTTATGATGACTT
GATAACTTACTTTCCAGATAGGAAATACCATAAATATATTTCTAAAGTATTTGAACA

TGTAGATTTATCGGAGGAATTAA
GTATGGAATTCCATGATACAACCTTTGCGAGATTTAGTTTATCTTAGATTGTACAAGT
ATTCCAAGTGTATACGGCCGTGT
TATAAATTAGGAGATAATCTAAAAGGCATAGTTGTTATAAAGGACAGGAATATTTA
TATTAGGGAAGCAAATGATGACTT
GATAGAATATCTCCTCAAGGAATACACTCCTCAGATTTATACATATTCTAATGAGCG
CGTCCCCATAACTGGTTCAAAAT
TAATTCTTTGTGGATTTTCTCAAGTTACATTTATGGCGTATACAACGTCGCATATAAC
AACAAATAAAAAGGTAGATGTT
CTCGTTTCCAAAAAATGTATAGATGAACTAGTCGATCCAATAAATTATCAAATACTT
CAAAATTTATTTGATAAAGGAAG
CGGAACAATAAACAAAATACTCAGGAAGATATTTTATTCGGTAACAGGTGGCCAAA
CTCCATAGGTAGCTTTTTTCTATTT
CGGATTTTAGAATTTCCAAATTCACCAGCGATTTATCGGTTTTGGTGAAATCCAAGG
ATTTATTAATGTCCACAAATGCC
ATTTGTTTTGTCTGTGGATTGTATTTGAAAATGGAAACGATGTAGTTAGATAGATGC
GCTGCGAAGTTTCCTATTAGGGT
TCCGCGCTTCACGTCACCCAGCATACTTGAATCACCATCCTTTAAAAAAAATGATAA
GATATCAACATGGAGTATATCAT
ACTCGGATTTTAATTCTTCTACTGCATCACTGACATTTTCACAAATACTACAATACGG
TTTACCGAAAATAATCAGTACG
TTCTTCATTTATGGGTATCAAAAACCTTAAAATCGTTACTGCTGGAAAATAAATCACT
GACGATATTAGATGATAATTTAT
ACAAAGTATACAATGGAATATTTGTGGATACAATGAGTATTTATATAGCCGTCGCCA
ATTGTGTCAGAACTTAGAAGAG
TTAACTACGGTATTCATAAAATACGTAAACGGATGGGTAAAAAAGGGAGGGCATGT
AACCCTTTTTATCGATAGAGGAAG
TATAAAAATTAAACAAGACGTTAGAGACAAGAGACGTAAATATTCTAAATTAACCA
AGGACAGAAAAATGCTAGAATTAG
AAAAGTGTACATCCGAAATACAAAATGTTACCGGATTTATGGAAGAAGAAATAAAG
GCAGAAATGCAATTA AAAATCGAT
AACTCACATTTCAAATATATTTATCTGATTCTGATAACATAAAAATATCATTGAAT
GAGATACTAACACATTTCAACAA
TAATGAGAATGTTACATTATTTTATTGTGATGAACGAGACGCAGAATTCGTTATGTG

TCTCGAGGCTAAAACACATTTCT
CTACCACAGGAGAATGGCCGTTGATAATAAGTACCGATCAGGATACTATGCTATTTG
CATCTACTGATAATCATCCTAAG
ATGATAAAAACTTAACTCAACTGTTTAAATTTGTTCCCTCGGCAGAGGATAACTAT
TTAGCAAAATTAACGGCGTTAGT
GAATGGATGTGATTTCTTTCCTGGACTCTATGGGGCATCTATAACACCCAACAACCTT
AAACAAAATACAATTGTTTAGTG
ATTTTACAATCGATAATATAGTCACTAGTTTGGCAATTAAAAATTATTATAGAAAGA
CTAACTCTACCGTAGACGTGCGT
AATATTGTTACGTTTATAAACGATTACGCTAATTTAGACGATGTCTACTCGTATGTTT
CTCCTTGTCAATGCACTGTTCA
AGAATTTATATTTTCCGCATTAGATGAAAAATGGAACAATTTTAAATCATCTTATTT
AGAGACCGTTCCGTTACCCTGTC
AATTAATGTACGCGTTAGAACCACGCAAGGAGATTGATGTTTCAGAAGTTAAAACCTT
TATCATCTTATATAGATTTTCGAA
AATACTAAATCAGATATCGATGTTATAAAATCTATATCCTCGATCTTCGGATATTCT
AACGAAAACGTGAACACGATAGT
ATTCGGCATCTATAAGGATAATTTACTACTGAGTATAAATAATTCATTTTACTTTAAC
GATAGTCTGTTAATAACCAATA
CTAAAAGTGATAATATAATAATATAGGTTACTAGATTAAAAATGGTGTTCCAACCTC
GTGTGCTCTACATGCGGTAAAGA
TATTTCTCACGAACGATATAAATTGATTATACGAAAAAAATCATTAAAGGATGTACT
CGTCAGTGTAAGAACGAATGTT
GTAGGTAAAATTATCTACACAAATAGAACCTCAACGTAACCTAACAGTGCAACCTC
TATTGGATATAAACTAATATGGA
TCCGGTTAATTTTATCAAGACATATGCGCCTAGAGGTTCTATTATTTTATTAATTAT
ACCATGTCATTAACAAGTCATT
TGAATCCATCGATAGAAAAACATGTGGGTATTTATTATGGTACGTTATTATCGGAAC
ACTTGGTAGTTGAATCTACCTAT
AGAAAAGGAGTTCGAATAGTCCCATTTGGATAGTTTTTTTGAAGGATATCTTAGTGCA
AAAGTATACATGTTAGAGAATAT
TCAAGTTATGAAAATAGCAGCTGATACGTCATTAACCTTTATTGGGTATTCCGTATGG
ATTTGGTCATAATAGAATGTATT
GTTTTAAATTGGTAGCTGACTGTTATAAAAAATGCCGGTGTTGAAACATCGTCTAAAC

GAATATTAGGTAAAGATATTTTT
CTGAGCCAAAACCTTCACAGACGATAATAGATGGATAAAGATATATGATTCTAATAA
TTTAACATTTTGGCAAATTGATTA
CCTTAAAGGGTGAGTTAATATGCATAACTACTCCTCCGTTGTTTTTTCCCTCGTTCTT
TTTCTTAACGTTGTTTGCCATC
ACTCTCATAATGTAAAGATATTCTAAAATGGTAAACTTTTGCATATCGGACGCAGAA
ATTGGTATAAATGTTGTAATTGT
ATTATTTCCCGTCAATGGACTAGTCACAGCTCCATCAGTTTTATATCCTTTAGAGTAT
TTCTCACTCGTGTCTAGCATTC
TAGAGCATTCCATGATCTGTTTATCGTTGATATTGGCCGGAAAGATAGATTTTTTTATT
TTTTATTATATTACTATTGGCA
ATTGTAGATATAACTTCTGGTAAATATTTTTCTACCTTTTCAATTTCTTCTATTTTCAA
GCCGGCTATATATTCTGCTAT
ATTGTTGCTAGTATCAATACCTTTTCTGGCTAAGAAGTCATATGTGGTATTCACTATA
TCAGTTTTAACTGGTAGTTCCA
TTAGCCTTTCCACTTCTGCAGAATAATCAGAAATTGGTTCTTTACCAGAAAATCCAG
CTACTATAATAGGCTCACCGATG
ATCATTGGCAAAATCCTATATTGTACCAGATTAATGAGAGCATATTTCAATTTCCAAT
AATTCTGCTAGTTCTTGAGACAT
TGATTTATTTGATGAATCTAGTTGGTTCTCTAGATACTCTACCATTTCTGCCGCATAC
AATAACTTGTTAGATAAAATCA
GGGTTATCAAAGTGTTTAGCGTGGCTAGAATAGTGGGCTTGCATGTATTAAAGAATG
CGGTAGTATGAGTAAACCGTTTT
AACGAATTATATAGTCTCCAGAAATCTGTGGCGTTACATACATGAGCCGAATGACAT
CGAAGATTGTCCAATATTTTTAA
TAGCTGCTCTTTGTCCATTATTTCTATATTTGACTCGCAACAATTGTAGATACCATTA
ATCACTGATTCCTTTTTTCGATG
CCGGACAATAGCACAAATTGTTTAGCTTTGGACTCTATGTATTCAGAATTAATAGATA
TATCTCTTAATACAGATTGCACT
ATACATTTTGAACTATGTCAAAAATTGTAGAACGACGCTGTTCTGCAGCCATTTAA
CTTTAAATAATTTACAAAAATTT
AAAATGAGCATCCGTATAAAAATCGATAAACTGCGCCAAATTGTGGCATATTTTTCA
GAGTTCAGTGAAGAAGTGTCTAT
AAATGTAGACTCGACGGATGAGTTAATGTATATTTTTGCCGCCTTGGGCGGATCTGT

AAACATTTGGGCCATTATACCTC
TCAGTGCATCAGTGTTCTACCGAGGAGCCGAAAACATTGTGTTTAATCTTCCTGTGT
CCAAGGTAAAATCGTGTTTGTGT
AGTTTTCACAATGATGCCATCATAGATATAGAACCTGATCTGGAAAATAATCTAGTA
AAACTTTCTAGTTATCATGTAGT
AAGTGTCGATTGTAATAAGGAACTGATGCCTATTAGGACAGATACTACTATTTGTCT
AAGTATAGATCAAAAGAAATCTT
ATGTGTTTAATTTTCACAAGTATGAAGAAAAATGTTGTGGTAGAACCGTCATTCATT
TAGAATGGTTGTTGGGCTTTATC
AAGTGATTAGTCAGCATCAGCATCTGGCTATTATGTTTAAAGATGACAATATTATT
ATGAAGACTCCTGGTAATACTGA
TGCATTTTCCAGGGAATATTCTATGACTGAATGTTCTCAAGAACTACAAAAGTTTTTC
TTTCAAAATAGCTATCTCGTCTC
TCAACAAACTACGAGGATTCAAAAAGAGAGTCAATGTTTTTGAACTAGAATCGTA
ATGGATAATGACGATAACATTCTA
GGAATGTTGTTTTTCGGATAGAGTTCAATCCTTTAAGATCAACATCTTTATGGCGTTTT
TAGATTAATACTTTCAATGAGA
TAAATATGGGTGGCGGAGTAAGTGTTGAGCTCCCTAAACGGGATCCGCCTCCGGGA
GTACCCACTGATGAGATGTTATTA
AACGTGGATAAAATGCATGACGTGATAGCTCCCGCTAAGCTTTTAGAATATGTGCAT
ATAGGACCACTAGCAAAAGATAA
AGAGGATAAAGTAAAGAAAAGATATCCAGAGTTTAGATTAGTCAACACAGGACCCG
GTGGTCTTTTCGGCATTGTTAAGAC
AATCGTATAATGGAACCGCACCCAATTGCTGTCGCACTTTTAATCGTACTCATTATT
GGAAAAAGGATGGAAAGATATCA
GATAAGTATGAAGAGGGTGCAGTATTAGAATCGTGTTGGCCAGACGTTACGACAC
TGGAATATGCGATGTTGATTTATT
CGACTGGTGTCAGGGGGATACGTTTCGATAGAAACATATGCCATCAGTGGATCGGTT
CAGCCTTTAATAGGAGTAATAGAA
CTGTAGAGGGTCAACAATCGTTAATAAATCTGTATAATAAGATGCAAACATTATGTA
GTAAAGATGCTAGTGTACCAATA
TGTGAATCATTTTTTGCATCATTTACGCGCACACAATACAGAAGATAGCAAAGAGATG
ATCGATTATATTCTAAGACAACA
GTCTGCGGACTTTAAACAGAAATATATGAGATGTAGTTATCCCACTAGAGATAAGTT

AGAAGAGTCATTA AAAATATGCGG
AACCTCGAGAATGTTGGGATCCAGAGTGTTCTGAATGCCAATGTTAATTTCTTGCTAA
CACGTAATTATAATAATTTAGGA
CTTTGCAATATTGTACGATGTAATACTAGCGTGAACAACCTTACAGATGGATAAACT
TCCTCATTAAGATTGTCATGTGG
ATTAAGCAATAGTGATAGATTTTCTACTGTTCCCGTCAATAGAGCAAAAGTAGTTCA
ACATAATATTA AACACTCGTTTCG
ACCTAAAATTGCATTTGATCAGTTTATTATCTCTCTTGGTAATATGGATACTAATTGT
AGCTATTTAAATGGGTGCCGCA
GCAAGCATACAGACGACGGTGAATACACTCAGCGAACGTATCTCGTCTAAATTAGA
ACAAGAAGCGAATGCTAGTGCTCA
AACAAAATGTGATATAGAAATCGGAAATTTTTATATCCGACAAAACCATGGATGTA
ACCTCACTGTTAAAAATATGTGCT
CTGCGGACGCGGATGCTCAGTTGGATGCTGTGTTATCAGCCGCTACAGAAACATATA
GTGGATTAACACCGGAACAAAAA
GCATACGTGCCAGCTATGTTTACTGCTGCGTTAAACATTCAGACGAGTGTAACACT
GTTGTTAGAGATTTTGAAAATTA
TGTA AAACAACTTGTAATTCTAGCGCGGTCGTCGATAACAAATTAAAGATACAAA
ACGTAATCATAGATGAATGTTACG
GAGCCCCAGGATCTCCAACAAATTTGGAATTTATTAATACAGGATCTAGCAAAGGA
AATTGTGCCATTAAGGCGTTGATG
CAATTGACTACTAAGGCCACTACTCAAATAGCACCTAGACAAGTTGCTGGTACAGG
AGTTCAGTTTTATATGATTGTTAT
CGGTGTTATAATATTGGCAGCGTTGTTTATGTACTATGCCAAGCGTATGCTGTTTAC
ATCCACCAATGATAAAATCAAAC
TTATTTTAGCCAATAAGGAAAACGTCCATTGGACTACTTACATGGACACATTCTTTA
GAACTTCTCCGATGGTTATTGCT
ACCACGGATATGCAAACTGAAAATATATTGATAATATTTTAATAGATTAAACATGGA
AGTTATCGCTGATCGTCTAGACG
ATATAGTGAAACAAAATATAGCGGATGAAAAATTTGTAGATTTTGTTATACACGGTC
TAGAGCATCAATGTCCTGCTATA
CTTCGACCATTAATTAGGTTGTTTATTGATATACTATTATTTGTTATAGTAATTTATA
TTTTTACGGTACGTCTAGTAAG
TAGAAATTATCAAATGTTGTTGGCGTTGGTGGCGCTAGTCATCACATTA ACTATTTTT

TATTACTTTATACTATAATAGT
ACTAGACTGACTTCTAACAAACATCTCACCTGCCATAAATAAATGCTTGATATTAAA
GTCTTCTATTTCTAACACTATTC
CATCTGTGGAAAATAATACTCTGACATTATCGCTAATTGACACATCGGTGAGTGATA
TGCCTATAAAGTAATAATCTTCT
TTGGGCACATATAACCAGTGTACCAGGTTCTAACAACCTATTTACTGGTGCTCCTGTA
GCATACTTTTTCTTTACCTTGAG
AATATCCATCGTTTGCTTGGTCAATAGCGATATGTGATTTTTTATCAACCACTCGAAA
AAGTAATTGGAGTGTTTCATATC
CTCTACGGGCTATTGTCTCATGGCCGTGTATGAAATTTAAGTAACACGACTGTGGTA
GATTTGTTCTATAGAGCCGGTTG
CCGCAAATAGATAGAACTACCAATATGTCTGTACAAATGTTAAACATTAATTGATTA
ACAGAAAAACAATGTTTCGTTCT
GGGAATAGAAACCAGATCAAAACAAAATTCGTTAGAATATATGCCACGTTTATACA
TTGAATATAAAATAACTACAGTTT
GAAAAATAACAGTATCATTTAAACATTTAACTTGCGGGGTTAATTTCACAACTTTAC
TGTTTTTAACTGTTCAAAATAT
AGCATCGATCCATGAGAAATACGTTTAGCCGCCTTTAATAGAGGAAATCCCACCGCC
TTTCTGGATCTCACCAACGACGA
TAGTTCTGACCAGCAACTCATTTCTTCATCATCCACCTGTTTTAACATATAATAGGCA
GGAGATAGATATCCGTCATTGC
AATATTCCTTTTCGTAGGCACACAATCTAATATTGATAAAATCTCCATTCTCTTCTCT
GCATTTATTATCTTGTTTCGGT
GGCTGATTAGGCTGTAGTCTTGGTTTAGGCCTTGGTCTATCGTTGTTGAATCTATTTT
GGTCATTAAATCTTTCATTTCT
TCCTGGTATATTTCTATCACCTCGTTTGGTTGGATTTTTGTCTATATTATCGTTTGTA
CATCGGTACGGGTATTCATT
ATCACAAAAAAACTTCTCTAAATGAGTCTACTGCTAGAAAACCTCATCGAAGAAG
ATACCATATTTTTTGCAGGAAGTA
TATCTGAGTATGATGATTTACAAATGGTTATTGCCGGCGCAAAATCCAAATTTCCAA
GATCTATGCTTTCTATTTTAAAT
ATAGTACCTAGAACGATGTCAAATATGAGTTGGAGTTGATTCATAACGAAAATAT
CACAGGAGCAATGTTTACCACAAT
GTATAATATAAGAAACAATTTGGGTCTAGGAGATGATAAACTAACTATTGAAGCCA

TTGAAAAC TATTTCTTGGATCCTA
ACAATGAAGTTATGCCTCTTATTATTAATAATACGGATATGACTGCCGTCATTCCTA
AAAAAAGTGGTAGGAGAAAGAAT
AAGAACATGGTTATCTTCCGTCAAGGATCATCACCTATCTTGTGCATTTTCGAAACT
CGTAAAAAGATTAATATTTATAA
AGAAAATATGGAATCCGCATCGACTGAGTATACACCTATCGGAGACAACAAGGCTT
TGATATCTAAATATGCGGGAATTA
ATGTCCTGAATGTGTATTCTCCTTCCACATCCATGAGATTGAATGCCATTTACGGATT
CACCAATAAAAAATAAACTAGAG
AACTTAGTACTAATAAGGAACTAGAATCGTATAGTTCTAGCCCTCTTCAAGAACCC
ATTAGGTTAAATGATTTTCTGGG
ACTATTGGAATGTGTTAAAAAGAATATTCCTCTAACAGATATTCCGACAAAGGATTG
ATTACTATAAATGGAGAATGTTC
CTAATGTATACTTTAATCCTGTGTTTATAGAGCCACGTTTAAACATTCTTTATTAAG
TGTTTATAAACACAGATTAATA
GTTTTATTTGAAGTATTCGTTGTATTCATTCTAATATATGTATTTTTTAGATCTGAATT
AAATATGTTCTTCATGCCTAA
ACGAAAAATACCCGATCCTATTGATAGATTACGACGTGCTAATCTAGCGTGTGAAG
ACGATAAATTAATGATCTATGGAT
TACCATGGATGACAAC TCAAACATCTGCGTTATCAATAAATAGTAAACCGATAGTGT
ATAAAGATTGTGCAAAGCTTTTG
CGATCAATAAATGGATCACAACCAGTATCTCTTAACGATGTTCTTCGCAGATGATGA
TTCATTTTTTTAAGTATTTGGCTA
GTCAAGATGATGAATCTTCATTATCTGATATATTGCAAATCACTCAATATCTAGACT
TTCTGTTATTATTATTGATCCAA
TCAAAAAATAAATTAGAAGCCGTGGGTCATTGTTATGAATCTCTTTCAGAGGAATAC
AGACAATTGACAAAATTCACAGA
CTCTCAAGATTTTAAAAAACTGTTTAACAAGGTCCCTATTGTTACAGATGGAAGGGT
CAAACCTAATAAAGGATATTTGT
TCGACTTTGTGATTAGTTTGATGCGATTCAAAAAAGAATCCTCTCTAGCTACCACCG
CAATAGATCCTATTAGATACATA
GATCCTCGTCGCGATATCGCATTTTCTAACGTGATGGATATATTAAAGTCGAATAAA
GTGAACAATAATTAATTCTTTAT
TGTCATCATGAACGGCGGACATATTCAGTTGATAATCGGCCCCCATGTTTTTCAGGTAA

AAGTACAGAATTAATTAGACGAG
TTAGACGTTATCAAATAGCTCAATATAAATGCGTGACTATAAAATATTCTAACGATA
ATAGATACGGAACGGGACTATGG
ACGCATGATAAGAATAATTTTGAAGCATTGGAAGCAACTAACTATGTGATGTCTTG
GAATCAATTACAGATTTCTCCGT
GATAGGTATCGATGAAGGACAGTTCTTTCCAGACATTGTTGAATTCTGTGAGCGTAT
GGCAAACGAAGGAAAAATAGTTA
TAGTAGCCGCACTCGATGGGACATTTCAACGTAAACCGTTTAATAATATTTTGAATC
TTATTCCATTATCTGAAATGGTG
GTAAAACTAACTGCTGTGTGTATGAAATGCTTTAAGGAGGCTTCCTTTTCTAAACGA
TTGGGTGAGGAAACCGAGATAGA
AATAATAGGAGGTAATGATATGTATCAATCGGTGTGTAGAAAGTGTTACATCGACTC
ATAATATTATATTTTTTTATCTAA
AAAACATAAAATAAACATTGATTAAATTTTAATATAATACTTAAAAATGGATGTTGT
GTCGTTAGATAAACCGTTTATGT
ATTTTGAGGAAATTGATAATGAGTTAGATTACGAACCAGAAAGTGCAAATGAGGTC
GCAAAAAAACTGCCGTATCAAGGA
CAGTTAAAACTATTACTAGGAGAATTATTTTTTCTTAGTAAGTTACAGCGACACGGT
ATATTAGATGGTGCCACCGTAGT
GTATATAGGATCGGCTCCTGGTACACATATACGTTATTTGAGAGATCATTTCTATAA
TTTAGGAATGATTATCAAATGGA
TGCTAATTGACGGACGCCATCATGATCCTATTCTAAATGGATTGCGTGATGTGACTC
TAGTGACTCGGTTTCGTTGATGAG
GAATATCTACGATCCATCAAAAAACAACCTGCATCCTTCTAAGATTATTTTAATTTCT
GATGTAAGATCCAAACGAGGAGG
AAATGAACCTAGTACGGCGGATTTACTAAGTAATTACGCTCTACAAAATGTCATGAT
TAGTATTTTAAACCCCGTGGCAT
CTAGTCTTAAATGGAGATGCCCCGTTTCCAGATCAATGGATCAAGGACTTTTATATCC
CACACGGTAATAAAATGTTACAA
CCTTTTGCTCCTTCATATTCAGCTGAAATGAGATTATTAAGTATTTATACCGGTGAGA
ACATGAGACTGACTCGAGTTAC
CAAATCAGACGCTGTAAATTATGAAAAAAGATGTACTACCTTAATAAGATCGTCC
GTAACAAAGTAGTTGTAACTTTG
ATTATCCTAATCAGGAATATGACTATTTTCACATGTACTTTATGCTGAGGACCGTGT

ACTGCAATAAAACATTTCTACT
ACTAAAGCAAAGGTACTATTTCTACAACAATCTATATTTTCGTTTCTTAAATATTCCAA
CAACATCAACTGAAAAAGTTAG
TCATGAACCAATACAACGTAAAATATCTAGCAAAAATTCTATGTCTAAAAACAGAA
ATAGCAAGAGATCCGTACGCGGTA
ATAAATAGAAACGTACTACTGAGATATACTACCGATATAGAGTATAATGATTTAGTT
ACTTTAATAACCGTTAGACATAA
AATTGATTCTATGAAAACGTGTGTTTCAGGTATTTAACGAATCATCCATAAATTATAC
TCCGGTTGATGATGATTATGGAG
AACCAATCATTATAACATCGTATCTTCAAAAAGGTCATAACAAGTTTCCTGTAAATT
TTCTATACATAGATGTGGTAATA
TCTGACTTATTTCTAGCTTTGTAGACTAGATACTACAGAACTAATATAGTTAATA
GTGTACTACAAACAGGCGATGG
TAAAAAGACTCTTCGTCTTCCCAAAATGTTAGAGACGGAAATAGTTGTCAAGATTCT
CTATCGCCCTAATATACCATTA
AAATTGTTAGATTTTTCCGCAATAACATGGTAACTGGAGTAGAGATAGCCGATAGAT
CTGTTATTTTCAGTCGCTGATTAA
TCAATTAGTAGAGATGAGATAAGAACATTATAATAATCAATAATATATCTTATATCT
TATATCTTATATCTTGTTTAGAA
AAATGCTAATATTAATAAGCTAACGCTAGTAATCCAATCGGAAGCCATTTGATATC
TATAATAGGGTATCTAATTTCT
GATTTAAATAGCGGACAGCTATATTCTCGGTAGCTACTCGTTTGGAATCACAAACAT
TATTTACATCTAATTTACTATCT
GTAATGGAAACGTTTCCCAATGAAATGGTACAATCCGATACATTGCATTTTGTTATA
TTTTTTTTTAAAGAGGCTGGTAA
CAACGCATCGCTTCGTTTACATGGCTCGTACCAACAATAATAGGGTAATCTTGTATC
TATTCCTATCCGTACTATGCTTT
TATCAGGATAAATACATTTACATCGTATATCGTCTTTGTTAGCATCACAGAATGCAT
AAATTTGTTTCGTCCGTCATGATA
AAAATTTAAAGTGTAATATAACTATTATTTTTATAGTTGTAATAAAAAGGGAAATT
TGATTGTATACTTTTCGGTTCTTT
AAAAGAACTGACTTGATAAAAATGGCTGTAATCTCTAAGGTTACGTATAGTCTATA
TGATCAAAAAGAGATTAATGCTA
CAGATATTATCATTAGTCATGTTAAAAATGACGACGATATCGGTACCGTTAAAGATG

GTAGACTAGGTGCTATGGATGGG
GCATTATGTAAGACTTGTGGGAAAACGGAATTGGAATGTTTCGGTCACTGGGGTAA
AGTAAGTATTTATAAACTCATAT
AGTTAAGCCTGAATTTATTTTCAGAAATTATTCGTTTACTGAATCATATATGTATTCAC
TGC GGATTATTGCGTTCACGAG
AACCGTATTCCGACGATATTAACCTAAAAGAGTTATCGGGACACGCTCTTAGGAGAT
TAAAGGATAAAATATTATCCAAG
AAAAAGTCATGTTGGAACAGCGAATGTATGCAACCGTATCAAAAAATTACTTTTTCA
AAGAAAAAGGTTTGTTCGTCAA
CAAGTTGGATGATATTAACGTTCTTAATTCTCTCATCTATCAAAAGTTAATTTCTATT
CATGAAAAGTTTTGGCCATTAT
TAGAAATTCATCAATATCCAGCTAACTTATTTTATACAGACTACTTTCCCATCCCTCC
GCTGATTATTAGACCGGCTATT
AGTTTTTGGATAGATAGTATACCCAAAGAGACCAATGAATTAAGTTACTTATTAGGT
ATGATCGTTAAGAATTGTAAGTT
GAATGCTGATGAACAGGTTATCCAGAAGGCGGTAATAGAATACGATGATATTAATA
TTATTTCTAATAACACTTCCAGTA
TCAATTTATCATATATTACATCCGGCAAAAATAATATGATTAGAAGTTATATTGTCTG
CCCGACGAAAAGATCAGACCGCT
AGATCTGTAATTGGTCCCAGTACATCTATCACCGTTAATGAGGTAGGAATGCCCGCA
TATATTAGAAATACACTTACAGA
AAAGATATTTGTTAATGCCTTTACAGTGGATAAAGTTAAACAAGTTATTAGCGTCAAA
CCAAGTTAAATTTTACTTTAATA
AACGATTAAACCAATTAACAAGAATACGCCAAGGAAAGTTTATTAAAAATAAAATA
CATTTATTGCCTGGTGATTGGGTA
GAAGTAGCTGTTCAAGAATATACAAGTATTATTTTTGGAAGACAGCCGTCTCTACAT
AGATACAACGTCATCGCTTCATC
TATCAGAGCTACCGAAGGAGATACTATCAAAATATCTCCCGGAATTGCCAACTCTCA
AAATGCTGATTTTCGACGGAGATG
AAGAATGGATGATATTGGAGCAAAATCCTAAAGCCGTAATTGAACAAAGTATTCTT
ATGTATCCGACGACGTTACTCAA
CACGATATTCATGGAGCCCCCGTTTATGGATCTATTCAAGATGAAATCGTAGCAGCG
TATTCATTGTTTAGAATACAAGA
TCTTTGTTTAGATGAAGTATTGAACATCTTGGGGAAATATGGAAGAAAGTTTCGATCC

TAAAGGTAAATGTAAATTCAGCG
 GTAAAGATATCTATACTTACTTGATAGGTGAAAAGATTAATTATCCGGGTCTCTTAA
 AGGATGGTGAAATTATTGCAAAC
 GACGTAGATAGTAATTTTGTGTGGCTATGAGGCATCTGTCATTGGCTGGACTCTTA
 TCCGATCATAAGTCGAACGTGGA
 AGGTATCAACTTTATTATCAAGTCATCTTATGTTTTTAAGAGATATCTATCTATTTAC
 GGTTTTGGGGTGACATTCAAAG
 ATCTGAGACCAAATTCGACGTTCCTAATAAATTGGAGGCCATCAACGTAGAAAAA
 ATAGAACTTATCAAAGAAGCATAC
 GCCAAATATCTCAACGATGTAAGAGACGGGAAAATAGTTCCATTATCTAAAGCTTTA
 GAGGCGGACTATGTGGAATCCAT
 GTTATCCAACCTTGACAAATCTTAATATCCGAGAGATAGAAGAACATATGAGACAAA
 CGCTGATAGATGATCCAGATAATA
 ACCTCCTGAAAATGGCCAAAGCGGGTTATAAAGTAAATCCCACAGAACTAATGTAT
 ATTCTAGGTACTTATGGACAACAG
 AGGATTGATGGTGAACCAGCAGAGACTCGAGTATTGGGTAGAGTCTTACCTTACTAT
 CTTCCAGACTCTAAGGATCCAGA
 AGGAAGAGGTTATATTCTTAATTCTTTAACAAAAGGATTAACAGGTTCTCAATATTA
 CTTTTCGATGCTGGTTGCCAGAT
 CTCAATCTACTGATATCGTCTGTGAAACATCACGTACCGGAACACTGGCTAGAAAAA
 TCATTAAAAAGATGGAGGATATG
 GTGGTCGACGGATACGGACAAGTAGTTATAGGTAATACGCTCATCAAGTACGCCGC
 CAATTATACCAAATTTCTAGGCTC
 AGTATGTAAACCTGTAGATCTTATCTATCCAGATGAGTCCATGACTTGGTATTTGGA
 AATTAGTGCTCTGTGGAATAAAA
 TAAACAGGGATTCGTTTACTCTCAGAAACAGAACTTGCAAAAAAGACATTGGCG
 CCGTTTAATTTCTTAGTATTCGTC
 AAACCCACCACTGAGGATAATGCTATTAAGGTTAAGGATCTGTACGATATGATTCAT
 AACGTCATTGATGATGTGAGAGA
 GAAATACTTCTTTACGGTATCTAATATAGATTTTATGGAGTATATATTCTTGACGCAT
 CTTAATCCTTCTAGAATTAGAA
 TTACAAAAGAAACGGCTATCACTATCTTTGAAAAGTTCTATGAAAACTCAATTATA
 CTCTAGGTGGTGGAACCTCCTATT
 GGAATTATTTCTGCACAGGTATTGTCTGAGAAGTTTACACAACAAGCCCTGTCCAGT

TTTCACACTACTGAAAAAAGTGG
TGCCGTCAAACAAAACTTGGTTTCAACGAGTTTAATAACCTGACTAATTTGAGTAA
GAATAAGACCGAAATTATCACTC
TGGTATCCGATGATATCTCTAAACTTCAATCTGTTAAGATTAATTTCGAATTTGTATG
TTTGGGAGAATTAAATCCAAAC
ATCACTCTTCGAAAAGAAACAGATAGGTATGTAGTAGATATAATAGTCAATAGATT
ATACATCAAGAGAGCAGAAATTAC
CGAATTAGTCGTCGAATATATGATTGAACGATTTATCTCCTTTAGCGTCATTGTAAA
GGAATGGGGTATGGAGACATTCA
TTGAGGACGAGGATAATATTAGATTTACTGTCTACCTAAATTTTCGTTGAACCGGAAG
AATTGAATCTTAGTAAGTTTATG
ATGGTTCTTCCGGGTGCCGCCAACAAGGGCAAGATTAGTAAATTCAAGATTCCTATC
TCTGACTATACGGGATATGACGA
CTTCAATCAAACAAAAAAGCTCAATAAGATGACTGTAGAACTCATGAATCTAAAAG
AATTGGGTCTTTTCGATTTGGAAA
ACGTCAACGTGTATCCTGGAGTATGGAATACATACGATATCTTCGGTATCGAGGCCG
CTCGTGAATACTTGTGCGAAGCC
ATGTTAAACACCTATGGAGAAGGGTTCGATTATCTGTATCAGCCTTGTGATCTTCTC
GCTAGTTTACTATGTGCTAGTTA
CGAACCAGAATCAGTGAATAAATTCAAGTTCGGCGCAGCTAGTACTCTTAAGAGAG
CTACGTTTCGGAGACAATAAAGCAT
TGTTAAACGCGGCTCTTCATAAAAAGTCAGAACCTATTAACGATAATAGTAGCTGCC
ACTTTTTTTAGCAAGGTCCCTAAT
ATAGGAACTGGATATTACAAATACTTTATCGACTTGGGTCTTCTCATGAGAATGGAA
AGGAAACTATCTGATAAGATATC
TTCTCAAAGATCAAGGAAATGGAAGAAACAGAAGACTTTTAATTCTTATCAATAA
CATATTTTTCTATGATCTGTCTTT
TAAACGATGGATTTTCCACAAATGCGCCTCTCAAGTCCCTCATAGAATGATACACGT
ATAAAAAATATAGCATAGGCGAT
GACTCCTTATTTTTAGACATTAGATATGCCAAAATCATAGCCCCGCTTCTATTTACTC
CCGCAGCACAAATGAACCAACAC
GGGCTCGTTTCGTTGATCACATTTAGATAAAAAGGCGGTCACGTCGTCAAATATTT
ACTAATATCGGTAGTTGTATCAT
CTACCAACGGTATATGAATAATATTAATATTAGAGTTAGGCAATGTATATTTATCCA

TCGTCAAATTTAAAACATATTTG
 AACTTAACTTCAGATGATGGTGCATCCATAGCATTTTTATAATTTCCCAAATACACA
 TTATTGGTTACCCTTGTCATTAT
 AGTGGGAGATTTGGCTTTGTGCATATCTCCAGTTGAACGTAGTAGTAAGTATTTATA
 CAAACTTTTCTTATCCATTTATA
 ACGTACAAATGGATAAAACTACTTTATCGGTAAACGCGTGTAATTTAGAATACGTTA
 GAGAAAAGGCTATAGTAGGCGTA
 CAAGCAGCCAAAACATCAACACTTATATTCTTTGTTATTATATTGGCAATTAGTGCG
 CTATTACTCTGGTTTCAGACGTC
 TGATAATCCAGTCTTTAATGAATTAACGAGATATATGCGAATTA AAAATACGGTTAA
 CGATTGGAAATCATTAAACGGATA
 GCAAAACAAAATTAGAAAGTGATAGAGGTAAACTTCTAGCCGCTGGTAAGGATGAT
 ATATTCGAATTCAAATGTGTGGAT
 TTCGGCGCCTATTTTATAGCTATGCGATTGGATAAGAAAACATATCTGCCGCAAGCT
 ATTAGGCGAGGTACTGGAGACGC
 GTGGATGGTTAAAAAGGCGGCAAAGGTCGATCCATCTGCTCAACAATTTTGT CAGTA
 TTTGATAAAACACAAGTCTAATA
 ATGTTATTACTTGTGGTAATGAGATGTTAAATGAATTAGGTTATAGCGGTTATTTTAT
 GTCACCGCATTGGTGTTC CGAT
 TTTAGTAATATGGAATAGTGTTAGATAAATGCGGTAACAAATGTTCTGTAGGAAC
 CATAACAGCTTAGATTTAACGTT
 AAAGATGAGCATAAACATAATAACAAAATTACAATCAAACCTATAACATTAATAT
 CAAACAATCCAAAAAATGAAATCA
 GTGGAGTAGTAAACGCGTACATAACTCCTGGATAACGTTTAGCAGCTGCCGTT CCTA
 TTCTAGACCAAAAATTCGGTTTC
 ATGTTTTTCGAAGCGGTGTTCTGCAACAAGTCGGGGATCGTGTTCTACATATTTGGCG
 GCATTATCCAGTATCTGCCTATT
 GATCTTCATTTTCGTTTTTCGATTCTGGCTATTTCAAATAAAAATCCCGATGATAGACCT
 CCAGACTTTATAATTT CATCTA
 CGATGTTTCAGCGCCGTAGTAACTCTAATAATATAGGCTGATAAGCTAACATCATACC
 CTCCTGTATATGTGAATATGGTA
 TGATTTTTGTCCATTACAAGCTCGGTTTTAACTTTATTGCCTGTAATAATTTCTCTCAT
 CTGTAGGATATCTATTTTTTT
 GTCATGCATTGCCTTCAAGACGGGACGAAGAAACGTAATATCCTCAATAACGTTATC

GTTTTCTACAATAACTACATATT
CTACCTTTTTATTTTCTAACTCGGTAAAAAAATTAGAATCCCATAGGGCTAAATGTCT
AGCGATATTTCTTTTCGTTTCC
TCTGTACACATAGTGTTACAAAACCCTGAAAAGAAGTGAGTATACTTGTCATCATTT
CTAATGTTTCCTCCAGTCCACTG
TATAAACGCATAATCCTTGTAATGATCTGGATCATCCTTGACTACCACAACATTTCTT
TTTTCTGGCATAACTTCGTTGT
CCTTTACATCATCGAACTTCTGATCATTAATATGCTCATGAACATTAGGAAATGTTTC
TGATGGAGGTCTATCAATAACT
GGCACAACAATAACAGGAGTTTTTCACCGCCGCCATTTAGTTATTGAAATTAATCATA
TACAACTCTTTAATACGAGTTAT
ATTTTCGTCTATCCATTGTTTCACATTTACATATTTTCGACAAAAAGATATAAAATGCG
TATTCCAATGCTTCTCTGTTA
ATGAATTACTAAAATATACAAACACGTCCTGTCTGGCAATAAATGATATCTTAGAA
TATTGTAACAATTTATTTTGTAT
TGCACATGTTTCGTGATCTATGAGTTCTTCTTTCGAATGGCATAGGATCTCCGAATCTG
AAAACGTATAAATAGGAGTTAGA
ATAATAATATTTGAGAGTATTGGTAATATATAAACTCTTTAGCGGTATAATTAGTTTT
TTTCTCTCAATTTCTATTTTA
GATGTGATGGAAAAATGACTAATTTTGTAGCATTAGTATCATGAACTCTAATCAAAA
TCTTAATATCTTCGTCACACGTT
AGCTCTTTGAAGTTTTTAAGAGATGCATCAGTTGGTTCTACAGATGGAGTAGGTGCA
ACAATTTTTTTGTTCTACACATGT
ATGTACTGGAGCCATTGTTTTAACTATAATGGTGCTTGTATCGAAAACTTTAATGC
AGATAGCGGAAGCTCTTCGCCGC
GACTTTCTACATCGTAATTGGGTTCTAACGCCGATCTCTGAATGGATACTAGTTTTCT
AAGTTCTAATGTGATTCTCTGA
AAATGTAAATCCAATTCCTCCGGCATTATAGATGTGTATACATCGGTAAATAAACT
ATAGTATCCAACGATCCCTTCTC
GCAAATTCTAGTCTTAACCAAAAAATCGTATATAACCACGGAGATGGCGTATTTAAG
AGTGGATTCTTCTACCGTTTTGT
TCTTGGATGTCATATAGGAACTATAAAGTCCGCACTACTGTTAAGAATGATTACTA
ACGCAACTATATAGTTCAAATTA
AGCATTTTGGAAACATAAAATAACTCTGTAGACGATACTTGACTTTCGAATAAGTTT

GCAGACAAACGAAGAAAGAACAG
ACCTCTCTTAATTTTCAGAAGAAAACCTTTTTTTCGTATTCCTGACGTCTAGAGTTTATA
TCAATAAGAAAGTTAAGAATTA
GTCGGTTAATGTTGTATTTTCATTACCCAAGTTTGAGATTCATAATATTATCAAAAGA
CATGATAATATTAAGATAAAG
CGCTGACTATGAACGAAATAGCTATATGGTTCGCTCAAAAATATAGTCTTGTTAAAC
GTGGAAACGATAACTGTATTTTT
AATCACGTCAGCGGCATCTAAATTAAATATAGGTATATTTATTCCACACACTCTACA
ATATGCCACACCATCTTCATAAT
AAATAAATTCGTTAGCAAAATTATTAATTTTAGTGAAATAGTTAGCGTCAACTTTCA
TAGCTTCCTTCAATCTAATTTGA
TGCTCACACGGTGCGAATTCTACTCTAACATCCCTTTTCCATGCCTCAGGTTCATCGA
TCTCTATAATATCTAGTTTTTT
GCGTTTCACAAACACAGGCTCGTCTCTCGCGATGAGATCTGTATAGTAACTATGTAA
ATGATAACTAGATAGAAAGATGT
AGCTATATAGATGACGATCCTTTAAGAGAGGTATAATAACTTTACCCCAATCAGATA
GACTGTTGTTATGGTCTTCGGAA
AAAGAATTTTTATAAATTTTTCCAGTATTTTCCAAATATACGTACTTAACATCTAAAA
AATCCTTAATGATAATAGGAAT
GGATAATCCGTCTATTTTATAAAGAAATACATATCGCACATTATACTTTTTTTTGGAA
ATGGGAATACCGATGTGTCTAC
ATAAATATGCAAAGTCTAAATATTTTTTAGAGAATCTTAGTTGGTCCAAATTCTTTTC
CAAGTACGGTAATAGATTTTTTC
ATATTGAACGGTATCTTCTTAATCTCTGGTTCTAGTTCCGCATTAAATGATGAAACTA
AGTCACTATTTTTATAACTAAC
GATTACATCACCTCTAACATCATCATTTACCAGAATACTGATCTTCTTTTGTCGTAAA
TACATGTCTAATGTGTTAAAAA
AAAGATCATACAAGTTATACGTCATTTTCATCTGTGGTATTCTTGTCATTGAAGGATA
AACTCGTACTAATCTCTTCTTTA
ACAGCCTGTTCAAATTTATATCCTATATACGAAAAAATAGCAACCAGTGTTTGATCA
TCCGCGTCAATATTCTGTTCTAT
CGTAGTGTATAACAATCGTATATCTTCTTCTGTGATAGTCGATACGTTATAAAGGTT
GATAACGAAAATATTTTTATTTC
GTGAAATAAAGTCATCGTAGGATTTTGGACTTATATTCGCGTCTAGTAGATATGCTT

TTATTTTTGGAATGATCTCAATT
AGAATAGTCTCTTTAGAGTCCATTTAAAGTTACAAACAACTAGGAAATTGGTTTATG
ATGTATAATTTTTTTTAGTTTTTA
TAGATTCTTTATTCTATACTTAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTT
GTGTTAAATTGAAAGCGAGAAAT
AATCATAAATTATTTTCATTATCGCGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTAATGGCGTGGT
CAATTACAAATAAAGCGGATAC
TAGTAGCTTCACAAAGATGGCTGAAATCAGAGCTCATCTAAAAAATAGCGCTGAAA
ATAAAGATAAAAACGAGGATATTT
TCCCGGAAGATGTAATAATTCCATCTACTAAGCCCAAACCAAACGAGCCACTACTC
CTCGTAAACCAGCGGCTACTAAA
AGATCAACCAAAAAGGAGGAAGTGGAAGAAGAAGTAGTTATAGAGGAATATCATC
AAACAACCTGAAAAAAATTCTCCATC
TCCTGGAGTCGGCGACATTGTAGAAAGCGTGGCTGCTGTAGAGCTCGATGATAGCG
ACGGGGATGATGAACCTATGGTAC
AAGTTGAAGCTGGTAAAGTAAATCATAGTGCTAGAAGCGATCTTTCTGACCTAAAG
GTGGCTACCGACAATATCGTTAAA
GATCTTAAGAAAATTATTACTAGAATCTCTGCAGTATCGACGGTTCTAGAGGATGTT
CAAGCAGCTGGTATCTCTAGACA
ATTTACTTCTATGACTAAAGCTATTACAACACTATCTGATCTAGTCACCGAGGGAAA
ATCTAAAGTTGTTCGTAAAAAAG
TTAAAACTTGTAAGAAGTAAATGCGTGCACCTTTTTTATAAAGATGGTAAACTCTTTA
CCGATAATAATTTTTTTAAATCCT
GTATCAGACGATAATCCAGCGTATGAGGTTTTGCAACATGTTAAAATTCCTACTCAT
TTAACAGATGTAGTAGTATATGA
ACAAACGTGGGAAGAGGCATTAAGTAAATTTTTGTGGGAAGCGATTCAAAG
GACGTAGACAATACTTTTACGGAA
AAATGCATGTACAGAATCGCAACGCTAAAAGAGATCGTATTTTTGTAGAGTATATA
ACGTTATGAAACGAATTAATTGT
TTTATAAACAAAAATATAAAGAAATCGTCCACAGATTCCAATTATCAGTTGGCGGTT
TTTATGTTAATGGAAACTATGTT
TTTTATTAGATTTGGTAAAATGAAATATCTTAAGGAGAATGAAACAGTAGGGTTATT
AACACTAAAAAATAAACACATAG
AAATAAGTCCCGATGAAATAGTTATCAAGTTTGTAGGAAAGGACAAAGTTTCACAT

GAATTTGTTGTTTCATAAGTCTAAT
AGACTATATAAACCGCTATTGAACTGACGGATGATTCTAGTCCCGAAGAATTTCTG
TTCAACAACTAAGTGAACGAAA
GGTATACGAATGTATCAAACAGTTTGGTATTAGAATCAAGGATCTCCGAACGTATGG
AGTCAATTATACGTTTTTTATATA
ATTTTTGGACAAATGTAAAGTCCATATCTCCTCTTCCGTCACCAAAAAAGTTAATAG
CGTTAACTATCAAACAACTGCT
GAAGTGGTAGGTCATACTCCATCAATTTCAAAAAGAGCTTACATGGCAACGACTATT
TTAGAAATGGTAAAGGATAAAAA
TTTTTTAGATGTAGTATCTAAACTACGTTTCGATGAATTCCTATCTATAGTCGTAGAT
CACGTTAAATCATCTACGGATG
GATGATATAGATCTTTACACAAATAATTACAAGACCGATAAATGGAAATGGATAAG
CGTATAAAATCTCTCGCAATGACA
GCTTTCTTCGGAGAGCTAAACACATTAGATATTATGGCATTGATAATGTCTATATTT
AAACGCCATCCAAACAATACCAT
TTTTTCAGTGGATAAGGATGGTCAGTTTATGATTGATTTCGAATACGATAATTATAA
GGCTTCTCAATATTTGGATCTGA
CCCTCACTCCGATATCTGGAGATGAATGCAAGACTCACGCATCGAGTATAGCCGAA
CAATTGGCGTGTGCGGATATTATT
AAAGAGGATATTAGCGAATATATCAAACTACTCCCCGTCTTAAACGATTTATAAAA
AAATACCGCAATAGATCAGATAC
TCGCATCAGTCGAGATACAGAAAAGCTTAAAATAGCTCTAGCTAAAGGCATAGATT
ACGAATATATAAAAGACGCTTGTT
AATAAGTAAATGAAAAAAAAACTAGTCGTTTATAATAAAACACGATATGGATGCCAA
CGTAGTATCATCTTCTACTATTGC
AACGTATATAGACGCTTTAGCGAAGAATGCTTCAGAATTAGAACAGAGGTCTACCG
CATACGAAATAAATAATGAATTGG
AACTAGTATTTATTAAGCCGCCATTAATTACTTTGACAAATGTAGTGAATATCTCTA
CGATTCAGGAATCGTTTATTCGA
TTTACCGTTACTAATAAGGAAGGTGTTAAAATTAGAACTAAGATTCCATTATCTAAG
GTACATGGTCTAGATGTAAAAAA
TGTACAGTTAGTAGATGCTATAGATAACATAGTTTGGGAAAAGAAATCATTAGTGA
CGGAAAATCGTCTTCACAAAGAAT
GCTTGTTGAGACTATCGACAGAGGAACGTCATATATTTTTGGATTACAAGAAATATG

GATCCTCTATCCGACTAGAATTA
GTCAATCTTATTCAAGCAAAAACAAAAAACTTTACGATAGACTTTAAGCTAAAATAT
TTTCTAGGATCCGGTGCCAGTC
TAAAAGTTCTTTATTACACGCTATTAATCATCCAAAGTCAAGGCCTAATACATCTCT
GGAAATAGAATTCACACCTAGAG
ACAATGAAAAAGTTCCATATGATGAACTAATAAAGGAATTGACGACTCTATCACGT
CATATATTTATGGCTTCTCCAGAG
AATGTAATTCTTTCTCCGCCTATTAACGCACCTATAAAGACTTTTATGTTGCCTAAAC
AAGATATAGTAGGTCTGGATCT
GGAAAATCTATACGCTGTAACCTAAGACTGACGGCATTCTATAACTATCAGAGTTAC
ATCAAACGGGTTGTATTGTTATT
TTACACATCTTGGTTATATTATTAGATATCCTGTTAAGAGAATAATAGATTCCGAAG
TAGTAGTCTTTGGTGAGGCAGTT
AAGGATAAGAACTGGACCGTATATCTCATTAAAGCTAATAGAGCCTGTGAATGCAAT
CAATGATAGACTAGAAGAAAGTAA
GTATGTTGAATCTAACTAGTGGATATTTGTGATCGGATAGTATTCAAGTCAAAGAA
ATACGAAGGTCCGTTTACTACAA
CTAGTGAAGTCGTCGATATGTTATCTACATATTTACCAAAGCAACCAGAAGGTGTTA
TTCTGTTCTATTCAAAGGGACCT
AAATCTAACATTGATTTTAAAATTAAAAAGGAAAATACTATAGACCAAACCTGCAAA
TG TAGTATTTAGGTACATGTCCAG
TGAACCAATTATCTTTGGAGAATCGTCTATCTTTGTAGAGTATAAGAAATTTAGCAA
CGATAAAGGCTTTCCTAAAGAAT
ATGGTTCTGGTAAGATTGTGTTATATAACGGCGTTAATTATCTAAATAATATCTATTG
TTTGGAATATATTAATACACAT
AATGAAGTGGGTATTAAGTCCGTGGTTGTACCTATTAAGTTTATAGCAGAATTCTTA
GTTAATGGAGAAATACTTAAACC
TAGAATCGATAAAACCATGAAATATATTAACCTCAGAAGATTATTATGGAAATCAAC
ATAATATCATAGTCGAACATTTAA
GAGATCAAAGCATCAAAATAGGAGATATCTTTAACGAGGATAAACTATCGGATGTG
GGACATCAATACGCCAATAATGAT
AAATTTAGATTAAATCCAGAAGTTAGTTATTTTACGAATAAACGAACTAGAGGACC
GTTGGGAATTTTATCAAACCTACGT
CAAGACTCTTCTTATTTCTATGTATTGTTCCAAAACATTTTATAGACGATTCCAACAAA

CGAAAGGTATTGGCGATTGATT
 TTGGAAACGGTGCTGACCTGGAAAAATACTTTTATGGAGAGATTGCGTTATTGGTAG
 CGACGGATCCGGATGCTGATGCT
 ATAGCTAGAGGAAATGAAAGATACAACAAATTAACTCTGGAATTAACCAAGTA
 CTACAAATTTGACTACATTCAGGA
 AACTATTCGATCCGATACATTTGTCTCTAGTGTCAGAGAAGTATTCTATTTTGGAAA
 GTTTAATATCATCGACTGGCAGT
 TTGCTATCCATTATTCTTTTCATCCGAGACATTATGCTACCGTCATGAATAACTTATC
 CGAACTAACTGCTTCTGGAGGC
 AAGGTATTAATCACTACCATGGACGGAGACAAATTATCAAAATTAACAGATAAAAA
 GACTTTTATAATTCATAAGAATTT
 ACCTAGTAGCGAAAACCTATATGTCTGTAGAAAAAATAGCTGATGATAGAATAGTGG
 TATATAATCCATCAACAATGTCTA
 CTCCAATGACTGAATACATTATCAAAAAGAACGATATAGTCAGAGTGTTTAACGAA
 TACGGATTTGTTCTTGTAGATAAC
 GTTGATTTTCGCTACAATTATAGAACGAAGTAAAAAGTTTATTAATGGCGCATCTACA
 ATGGAAGATAGACCGTCTACAAA
 AAACCTTTTTCGAACTAAATAGAGGAGCCATTAAATGTGAAGGTTTAGATGTGGAAG
 ACTTACTTAGTTACTATGTTGTTT
 ATGTCTTTTCTAAGCGGTAAATAATAATATGGTATGGGTTCTGATATCCCCGTTCTAA
 ATGCATTAAATAATTCCAATAG
 AGCGATTTTTGTTCTATAGGACCTTCCAACGTGGATACTCTGTATTGTTAATAGAT
 ATATTAATACTTTTGTCTGGGTA
 ACAGAGGTTCTACGTCTTCTAAAAATAAAAGTTTGATAACATCTGGCCTGTTCATAA
 ATAAAAACTTGGCGATTCTATAT
 ATACTCTTATTATCAAATCTAGCCATTGTCTTATAGATGTGAGCTACTGTAGGTGTAC
 CATTTGATTTTCTTTCTAATAC
 TATATATTTCTCTCGAAGAAGTTCTTGCACATCATCTGGAATAAAATACTACTGTT
 GAGTAAATCAGTTATTTTTTTTA
 TATCGATATTGATGGACATTTTATAGTTAAGGATAATAAGTATCCCAAAGTCGATA
 ACGACGATAACGAAGTATTTATA
 CTTTTAGGAAATCACAATGACTTTATCAGATTAAATTAACAAAATTAAAGGAGCAT
 GTATTTTTTTCTGAATATATTGT
 GACTCCAGATACATATGGATCTTTATGCGTCGAATTAAATGGGTCTAGTTTTTCAGCA

CGGTGGTAGATATATAGAGGTGG
AGGAATTTATAGATGCTGGAAGACAAGTTAGATGGTGGTCTACATCCAATCATATAT
CTGAAGATATAACCGAAGATATA
CACACTGATAAATTTGTCATTTATGATATATACACTTTTGACGCTTTCAAGAATAAA
CGATTGGTATTCGTACAGGTACC
TCCGTCGTTAGGAGATGATAGTCATTTGACTAATCCGTTATTGTCTCCGTATTATCGT
AATTCAGTAGCCAGACAAATGG
TCAATGATATGATTTTTAATCAAGATTCATTTTTAAATATTTATTAGAACATCTGAT
TAGAAGCCACTATAGAGTTTCT
AAACATATAACAATAGTTAGATACAAGGATACCGAAGAATTAAATCTAACGAGAAT
ATGTTATAATAGAGATAAGTTTAA
GGCGTTTGTATTCGCTTGGTTTAAACGGCGTTTCGGAAAATGAAAAGGTACTAGATAC
GTATAAAAAGGTATCTAATTTGA
TATAATGAATTCAGTGACTGTATCACACGCGCCATATACTATTACTTATCACGATGA
TTGGGAACCAGTTATGAGTCAAT
TGGTAGAGTTTTATAACGAAGTAGCCAGTTGGCTGCTACGAGACGAGACGTCGCCT
ATTCCTGATAAGTTCTTTATACAG
TTGAAACAACCGCTTAGAAATAAACGAGTATGTGTGTGTGGTATAGATCCGTATCCG
AAAGATGGAACCTGGTGTACCGTT
CGAATCACCAAATTTTACAAAAAAATCAATTAAGGAGATAGCTTCATCTATATCTAG
ATTAACCGGAGTAATTGATTATA
AAGGTTATAACCTTAATATAATAGACGGGGTTATACCCTGGAATTATTACTTAAGTT
GTAAATTAGGAGAAACAAAAAGT
CACGCGATCTACTGGGATAAGATTTCCAAGTTACTGCTGCAGCATATAACTAAACAC
GTTAGTGTTCTTTATTGTTTGGG
TAAAACAGATTTCTCGAATATACGGGCAAAGTTAGAATCCCCGGTAACTACCATAGT
GGGATATCATCCAGCGGCTAGAG
ACCGCCAATTCGAGAAAGATAGATCATTTGAAATTATCAACGTTTTACTGGAATTAG
ACAACAAGGTACCTATAAATTGG
GCTCAAGGGTTTATTTATTAATGCTTTAGTGAAATTTTAACTTGTGTTCTAAATGGAT
GCGGCTATTAGAGGTAATGATG
TTATCTTTGTCCTTAAGACTATAGGTGTCCCATCAGCATGTAGACAAAATGAAGATC
CAAGATTCGTAGAAGCATTTAA
TGCGACGAGTTAAAAAGATATATTGATAATAATCCAGAATGTACACTATTCGAAAG

TCTTAGGGATGAGGAAGCATACTC
TATAGTCAGAATTTTCATGGATGTAGATTTAGACGCGTGTCTAGACGAAATAGATTA
TTTAACGGCTATTCAAGATTTTA
TTATCGAGGTGTCAAACGTGTGTAGCTAGATTCGCGTTTACAGAATGCGGTGCCATTC
ATGAAAATGTAATAAAATCCATG
AGATCTAATTTTTTCATTGACTAAGTCTACAAATAGAGATAAAACAAGTTTTTCATATT
ATCTTTTTTAGACACGTATACCAC
TATGGATACATTGATAGCTATGAAACGAACACTATTAGAATTAAGTAGATCATCTGA
AAATCCACTAACAAGATCGATAG
ACACTGCCGTATATAGGAGAAAAACAACCTCTTCGGGTTGTAGGTACTAGGAAAAAT
CCAAATTGCGACACTATTCATGTA
ATGCAACCACCGCATGATAATATAGAAGATTACCTATTCACTTACGTGGATATGAAC
AACAATAGTTATTACTTTTCTCT
ACAACGACGATTGGAGGATTTAGTTCCTGATAAGTTATGGGAACCAGGGTTTATTTTC
ATTCGAAGACGCTATAAAAAGAG
TTTCAAAAATATTCATTAATTCTATAATAAACTTTAATGATCTCGATGAAAATAATTT
TACAACGGTACCACTGGTCATA
GATTACGTAACACCTTGTGCATTATGTAAAAAACGATCGCATAAACATCCGCATCAA
CTATCGTTGGAAAATGGTGCTAT
TAGAATTTACAAAACCTGGTAATCCACATAGTTGTAAAGTTAAAATTGTTCCGTTGGA
TGGTAATAAACTGTTTAATATTG
CACAAAGAATTTTAGACACTAACTCTGTTTTATTAACCGAACGAGGAGACTATATAG
TTTGGATTAATAATTCATGGAAA
TTTAACAGCGAAGAACCCTTGATAACAAAACCTAATTCTGTCAATAAGACATCAACTA
CCTAAGGAATATTCAAGCGAATT
ACTCTGTCCGAGGAAACGAAAGACTGTAGAAGCTAACATACGAGACATGTTAGTAG
ATTCAGTAGAGACCGATACCTATC
CGGATAAACTTCCGTTTAAAAATGGTGTATTGGACCTGGTAGACGGAATGTTTTACT
CTGGAGATGATGCTAAAAAATAT
ACGTGTACTGTATCAACCGGATTTAAATTTGACGATACAAAGTTCGTCTGAAGACAGT
CCAGAAATGGAAGAGTTAATGAA
TATCATTAACGATATCCAACCATTAAACGGATGAAAATAAGAAAAATAGAGAGCTAT
ATGAAAAAACATTATCTAGTTGTT
TATGTGGTGCTACCAAAGGATGTTTAACATTCTTTTTTTGGAGAACTGCAACTGGAA

AGTCGACAACCAAACGTTTGTTA
AAGTCTGCTATCGGTGACCTGTTTGTGAGACGGGTCAAACAATTTTAACAGATGTA
TTGGATAAAGGACCTAATCCATT
TATCGCTAACATGCATTTGAAAAGATCTGTATTCTGTAGCGAACTACCTGATTTTGC
CTGTAGTGGATCAAAGAAAATTA
GATCTGATAATATTA AAAAGTTGACAGAACCTTGTGTCATTGGAAGACCGTGTTTCT
CCAATAAAATTAATAATAGAAAC
CATGCTACAATCATTATCGATACTAATTACAAACCTGTCTTTGATAGGATAGATAAC
GCATTAATGAGAAGAATTGCCGT
CGTGCGATT CAGAACACACTTTTCTCAACCTTCTGGTAGAGAGGCTGCTGAAAATAA
TGACGCGTACGATAAAGTCAAAC
TATTAGACGAGGGGTTAGATGGTAAAATACAAAATAATAGATATAGATTTGCATTTC
TATACTTGTTGGTGAAATGGTAC
AAAAAATATCATGTTCTATTATGAACTATATCCTACACCCGAAGAGATTCCTGAC
TTTGCATTCTATCTCAAATAGG
TACTCTGTTAGTATCTAGCTCTGTAAAGCATATTCCATTAATGACGGACCTCTCCAA
AAAGGGATATATATTGTACGATA
ATGTGGTTACTCTTCCGTTGACTACTTTCCAACAGAAAATATCCAAGTATTTTAATTC
TAGACTATTTGGACACGATATA
GAGAGCTTCATCAATAGACATAAGAAATTTGCCAATGTTAGTGATGAATATCTGCAA
TATATATTCATAGAGGATATTTT
ATCTCCGTAAATATATGCTCATATATTTATAGAAGATATCACATATCTAAATGAATA
CCGGAATTATAGATTTATTTGAT
AATCATGTTGATAGTATACCAACTATATTACCTCATCAGTTAGCTACTCTAGATTATC
TAGTTAGAACTATCATAGATGA
GAACAGAAGCGTGTTATTGTTCCATATTATGGGATCAGGTAAAACAATAATCGCTTT
GTTGTTTCGCCTTGGTAGCTTCCA
GATTTAAAAAGGTTTACATTCTAGTGCCGAACATCAACATCTTAAAAATTTTCAATT
ATAATATGGGTGTAGCTATGAAC
TTGTTTAATGACGAATTCATAGCTGAGAATATCTTTATTCATTCCACAACAAGTTTTT
ATTCTCTTAATTATAACGATAA
CGTCATTAATTATAACGGATTATCTCGCTACAATAACTCTATTTTTATCGTTGATGAG
GCACATAATATCTTTGGGAATA
ATACTGGAGAACTTATGACCGTGATAAAAAATAAAAAACAAGATTCCTTTTCTACTAT

TGTCTGGATCTCCCATTAAC
ACACCTAATACTCTGGGTCATATTATAGATTTAATGTCCGAAGAGACGATAGATTTT
GGTGAAATTATTAGTCGTGGTAA
GAAAGTAATTCAGACACTTCTTAACGAACGAGGTGTGAATGTACTTAAGGATTTGCT
TAAAGGAAGAATATCATATTACG
AAATGCCTGATAAAGATCTACCAACGATAAGATATCACGGACGTAAGTTTCTAGAT
ACTAGAGTAGTATATTGTCACATG
TCTAAACTTCAAGAGAGAGATTATATGATTACTAGACGACAGCTATGTTATCATGAA
ATGTTTGATAAAAAATATGTATAA
CGTGTCAATGGCAGTATTGGGACAACCTAATCTGATGAATAATTTAGATACTTTATT
TCAGGAACAGGATAAGGAATTGT
ACCCAAATCTGAAAATAAATAATGGCGTGTTATACGGAGAAGAATTGGTAACGTTA
AACATTAGTTCCAAATTTAAGTAC
TTTATCAATCGGATACAGACACTCAACGGAAAACATTTTATATACTTTTCTAATTCTA
CATATGGTGGATTGGTAATTAA
ATATATCATGCTCAGTAATGGATATTCTGAATATAATGGTTCTCAGGGAACTAATCC
ACATATGATAAACGGCAAACCAA
AAACATTTGCTATCGTTACTAGTAAAATGAAATCGTCTTTAGAGGATCTATTAGATG
TGTATAATTCTCCTGAAAACGAT
GATGGTAGTCAATTGATGTTTTTGTTCATCAAACATTATGTCCGAATCCTATACTC
TGAAAGAGGTAAGGCATATTTG
GTTTATGACTATCCCAGATACTTTTTCTCAATACAACCAAATTCTTGGACGATCTATT
AGAAAATTCTCTTACGCCGATA
TTTCTGAACCAGTTAATGTATATCTTTTAGCCGCCGTATATTCCGATTTCAATGACGA
AGTAACGTCATTAAACGATTAC
ACACAGGATGAATTAATTAATGTTTTACCATTTGACATCAAAAAGCTGTTGTATCTA
AAATTTAAGACGAAAGAAACGAA
TAGAATATACTCTATTCTTCAAGAGATGTCTGAAACGTATTCTCTTCCACCACATCCA
TCAATTGTAAAAGTTTTATTGG
GAGAATTGGTCAGACAATTTTTTTATAATAATTCTCGTATTAAGTATAACGACTCCA
AGTTACTTAAAATGGTTACATCA
GTTATAAAAAATAAAGAAGACGCTAGGAATTACATAGATGATATTGTAAACGGTCA
CTTCTTTGTATCGAATAAAGTATT
TGATAAATCTCTTTTATACAAATACGAAAACGATATTATTACAGTACCGTTTAGACT

TTCCTACGAACCATTTGTTTGGG
 GAGTTAACTTTTCGTAAAGAATATAACGTGGTATCTTCTCCATAAACTGATGAGATA
 TATAAAGAAATAAATGTCGAGCT
 TTGTTACCAATGGATACCTTTCCGTTACATTGGAACCTCATGAGCTGACGTTAGACA
 TAAAACTAATATTAGGAATGCC
 GTATATAAGACGTATCTCCATAGAGAAATTAGTGGTAAAATGGCCAAGAAAATAGA
 AATTCGTGAAGACGTGGAATTACC
 TCTCGGCGAAATAGTTAATAATTCTGTAGTTATAAACGTTCCGTGTGTAATAACCTA
 CGCGTATTATCACGTTGGGGATA
 TAGTCAGAGGAACATTAAACATCGAAGATGAATCAAATGTAACCTATTCAATGTGGA
 GATTTAATCTGTAAACTAAGTAGA
 GATTCGGGTACTGTATCATTTAGCGATTCAAAGTACTGCTTTTTTCGAAATGGTAAT
 GCGTATGACAATGGCAGCGAAGT
 CACTGCCGTTCTAATGGAGGCTCAACAAGGTATCGAATCTAGTTTTGTTTTTCTCGCG
 AATATCGTCGACTCATAAGAAA
 GAGAATAGCGGTAAGTATAAACACGAATACTATGGCAATAATTGCGAATGTTTTATT
 CCCTTCGATATATTTTTGATAAT
 ATGAAAAACATGTCTCTCTCAAATCGGACAACCATCTCATAAAATAGTTCTCGCGCG
 CTGGAGAGGTAGTTGCTGCTCGT
 ATAATCTCCCCAGAATAATATACTTGCGTGTCGTCGTTCAATTTATACGGATTTCTAT
 AGTTCTCTGTTATATAATACGG
 TTTTCCATCATGATTAGACGACGACAATAGTGTTCTAAATTTAGATAGTTGATCAGA
 ATGAATGTTTATTGGCGTTGGAA
 AAATTATCCATACAGCGTCTGCAGAGTGCTTGATAGTTGTTCCCTAGATATGTAAAAT
 AATCCAACGTACTAGGTAGCAAA
 TTGTCTAGATAAAATACTGAATCAAACGGCGCAGACGTATTAGCGGATCTAATGGA
 ATCCAATTGATTGACTATCTTTTG
 AAAATATACATTTTTTATGATCCGATACTTGTAAGAATATAGAAATAATGATAAGTCC
 ATCATCGTGTTTTTTTTGCCTCTT
 CATAAGAACTATATTTTTTCTTATTCCAATGAACAAGATTAATCTCTCCAGAGTATTT
 GTACACATCTATCAAGTGATTG
 GATCCATAATCGTCTTCCTTTCCCAATATATATGTAGTGATGATAACACATATTCAT
 TGGGGAGAAACCCTCCACTTAT
 ATATCCTCCTTTAAATTAATCCTTACTAGTTTTCCAGTGTTCTGGATAGTGGTTGGT

TTCGACTCATTATAATGTATGT
 CTAACGGCTTCAATCGCGCGTTAGAAATTGCTTTTTTTAGTTTCTATATTAATAGGAGA
 TAGTTGTTGCGGCATAGTAAAA
 ATGAAATGATAACTGTTTAAAAATAGCTCTTAGTATGGGAATTACAATGGATGAGG
 AAGTGATATTTGAAACTCCTAGAG
 AATTAATATCTATTAACGAATAAAAGATATTCCAAGATCAAAAGACACGCATGTG
 TTTGCTGCGTGTATAACAAGTGAC
 GGATATCCGTTAATAGGAGCTAGAAGAACTTCATTCGCGTTCCAGGCGATATTATCT
 CAACAAAATTCAGATTCTATCTT
 TAGAGTATCCACTAACTATTACGGTTTATGTACTACAATGAACTAAGAGAAATCTT
 TAGACGGTTGAGAAAAGGTTCTA
 TCAACAATATCGATCCTCACTTCGAAGAGTTAATATTATTGGGTGGTAACTAGATA
 AAAAGGAATCTATTAAGATTGT
 TTAAGAAGAGAATTAAGAGGAAAGTGATGAACGTATAACAGTAAAAGAATTTG
 GAAATGTAATTCTAAACTTACAAC
 ACGGGATAAATTATTTAATAAAGTATATATAAGTTATTGCATGGCGTGTTTTATTAA
 TCAATCGTTGGAGGATTTATCGC
 ATACTAGTATTTACAATGTAGAAATTAGAAAGATTAAATCATTAATGATTGTATTA
 ACGACGATAAATACGAATATCTG
 TCTTATATTTATAATATGCTAGTTAATAGTAAATGAACTTTTACAGATCTAGTATAAT
 TAGTCAGATTATTAAGTATAAT
 AGACGACTAGCTAAGTCTATTATTTGCGAGGATGACTCTCAAATTATTACACTCACG
 GCATTCGTTAACCAATGCCTATG
 GTGTCATAAACGAGTATCCGTGTCCGCTATTTTATTAACACTGATAACAAAATATT
 AGTATGTAACAGACGAGATAGTT
 TTCTCTATTCTGAAATAATTAGAAGTAAACATGTTTAGAAAGAAACGATTATTTT
 TGAATTATTCCAATTATTTGTCC
 AAACAGGAAAGAAGTATACTATCGTCATTTTTTTCTCTATATCCAGCTACTGCTGAT
 AATGATAGAATAGATGCTATTTA
 TCCGGGTGGCATACCCAAAAGGGGTGAGAATGTTCCAGAGTGTTTATCCAGGGAAA
 TTAAAGAAGAAGTTAATATAGACA
 ATTCTTTTGTATTCATAGACACTCGGTTTTTTTATTCATGGCATCATAGAAGATACCAT
 TATTAATAAATTTTTTGAGGTA
 ATCTTCTTTGTGCGGAAGAATATCTCTAACGAGTGATCAAATCATTGATACATTTAAA

AGTAATCATGAAATCAAGGATCT
 AATATTTTTAGATCCGAATTCAGGTAATGGACTCCAATACGAAATTGCAAAATATGC
 TCTAGATACTGCAAAACTCAAAT
 GTTATGGCCATAGAGGATGTTATTACGAATCATTAATAAAATTAAGTGAAGGATGATT
 GATTAGAAAATATAAATTAATTT
 ACCATCGTGTATTTTTATAACGGGATTGTCCGGCATATCATGTAGATAGTTACCGTCT
 ACATCGTATACTCGACCATCTA
 CGCCTTTAAATCCTCTATTTATTGACATTAATCTATTAGAATTGGAATACCAAATATT
 AGTACCCTCAATTAGTTTATTG
 GTAATATTTTTTTTAGACGATAGATCGATGGCTCTTGAAACCAAGGTTTTCCAACCG
 GACTCATTGTGATCGGTGAGAA
 GTCTTTTTCATTAGCATGAATCCATTCTAATGATGTATGTTTAAACACTCTAAACAAT
 TGGACAAATTCTTTTGATTGTC
 TTTGAATGATTTCAAATAGGTCTTCGTCTACAGTAGGCATACCATTAGATAATCTAG
 CCATTATAAAGTGCACGTTTACA
 TATCTACGTTCTGGAGGAGTAAGAACGTGACTATTGAGACGAATGGCTCTTCCTACT
 ATCTGACGAAGAGACGCCTCGTT
 CCAAGTCATATCTAGAATGAAGATATCATTGATTGAGAAGAAGCTAATACCCTCGCC
 TCCACTAGAAGAGAATACGCATG
 TTTTAATGCATTCTCCGTTAGTGTTTGATTCTTGGTTAAACTCAGCCACCGCCTTGAT
 TCTAGTATCTTTTGTTCTAGAT
 GAGAACTCTATATTAGAGATACCAAAGACTTTGAAATATAGTAATAAGATTTCTATT
 CCTGACTGATTAACAAATGGTTC
 AAAGACTAGACATTTACCATGGGATGCTAATATTCCCAAACATACATCTATAAATTT
 GACGCTTTTCTCTTTTAATTCAG
 TAAATAGAGAGATATCAGCCGCACTAGCATCCCCTTCAATAGTTCTCCCTTTTTAA
 AGGTATCTAATGCGGATTTAGAA
 AACTCTCTATTTCTTAATGAATTTTTAAATCATTATATAGTGTTGCTATCTCTTGCG
 CGTATTCGCCCCGGATCACGATT
 TTGTCTTTCAGGAAAGCTATCGAACGTAAACGTAGTAGCCATACGTCTCAGAATTCT
 AAATGATGATATACCTGTTTTTA
 TTTGAGCGAGTTTAGCCTTTTGATAAATTTCTTCTTGCTTTTTTCGACATATTAACGTAT
 CGCATTAACTGTTTTCTTA
 GCGAATGATGCAGACCCTTCTACGTCATCAAAAATAGAAAACCTCGTTATTAAGTATG

TACGAACATAGGCCTCCTAGTTT
GGAGACTAATTCTTTCTCATCAACTAGACGTTTATTCTCAAATAGCGATTGGTGTTGT
AAGGATCCTGGTCGTAGTAAGT
TAACCAACATGGTGAATTCTTGCACACTATTGACGATAGGTGTAGCCGATAAACA
ATCATCTTATGGTTTTTTTAACGCA
ATGGTTTTAGATAAAAAATTATATACTGAACGAGTAGGACGGATCTTACCATCTTCT
TTGATTAATGATTTAGAAATGAA
GTTATGACATTCATCAATAATGACGCATATTCTACTCTTGGAATTAATAGTTTTGATA
TTAGTAAAAAATTTATTTCTAA
AATTTTGATCATCGTAATTAATAAAAAATACAATCCTTCGTTATCTCTGGAGCGTATCT
GAGTATAGTGTTTCATCCAAGGA
TCTTCTATCAAAGCCTTTTTTCACCAATAAGATAATAGCCCAATTCGTATAAATATCCT
TAAGATGTTTGAGAATATATAC
AGTAGTCATTGTTTTACCGACACCCGTTTCATGGAACAATAAAAGAGAATGCATACT
GTCTAATCCTAAGAAAACCTTG
CTACAAAATGTTGATAATCCTTGAGGCGTACTACGTCCGACCCCATCATTTCAACAG
GCATATTAGTAGTTCTGCGCAAT
GCATAATCGATATAGGCCGCGTGTGATTTACTCATTTATGAGTGATAAGTAATAACT
ATGTTTTTAAAAATCACAGCAGTA
GTTTAACTAGTCTTCTCTGATGTTTGTTCGATACTTTTCGAATCAGAAGTCATACT
AGAATAAAGCAGCGAGTGAACG
TAATAGAGAGCTTCGTATACTCTATTTCGAAAACCTCTAAGAACTTATTAATGAATTCC
GTATCCACTGGATCGTTTAAAT
ACTAAATTGAACACTGTTACATCCTTCCAAGAAGAAGACTTAGTGACGGACTTAAC
ATGAGACATAAATAAATCCAAAT
TTTTTTTACAAACATCACTAGCCACCATAATGGCGCTATCTTTCAACCAGCTATCGCT
TACGCATTTTAGCAGTCTAACA
TTTTTAAAGAGACTACAATATATTCTCATAGTATCGATTACACCTCTACCGAATAAA
GTTGGAAGTTTAATAATACAATA
TTTTTCGTTTACAAAATCAAATAATGGTCGAAACACGTCGAAGGTAAACATCTTATA
ATCGCTAATGTATAGATTGTTTT
CAGTGAGATGATTATTAGATTTAATAGCATCTCGTTCACGTTTGAACAGTTTATTGC
GTGCGCTGAGGTCGGCAACTACG
GCGTCCGCTTTAGTACTCCTCCCATAATACTTTACGCTATTAATCTTTAAATTTTCAT

AGACTTTATCTAGATCGCTTTC
TGGTAACATGATATCATGTGTAAAAAGTTTTAACATGTCGGTCGGCATTCTATTTAG
ATCATTA ACTCTAGAAATCTGAA
GAAAGTAATTAGCTCCGTATTCCAGACTAGGTAATGGGCTTTTACCTAGAGACAGAT
TAAGTTCTGGCAATGTTTCATAA
AATGGAAGAAGGACATGCGTTCCCTCCCGGATATTTTTTACAATTCATCCATTTAC
AACTCTATAGTTTGTTTTTCATTA
TTATTAGTTATTATCTCCCATAACTTGGTAATACTTACCCCTTGATCGTAAGATAACC
TTATACAGGTCATTACATACAA
CTACCAATTGTTTTTGTACATAATAGATTGGATGGTTGACATCCATGGTGGAATAAA
CTACTCGAACAGATAGTTTATCT
TTCCCCCTAGATACATTGGCCGTAATAGTTGTTCGGCCTAAAGAATATCTTTGGTGTA
AAGTTAAAAGTTAGGGTTCTTGT
TCCATTATTGCTTTTTTGTTCAGTAGTTTATTATAAATTCTCGAGATGGGTCCGTTCTCT
GAATATAGAACATCATTTCCAA
ATCTAACTTCTAGTCTAGAAATAATATCGGTCTTATTCTTAAAATCTATTCCCTTGAT
GAAGGGATCGTTAATGAACAAA
TCCTTGGCCTTTGATTGGCTGATCTATTATCTCCGTTATAGACGTTACGTTGACTAG
TCCAAAGACTTACAGGAATAGA
TGTATCGATGATGTTGATACTATGTGATATGTGAGCAAAGATTGTTCTCTTAGTGGC
ATCACTATATGTTCCAGTAATGG
CGGAAAACTTTTTAGAAATGTTATATATAAAAGAATTTTTTCGTGTTCCAAACATTA
GCAGATTAGTATGAAGATAAACA
CTCATATTATCAGGAACATTATCAATTTTTACATACACATCAGCATCTTGAATAGAA
ACGATACCATCTTCTGGAACCTC
TACGATCTCGGCAGACTCCGGATAACCAGTCGGTGGGCCATCACTAACAATAACTA
GATCATCCAACAATCTACTCACAT
ATGCATCTATATAATCTTTTTTCATCTTGTGAGTACCCTGGATACGAAATAAATTTATT
ATCCGTATTTCCATAATAAGGT
TTAGTATAAACAGAGAGCGATGTTGCCGCATGAACTTCAGTTACAGTCGCCGTTGGT
TGGTTTATTTGACCTATTACTCT
CCTAGGTTTCTCTATAAACGATGGTTTAATTTGTACATTCTTAACCATATATCCAATA
AAGCTCAATTCAGGAACATAAA
CAAATTCTTTGTTGAACGTTTCAAAGTCGAACGAAGAGTCACGAATAACGATATCGG

ATACTGGATTGAAGGTTACCGTT
ACGGTAATTTTTGAATCGGATAGTTTAAGACTGCTGAATGTATCTTCCACATCAAAC
GGAGTTTTAATATAAACGTATAC
TGTAGATGGTTCTTTAATAGTGTTCATTAGGAGTTAGGCCAATAGAAATATCATTAAAG
TTCCTAGAAATATCCAGAGTGTT
TCAAAGCAATTGTATTATTGATACAATTATTATATAATTCTTCGCCCTCAATTTCCCA
AATAACACCGTTACACGAAGAG
ATAGATACGTGATTAATACATTTATATCCAACATATGGTACGTAACCGAATCTTCCC
ATACCTTTAACTTCTGGAAGTTC
CAAACCTCAGAACCAAATGATTAAGCGCAGTAATACTGATCCCTAATTTCGAAGCT
AGCGATAGCCTGATTGTCTGGAC
CATCGTTTGTGCATAACTCCGGATAGAGAAATATATTGCGGCATATATAAAGTTGGAA
TTTGACTIONCGACTGCGAAGACA
TTAGACCGTTTAAATAGAGTCATCCCCACCGATCAAAGAATTAATGATAGTATTATTC
ATTTTCTATTTAAAATGGAAAAA
GCTTACAATAAACTCCGTAGAGAAATATCTATAATTTGTGAGTTTTCTTAAAGTAA
CAGCTTCCGTAAACGCCGTCTTT
ATCTCTTAGTAAGTTTATTGTATTTATAACCTTTTCTTATCTTCATAGAATACTAAA
GGCAACAAAGAAATTTTTGGTT
CTTCTCTAAGAGCTACGTGAGACTTAACCATAGAAGCCAACGAATCCCTACATATTT
TAGAACAGAAATACCCTACTTCA
CCACCCTTGTATGTCTCAATACTAATAGGTCTAAAAACCAAATCTTGATTACAAAAC
CAACACTTATCAATTACACTATT
TGTCTTAATAGACACATCTGCCATAGATTTATAATACTTTGGTAGTATACAAGCGAG
TGCTTCTTCTTTAGCGGGCTTAA
AGACTGCTTTAGGTGCTGAAATAACCACATCTGGAAGGCTTACTCGCTTAGCCATTT
AATTACGGAATATTTTTTTTATA
CTTCTAATGAGCAAGTAGAAAACCTCTCATCTACAAAAACGTACTCGTGTCCATAAT
CCTCTACCATAGTAACACGTTTT
TTAGATCTCATATGTGCTAAAAAGTTTTCCCATACTAATTGGTTACTATTATTTTTCG
TATAATTTTTAACAGTTTGAGG
TTTTAGATTTTTAGTTACAGAAGTGATATCGAATATTTTATCCAAAAAGAATGAGTA
ATTAATTGTCTTAGAAGGAGTGT
TTTCTTGGCAAAAGAATACCAAGTGCTTAAATATTTCTACTACTTCATTAATCTTTTC

TGTA CTCAGATTCAGTTTCTCA
TCTTTTACTTGATTGATTATTTCAAAGACTAACTTATAATCCTTTTTATTATTCTCTC
GTTAGCCTTAAGAAAAGTAGA
TACAAAATTTGCATCTACATCATCCGTGGATATTTGATTTTTTTCCATGATATCCAAG
AGTTCCGAGATAATTTCTCCAG
AACATTGATGAGACAATAATCTCCGCAATACATTTCTCAAATGAATAAGTTTATTAG
ACACGTGGAAGTTTGACTTTTTT
TGTACCTTTGTACATTTTTTGAAATACCGACTCGCAAAAAATACAATATTCATATCCTT
GTTCAGATACTATAACGTTGTG
TCTACAACCGCTACATAATCGTAGATTCATGTTAACACTCTACGTATCTCGTCGTCCA
ATATTTTATATAAAAACATTTT
ATTTCTAGACGTTGCCAGAAAATCCTGTAATATTTTTAGTTTTTTGGGCTGTGAATAA
AGTATCGCCCTAATATGGTTAC
CGTCCTCCGCCAATATAGTAGTTAAATTATCCGCACATGCAGAAGAACACCGCTTAG
GCGGATTCAGTACAATGTTATAT
TTTTCGTACCAACTCATTTAAATATCATAATCTAAAATAGTTCTGTAATATGTCTAGC
GCTAATATATTGATCATAATCC
TGTGCATAAATTAAGATACAACAATGTCTCGAAATCATCGACATGGCTTCTTCCATA
GTTAGAAGATCGTCGTCAAAGTT
AGCAACGTGATTCATCAACATTTGCTGTTTTGAGGCAGCAAATACTGAACCATCGCC
ATTCAACCATTCATAAAAACCAT
CGTCTGAATCCATTGATAATTTCTTGTACTGGTTTTTGAGAGCTCGCATCAATCTAGC
ATTTCTAGCTCCCGGATTGAAA
ACAGAAAGAGGATCGTACATCCAGGGTCCATTTTCTGTAAATAGAATCGTATAATGT
CCCTTCAAGAAGATATCAGACGA
TCCACAATCAAAGAATTGGTCTCCGAGTTTGTAACAACTGCGGACTTTAACCTATA
CATGATACCGTTTAGCATAATTT
CTGGTGATACGTCAATCGGAGTATCATCTATTAGAGATCTAAAGCCGGTGTAACATT
CTCCACCAAACATATTCTTATTC
TGACGTGTTCTACATAAAACATCATTGCTCCATTAACGATAACAGGGGAATGAACA
GCACTACCCATCACATTAGTTCC
CAATGGATCAATGTGTGTAACCTCCAGAACATCTTCCATATCCTATGTTAGGAGGAGC
GAACACCACTCTTCCACTATTGC
CATCGAATGCCATAGAATAAATATCCTTGGAATTGATAGAAATCGGACTGTGCGGAT

GTTGTGATCATCTTCATAGGATTA
ACAACGATGTATGGTGCCGCCTGAAGTTTCATATCGTAACTGATGCCGTTTATAGGT
CTAGCCACAGAAACCAACGTAGG
TCTAAATCCAACCTATAGACAAAATAGAAGCCAATATCTGTTCCCTCATCTGTCATAAC
TTGAGAGCATCCAGTATGAATAA
TCTTCATTAGATGGGGATCTACCGCATCATCATCGTTACAATAAAAAATTCCCATT
TAATGTTTCATAATTGCTTTTCTA
ATCATGGTATGCATGTTTGCTCTCTGAATCTCTGTGGAAATTAGATCTGATACACCTG
TAATCACTATCGGATTATCCTC
CGTAAGACGATTAACCAACAACATATAATTATAAGACTTTACTTTTCTAAATTCATA
AAGTTGCTGGATTAGGCTATAGG
TGTCTCCATGTACATACGCGTTCTCGAGCGCAGGAAGTTTAATACCGAATAGTGCCA
TCAGAATAGGATGAATATAGTAA
TTAGTTTCTGGTTTTCTATAAATAAAAGACAAATCTTGTGAACTAGACATATCGGTA
AAATGCATGGATTGGAATCGTGT
AGTCGACAGAAGAATATGATGATTAGATGGAGAGTATATTTTATCTAACTCTTTGAG
TTGGTCACCGATTCTAGGACTAG
CTCGAGAATGAATAAGTACTAAAGGATGAGTACATTTACAGAAACACTAGCATTG
TTCAATGTGCTCTTTACATGGGTA
AGGAGTTGAAATAGCTCGTTTCTATTTGTTCTGACAATATTTAGTTTATTCATAATGT
TAAGCATATCCTGAATAGTAAA
GTTAGATGTGTCATACTTGTTAGTAGTTAGATATTTAGCAATTGCATTCCCATCATT
CTCAATCTCGTACTCCAATCAT
GTGTAGATGCTACTTCATCTATAGAAACCATAACAATCCTTTTTGATAGGCTGTTGAG
ATTGATTATTTCTGACGTTTA
GGTTTGGTACGTTGATTTCTAGCCCCTGCGGATATAAAGTCATCGTCTACAATTTGG
GACAATGAATTGCATACACTACA
AGACAAAGATTTATCAGAAGTGTGAATATGATCTTCATCTACCAAAGAAAGAGTTT
GATTAGTATAACTAGATTTTAGTC
CTGCGTTAGATGTTAAAAAACATCGCTATTGACCACGGCTTCCATTATTTATATTC
GTAGTTTTTACTCGAAAGCGTGA
TTTTAATATCCAATCTTATTACTTTTGAATCGTTCAAACCTTTGACTAGTTGTAGA
ATTTGATCTATTGCCCTACGCG
TATACTCCCTTGCATCATATACGTTTCGTCACCAGATCGTTTGTTCGGCCTGAAGTTG

GTGCATATCTTTTTCAACACTC
GACATGAGATCCTTAAGGGCCATATCGTCTAGATTTTGTGAGATGCTGCTCCTGGA
TTTGGATTTTGTGTGCTGTTGT
ACATACTGTACCACCAGTAGGTGTAGGAGTACATACAGTGGCCACAATAGGAGGTT
GAGGAGGTGTAACCGTTGGAGTAG
TACAAGAAATATTTCCATCCGATTGTTGTGTACATGTAGTTGTTGGTAACGTCTGAG
AAGGTTGGGTAGATGGCGGCGTC
GTCGTTTTTTGATCTTTATTAAATTTAGAGATAATATCCTGAACAGCATTGCTCGGCG
TCAACGCTGGAAGGAGTGAAC
CGCCGGCGCATCAGTATCTTCAGACAGCCAATCAAAAAGATTAGACATATCAGATG
ATGTATTAGTTTGTGTCGTGGTT
TTGGTGTAGGAGCAGTACTACTAGGTAGAAGAATAGGAGCCGGTGTAGCTGTTGGA
ACCGGCTGTGGAGTTATATGAATA
GTTGGTTGTAGCGGTTGGATAGGCTGTCTGCTGGCGGCCATCATATTATCTCTAGCT
AGTTGTTCTCGCAACTGTCTTTG
ATAATACGACTCTTGAGACTTTAGTCCTATTTCAATCGCTTCATCCTTTTTTCGTATCC
GGATCCTTTTCTTCAGAATAAT
AGATTGACGACTTTGGTGTAGAGGATTCTGCCAGCCCCTGTGAGAACTTGTTAAAGA
AGTCCATTTAAGGCTTTAAAATT
GAATTGCGATTATAAGATTAAATGGCAGACACAGACGATATTATCGACTATGAATC
CGATGATCTCACTGAATACGAGGA
TGATGAAGAAGAGGAAGAAGATGGAGAGTCACTAGAACTAGTGATATAGATCCC
AAATCTTCTTATAAGATTGTAGAAT
CAGCATCCACTCATATAGAAGATGCGCATTCCAATCTTAAACATATAGGGAATCATA
TATCTGCTCTTAAACGACGCTAT
ACTAGACGTATAAGTCTATTTGAAATAGCGGGTATAATAGCAGAAAGCTATAACTT
GCTTCAACGAGGAAGATTACCTCT
AGTTTCAGAATTTTCTGACGAAACGATGAAGCAAAATATGCTACATGTAATTATACA
AGAGATAGAGGAGGGTTCTTGTC
CTATAGTCATCGAAAAGAACGGAGAATTGTTGTCGGTAAACGATTTTGACAAAGAT
GGTCTAAAATTCCATCTAGACTAT
ATTATCAAAATTTGGAACTTCAAAAACGATATTAGAATTTATACGAATATCGTTCT
CTAAATGTCACAATCAAGTCTCG
CATGTTTCAGCAATTTATTGTCGTACTTTATATCGTGTTTCATTAACGATATCTTGCAA

ATAGTAATGATTCTATCTTCCT
TCGATAGATATTCTTCAGAGATTATTGTCTTATATTCTTTCTTGTTATCAGATATGAA
TTTGATAAGACTTTGAACATTA
TTGATACCCGTCTGTTTAATTTTTCTACAGATATTTTAGTTTTGGCAGATTCTATCGT
ATCTGTCAATAGACATCCAAC
ATCGACATTTCGACGTCAATTGTCTATAAATCAACGTATAAATTTTAGAAATAACATT
AGCGAATTGTTGTGCATTGATGT
CGTTATTCTGAAACAGTATGATTTTAGGTAGCATTTTCTTAACAAAGAGAACGTATT
TATTGTTACTCAGTTGAACAGAT
GATATATCCAGATTACTAACGCATCTGATTCCGTATACCAAACCTTTCAGAAGAAATG
GTATACAATTGTTTGTATTCATT
CAATGTCTCTTTTTTCAGAAATTAGTTTAGAGTCGAATACTGCAATAATTTTCAAGAG
ATAGTTTTTCATCAGATAAGATTT
TATTTAGTGTAGATATGATAAAACTATTGTTTTGTTGGAGAACTTGATACGCCGCGT
TCTCTGTAGTCGACGCTCTCAA
TGGGAAACAATCTCCATTATTTTTTTGGAATCGGATACAATATCTTCGGTATCTTGAC
GCAGTCTAGTATACATAGAGTT
AAGAGAGATTAGAGTTTGTACATTAAGCAACATGTCTCTAAATGTGGCTACAAACTT
TTCCTTTTCCACATCATCTAGTT
TATTATATACCGATTTTACAACGGCACCAGATTTAAGGAACCAGAATGAAAACTCT
GATAACTACAATATTTTCATCATA
GTTACGATTTTATCATCTTCTATAGTTGGTGTGATAGCGCATACCTTTTTCTCCAAGA
CTGGAACCAACGTCATAAAAAT
GTTTAAATCAAAATCCATATCAACATCTGATGCGCTAAGACCAGTCTCGCGTTCAAG
ATTATCTTTACTAATGGTGACGA
ACTCATCGTATAAAACTCTAAGTTTGTCCATTATTTATTTACAGATTTAGTTGTTTAA
TTTATTTGTGCTCTTCCAGAGT
TGGGATAGTATTTTTCTAACGTCGGTATTATATTATTAGGATCTACGTTTCATATGTAT
CATAATATTAATCATCCACGTT
TTGATAAATCTATCTTTAGCTTCTGAAATAACGTATTTAAACAAAGGAGAAAAATAT
TTAGCTACGGCATCAGACGCAAT
AACATTTTTTGTAATGTAACATATTTAGACGACAGATCTTCGTTAAAAAGTTTTCC
ATCTATGTAGAATCCATCAGTTG
TTAACACCATTCCCGCGTCAGATTGAATAGGAGTTTGAATAGTTTGTGTTTGGAAATA

GATCCTTCAATAACTTATAGTTG
GGTGGGAAAAAATCGATTTTATCACTAGACTCTTTCTTTTTTACTATCATTACCTCAT
GAACTATTTCTTGAATGAGTAT
ATGTATTTTCTTTCCTATATCGGACGCGTTCATTGGAAAATATACCATGTCGTTAACT
ATAAGAATATTTTTATCCTCGT
TTACAAACTGAATAATATCAGATGTAGTTCGTAAACGAACTATATCATCACCAGCAC
AACATCTAACTATATGATATCCA
CTAGTTTCCTTTAGTCGTTTATTATCTTGTTCCATATTAGCAGTCATTCCATCATTTAA
GAAGGCGTCAAAGATAATAGG
GAGAAATGACATTTTGGATTCTGTTACAACTTTACCAAATTAAGGATATACGGACT
TACTATCTTTTTCTCAACGTCAA
TTTGATGAACACACGATGAAAATGTACTTCGATGAGATTGATCATGTAGAAAACAA
CAAGGGATACAATATTTCCGCATA
TCATGAAATATATTAAGAAATCCCACCTTATTATATTTCCCCAAAGGATCCATGCAC
GTAAACATTATGCCGTTATCATT
AATAAAGACTTCTTTCTCATCGGATCTGTAAAAGTTGTTACTGATTTTTTTTCATTCCA
GGATCTAGATAATTAATAATGA
TGGGTTTTCTATTCTTATTCTTTGTATTTTGGCATATCCTAGACCAGTAAACAGTTTC
CACTTTGGTAAAATCAGCAGAC
TTTTGAACGCTATTAACATGGCATTAAATGGCAATAACTAAAAATGTAAAATATTTT
TCTATGTTAGGAATATGGTTTTT
CACTTTAATAGATATATGGTTTTTGGCCAAAATGATAGATATTTTTTTTATCCGAGGAT
AGTAAAATATTATTAGTCGCCG
TCTCTATAAAAATGAAGCTAGTCTCGATATCCAATTTTATTCTAGAATTGATAGGAG
TCGCCAAATGTACCTTATACGTT
ATATCTCCCTTGATGCGTTCCATTTGTGTATCTATATCGGACACAAGATCTGTAAATA
GTTTTACGTTATTAATCATCAC
GGTATCGCCGTCGCTAGATAATGCTAATGTACCATCCAAGTCCCAAATGGAGAGATT
TAACTGTTTCATCGTTTAGAATAA
AATGATTACCGGTCATATTAATAAAGTGTTTCATCGTATCTAGATAACAACGACTTAT
AATTAATGTCCAAGTCTTGAAC
CGCTGAATGATCTTTTTTAACCCAGTTAGTTTTAGATTGGTACGAAATATATTGTTAA
ACTTTGATTCTACAGTAATGTC
CAAATCTAGTTGTGGAAATACTTCCATCAACATTGTTTCAAACCTTGATAATATTATTA

TCTACATCTTCGTACGATCCAA
 ATTCGGAATAGATGTATCGCACGCTCTGACCACCCAGATAACCAAAAAGTCACAC
 GCTCCAGGATATACATTGTATAAA
 AAGCTATCGTTTTTTAGTAGTGTTTTTTTCTGAGTATATACGAAGGGATTAAAAATA
 GTATTATCAACGTAACCTATATTC
 CAAATTATTCTTATGAGAATAGATAATAATATCGTCCTTAATATCTAACAAATTTCTT
 AAATATCCCTTTAATTGAGTCA
 TTCGAAGCGTCAATAGAATATGTCTCTTAACCTATTTCCGGCTGTTGTATATTTAAATG
 ACTTCGTAAAAAATAATATATG
 GGCGACTTCTCATCTATGTAATCATATGGAGTGAGATATAGGGCTCGTTCTACCTCC
 TGCCCCCTTACCCACCTGTAATAC
 CAATTGCGGACTTACTATATATCGCATATTTATATCGTGGGGTAAAGTGAAAATCTA
 CTACCGATGATGTAAGTCTTACA
 ATGTTCTGAACCAGTACCAGATCTTAATTTGGAGGCCTCCGTAGAACTAGGGGAGGT
 AAATATAGATCAAACAACACCTAT
 GATAAAGGAGAATAGCGGTTTTATATCCCGCAGTAGACGTCTATTCGCCCATAGATC
 TAAGGATGATGAGAGAAAAGTAG
 CACTACGATTCTTTTTACAAAGACTTTATTTTTTAGATCATAGAGAGATTCATTATTT
 GTTCAGATGCGTTGACGCTGTA
 AAAGACGTCCTATTACCAAAAAAATAACATTATCGTGGCGCCTTATATAGCACTT
 TTAACCTATCGCATCAAAAGGATG
 CAAACTTACAGAAACAATGATTGAAGCATTCTTTCCAGAACTATATAATGAACATAG
 TAAGAAATTTAAATTCAACTCTC
 AAGTATCCATCATCCAAGAAAAACTCGGATACCAGTTTGGAACTATCACGTTTATG
 ATTTTGAACCGTATTACTCTACA
 GTAGCTCTGGCTATTCGAGATGAACATTCATCTGGCATTTTTAATATCCGTCAAGAG
 AGTTATCTGGTAAGTTCATTATC
 TGAAATAACATATAGATTTTATCTAATTAATCTAAAATCTGATCTTGTTCAATGGAG
 TGCTAGTACGGGCGCTGTAATTA
 ATCAAATGGTAAATACTGTATTGATTACAGTGTATGAAAAGTTACAACTGGTCATAG
 AAAATGATTACAAATTTACATGT
 TCATTGGCTGTGGAATCAGAACTTCCAATAAAATTACTTAAAGATAGAAATGAATTA
 TTTACAAAATTCATTAACGAGTT
 AAAAAAGACCAGTTCATTCAAGATAAGCAAACGCGATAAGGATACGCTATTAAAAT

ATTTTACTTAGGACTGGAGTTAGA
ATTTATAGACGACTCATTTTCGTTTATCATTATTACTACCATCATTATTAGTATTCTTCT
TGTCATCTTGTTTCAGAAATAT
ACAGCAATGCTATACCTAATACTAAATACATTATCATGCTCGCAATGGCTCTAACAA
CAACGAACCAAAAATGAATTTGGT
CGTAGCTTTTGTTCACAAAAATACATAAAGAAATGTCTACATAAATCTATGGCGCCA
TTGGCTACTTGAAATAGCGCCAG
TCCTCCTACAGATTTTAATATAGCTGTATAACATGACATTTATTCATCATCAAAAGA
GACAGAGTCACCATCTGTCATAT
TTAGATTTTTTTTCATGTGTTCAAAGTATCCTCTACTCATTTTCATTATAATAGTTTATC
ATACTTAGAATTTTAGGACGG
ATCAATGAGTAAGACTTGACTAGATCGTCAGTAGTAATTTGTGCATCGTCTATTCTG
CATCCGCTTCGTCGAATAATGTA
TAGCATCGCTTTGAGATTCTCCATAGCTATCAAGTCTTTATACAATGACATGGAAAT
ATCTGTGAATACTTTATACTTCT
CCAACATCGATGCCTTAACATCATCGCCTACTTTAGCATTGAAAATACGTTCTATTGT
GTAGATGGATGTAGCAAGATTT
TTAAACAACAATGCCATTTTACACGATGATTGCCTCAAGTCTCCAATCGTTTGTTTAG
AACGATTAGCTACAGAGTTCAA
CGCTTGGCTGACTAGCATATTATTATCTTTAGAAATTGTATTCTTCAATGAGGCGTTT
ATCATATCTGTGATTTTCGTTAG
TCATATTACAGTCTGACTGGGTTGTAATGTTATCCAACATATCACCTATGGATACGG
TACACGTACCAGCATTTGTAATA
ATCCTATCTAAGATGTTGTATGGCATTGCGCAGAAAATATCTTCTCCTGTAATATCTC
CACTCTCGATAAATCTACTCAG
ATTATTCTTAAATGCCTTATTCTCTGGAGAAAAGATATCAGTGTCCATCATTTTCATTA
ATAGTATACGCAGAAAAGATAC
CACGAGTATCAATTCTATCCAAGATACTTATCGGTTCCGAGTCACAGATAATGGTTT
CCTCTCCTTCGGGAGATCCTGCA
TAGAAATATCTAGGACAATAGTTTCTATACTGTCTGTA ACTCTGATAATCTCTAAAG
TCACTAACTGATACCATGAAATT
GAGAAGATCAAACGCTGAAGTAATTAATTTTTCTGCCTCGTTTTTACTACA ACTAGT
TTTCATCAATGTAGTGACGATGT
ATTGTTTAGTTACTCTTGGTCTAATACTGATGATAGAGATATTATTACTTCCCATAAT

GGATCTTCTAGTAGTCACCTTA
AAGCCCATTTGATGCAAATAGCAGATAGATAAAGTCTTGGTATGACTCCTTTCTAATA
TAGTACGGACTACCTTTGTCACC
CAACTTTATACCCACATAAGCCATAACAACCTCTTTAATAGCCGTTTCATGAGGTTT
ATCAGCCATGAGCCTGAGTAGTT
GGAAGAATCTCATGAATCCCGTCTCAGAAAGTCCTATATGCATGATAGATTTATCTT
TCCTGGGAAACTCTCGTATAGTC
ATAGATGAAATACTCTTCAAAGTTTCTGAAATAAGATTAGTAACAGTCTTACCTCCG
ACTACTCTAGGTAACAAACAAAC
TCTAATAGGTGTTTTCTCTGCGGAGATAATATCAGAAAGGATAGAGCAATAAGTAGT
ATTATTGTGATTATAAAGACCGA
ATACATAACAGGTAGAATTTATAAACATCATGTCCTGAAGGTTTTTAGACTTGTATT
CCTCGTAATCCATACCGTCCCAA
AACATGGATTTGGTAACTTTGATAGCCGTAGATCTTTGTTCTTCGCCAACAGGTTA
AAGAAATTAATAAAGAATTTGTT
GTTTCTATTTATGTCCACAAATTGCACGTTTGGAAGCGCCACGGTTACATTCCTGC
AGCATTTTGAGGATCGCGAGTAT
GAAGTACGATGTTATTGTTTACTGGTATATCTGGAAAGAAATCTACCAGTCTAGGAA
TAAGAGATTGATATCGCATAGAA
ATACAAAAGTTCATAATCTCATCATCGAAGAGCATTTTGTACCATTGTAATAAATA
TCCACTCTGTCATATGTATAAAT
GAAGTACTGTTCAAACATGATGAGATGTTTATATGTTGGCATAGTAGTGAGATCGAC
GTTTGGTAATGGCAATGTATTAA
GATTA ACTCCATAATGTCTAGCAGCATCTGCGATGTTATAAGTGTTGTCAAAGCGGG
GTCGATCTTGTGCTGTTATATAT
TGTCTAACACCTATAAGATTATCAAAATCTTGTCTGCTTAATACACCGTTAACAATTT
TTGCCTTGAATTCTTTTATTGG
TGCATTAATAACATCCTTATAGAGGATGTAAACAAATAAGTATTATCAAAGTTAAG
ATCTGGGTATTTCTTTTCTGCTA
GAACATCCATTGAGTCGGAGCCATCTGGTTTAATATAACCACCGATAAATCTAGCTC
TGTATTCTGTATCCGTCAATCTA
ATATTAAGAAGGTGTTGAGTGAAAGGTGGAAGATCGTAAAAGCTGTGAGTATTAAT
GATAGGATTAGTTTCCGAACATAAT
GTTAATTGGGGTATTAATAATATCTATATTTCCAGCGTTAAGTGTAACATTAAACAG

TTTTAATTCACGTGACGTGGTAT
CAATTAAATAATTAATGCCCAATTTGGATATAGCAGCCTGAAGCTCATCTTGTTTAG
TTACGGATCCTAATGAGTTATTA
AGCAATATATCGAACGGATGAACGAAGGTTGTTTTGAGTTTGTTCGCATACTTTGTAA
TCTAGACATAGATGCGGAAGAAC
GGTAGAACTATACGAAATAAATATTCAGAGTCCTCTAATTGATCAAGAGTAACTAT
TGACTIONAATAGGCATCATTATT
TAGTATTAAATGACGACCGTACCAGTGACGGATATACAAAACGATTTAATTACAGA
GTTTTTCAGAAGATAATTATCCATC
TAACAAAAATTATGAAATAACTCTTCGTCAAATGTCTATTCTAACTCACGTTAACAA
CGTGGTAGATAGAGAACATAATG
CCGCCGTAGTGTCATCTCCAGAGGAAATATCCTCACAACTTAATGAAGATCTATTTC
CAGATGATGATTCTCCGGCCACT
ATTATCGAAAGAGTACAACCTCATACTACTATTATTGACGATACTCCACCTCCTACG
TTTCGTAGAGAGTTATTGATATC
GGAACAACGTCAACAACGAGAAAAAAGATTTAATATTACAGTATCGAAAAATGCTG
AAGCAATAATGGAATCTAGATCTA
TGATATCTTCTATGCCAACACAAACACCATCCTTGGGAGTAGTTTATGATAAAGATA
AAAGAATTCAGATGTTGGAGGAT
GAAGTGGTTAATCTTAGAAATCAACGATCTAATACAAAATCATCTGATAATTTAGAT
AATTTTACCAGAATACTATTTGG
TAAGACTCCGTATAAATCAACAGAAGTTAATAAGCGTATAGCCATCGTTAATTATGC
AAATTTGAACGGGTCTCCCTTAT
CAGTCGAGGACTTGGATGTTTGTTCAGAGGATGAAATAGATAGAATCTATAAAACG
ATTAAACAATATCACGAAAGTAGA
AAACGAAAAATTATCGTCACTAACGTGATTATTATTGTCATAAACATTATCGAGCAA
GCATTGCTAAAACCTCGGATTTGA
AGAAATCAAAGGACTGAGTACCGATATCACTTCAGAAATTATCGATGTGGAGATCG
GAGATGACTGCGATGCTGTAGCAT
CTAAACTAGGAATCGGTAACAGTCCGGTTCTTAATATTGTATTGTTTATACTCAAGA
TATTCGTAAACGAATTAAAATT
ATTTAATTTAATACATTCCCATATCCAGACAACAATCGTCTGGATTAATCTGTTCCCTG
TCGTCTCATACCGGACGACATA
TTAATCTTTTTATTAGTAGGCATCTTTTTAGATGGTTTCTTTTTCCAGCATTAACTGA

GTCGATACCTAGAAGATCGTG
 ATTGATCTCTCCGACCATTCCACGAACTTCTAATTGGCCGTCTCTGACGGTACCATA
 AACTATTTTACCAGCATTAGTAA
 CAGCTTGGACAATCTGACCATCCATCGCATTGTACGATGTAGTAGTAACTGTTGTTC
 TACGTCTAGGAGCACCAGAAGTA
 TTTTGGAGCCCTTGGAGGTTGATGTAGAAGAAGACGAGGATTTTGATTTTGGTTTA
 CATGTAATACATTTTGAACCTCTT
 TGATTTTGTATCACATGCGCCGGCAGTCACATCTGTTTGAGAATTAAGATTATTGTTG
 CCTCCTTTGACGGCTGCATCTC
 CACCGATTTGCGCTAGTAGATTTTAAAGCTGTGGTGTAATCTTATTAAGTGTTCGAT
 ATAATCATCGTAACTGCTTCTA
 ACGGCTAAATTTTTTTTATCCGCCATTTAGAAGCTAAAAATATTTTTATTTATACAGA
 AGATTTAACTAGATTATACAAT
 GAACTAATATGATCCTTTTCCAGATTATTTACAACTTGGTATTTTTTGGTTCTGGAG
 GAGGCGAATTTAAATTCGGACT
 TGGATTCGGATTTTGTGAGTTCTTGATCTTATTATACATCGAGTATAGGATGGCGAC
 GGTAAGTCTACGCAAATACCGA
 TCAACAAAAGAATACCAATCATTTATTGACAATAACTTCACTATTGATCAAGTATGC
 AATATATCATCTTTTCACTAAAT
 AAGTAGTAATAATGATTCAACAATGTCGAGATATATGGACGATAATAATTTAGTTCA
 TGGAAATATCGCTATGATTGGTA
 TGAATGACTCCGCTAACTCTGTGGGGTGCGCAGTGCTTTCCCCACATAGAATAAATT
 AGCATTCCGACTGTGATAATAAT
 ACCAAGTATAAACGCCATAATACTCAATACTTTCCATGTACGAGTGGGACTGGTAGA
 CTTACTAAAGTCAATAAAGGCGA
 AGATACACGAAAGAATCAAAAGAATGATTCCAGCGATTAGCACGCCGGAAAAATA
 ATTTCCAATCATAAGCATCATGTCC
 ATTTAACTAATAAAAAATTTTAAATCGCCGAATGAACAAAGTGGAATATAAACCATA
 TAAAAACAATAGTTTGTACTGCAA
 AAATAATATCTATTTTTGTTTTCGAAGATATGGTAAAATTAAATAGTAGTACACAGC
 ATGTTATAACTAACAGCAGCAAC
 GGCTCGTAATTACTTATCATTTACTAGACGAAAAGGTGGTGGGATATTTTCTTGCTC
 AAATAATACGAATATATCACCCA
 TCCATTTTATGCGATGTTTATATACTCTAATCTTTAATAGATCTATAGACGACGGGT

TACCAACAATATAGATTTTATC
GATTCATCTAATTTAAACCCCTTCCTTAAACGTGAATGATCTATTATCTGGCATAACG
ATGACTCTACCTGATGAATCGGA
CAATGTACTGGGCCATGTAGAATAAATTATCAACGAATTATCGTCTACGAACATTTA
TATCATTTGTTTTAATTTTAGGA
CGCGAATAAATAGATATAAAATAGAAAATAACAGATATTACAACCAATGTTATGGC
CGCGCCCAACCAGGTAGGCAGTTT
TATTTTATCTTTTACTACAGGTTCTCCTGGATGATGTACGTCACCAACGGCGGACGTA
GTTCTAGTACAATTAGACGTAA
GTTCTGCTTGGGAATTTTTTAACGCTAAAGAGTTAACGTTAATCGTGCACCCAACGT
ATTTACATCTAGTTCTTTGAACA
TCTTGATTATAATATAACCATTTTCTATCTCTAGATTTCGTTCGGTGCCTCATGTAACC
AACATACCCTAGGTCCTAAATA
TTTATCTCCGGAATTAGATTTTGGATAATTCGCGCACCAACAATTTCTATTTCCTTTA
TGATCGTTACAAAAGACGTATA
ATGCCGTATCCCCAAAAGTAAAATAATCAGGACGAATAATTCTAATAAACTCAGAA
CAATATCTCGCATCCATATGTTTG
GAGCAAATATCGGAATAAGTAGACATAGCCGGTTTCCGTTTTGCACGTAACCATTCT
AAACAATTGGGGTTTCCAGGATC
GTTTCTACAAAATCCAGTCATGAAATCGTCACAATGTTCTGTCTTGTAATTATTATTA
AATATTTTTGGACAGTGTTTGG
TATTTGTCTTAGAACAACATTTTGCTACGCTATCACTATCGCCCAGGAGATAATCCTT
TTTTATAAAATGACATCGTTGC
CCGGATGCTATATAATCAGTAGCGTGTTTTAAATCCTTAATATATTCAGGAGTTACC
TCGTTCTGATAATAGATTAATGA
TCCAGGACGAAATTTGAAAGAACTACATGGTTCTCCATGAATTAATACATATTGTTT
AGCAAATTCAGGAACTATAAAAC
TACTACAATGATCTATCGACATACCATCTATCAAACAAAATTTGGGTTTAATTTCTCC
CGGAGATGTTTCATAATAGTAC
GTATAACTTTCTTCTGCAAACCTAACAGCTCTATTATATTCAGGATAATTAAACCTA
ATTCCATATATTTGTCTCGTAT
ATCTGCTATTCCCTGGTGCTATTTTGATTCTATTAAGAGTAACAGCTGCCCCCATTCTT
AATAATCGTCAGTATTTAAACT
GTTAAATGTTGGTATATCAACATCTACCTTATTTCCCGCAGTATAAGGTTTGTTGCAG

GTATACTGTTTCAGGAATGGTTA
CATTTATACTTCTTCTATAGTCCTGTCTTTTCGATGTTTCATCACATATGCAAAGAACAG
AATAAACAAAATAATGTAAGAA
ATAATATTAAATATCTGTGAATTTCGTAAATACATTGATTGCCATAATAATTACAGCA
GCTACAATACACACAATAGACAT
TCCCACAGTGTTGCCATTACCTCCACGATACATTTGAGTTACTAAGCAATAGGTAAT
AACTAAGCTAGTAAGAGGCAATA
GAAAAGATGAGATAAATATCATCAATATAGAGATTAGAGGAGGGCTATATAGAGCC
AAGACGAACAAAATCAAACCGAGT
AACGTTCTAACATCATTATTTTTGAAGATTCCCAAATAATCATTTCCTCCATAAT
CGTTTTGCATCATACCTCCATC
TTTAGGCATAAACGATTGCTGCTGTTCCCTCTGTAAATAAATCTTTATCAAGCACTCCA
GCACCCGCAGAGAAGTCGTCAA
GCATATTGTAATATCTTAAATAACTCATTATATATTTAAAAAATGTCACTATTAAAG
ATGGAGTATAATCTTTATGCCGA
ACTAAAAAAAATGACTTGTGGTCAACCCCTAAGTCTTTTTTAACGAAGACGGGGATT
CGTAGAAGTTGAACCGGGATCAT
CCTTTAAGTTTCTGATACCTAAGGGATTTTACGCCTCTCCTTCCGTAAAGACGAGTCT
AGTATTCGAGACATTAACAACG
ACCGATAATAAAATCACTAGTATCAATCCAACAAATGCGCCAAAGTTATATCCTCTT
CAACGCAAAGTCGTATCTGAAGT
AGTTTCTAATATGAGGAAAATGATCGAATCAAAACGTCCTCTATACATTACTCTTCA
CTTGGCGTGTGGATTTGGTAAGA
CTATTACCACGTGTTATCTTATGGCTACACACGGTAGAAAAACCGTCATTTGCGTAC
CCAATAAAATGTTAATACATCAA
TGGAAGACACAGGTAGAGGCAGTCGGATTGGAACATAAGATATCCATAGATGGAGT
AAGTAGTCTATTAAAGGAACTAAA
GACTCAAAGTCCGGATGTATTAATAGTAGTCAGTAGACATCTGACAAACGATGCCTT
TTGTAAATATATCAATAAGCATT
ATGATTTGTTTCATCTTGGATGAATCACATACGTATAATCTGATGAACAATACAGCAG
TTACAAGATTTTTTAGCGTATTAT
CCTCCGATGATGTGTTATTTTTTAACTGCTACACCTAGACCAGCTAACCGAATTTATT
GTAACAGTATTATTAATATTGC
CAAGTTATCCGATCTAAAAAAAACCTATCTATGCGGTAGATAGTTTTTTTTGAGCCATA

TTCCACAGATAATATTAGACATA
TGATAAACGATTAGATGGACCATCTAATAAATATCATATATACTGAGAAGTTAT
TATCTGTAGACGAGCCTAGAAAT
CAACTTATTCTTGATACCCTGGTAGAAGAATTCAAGTCAGGAACTATTAATCGAATT
TTAGTTATTACTAAACTACGTGA
ACATATGGTATTCTTCTACAAACGATTATTAGATCTTTTCGGACCAGAGGTTGTATTT
ATAGGAGACGCCCAAATAGAC
GTACTCCAGATATGGTCAAATCAATCAAGGAACTAAATAGATTTATATTCGTATCCA
CCTTATTTTATTCCGGTACTGGT
TTAGATATTCCTAGTTTGGATTTCGTTGTTTCATTTGCTCGGCAGTAATCAACAATATGC
AAATAGAGCAATTACTAGGGAG
GGTATGTCGAGAAACAGAACTATTAGATAGGACGGTATATGTATTTCTAGCACATC
CATCAAAGAAATAAAGTACATGA
TAGGAAATTTTCATGCAACGAATTATTAGTCTGTCTGTAGATAAACTAGGATTTAAAC
AAAAAAGTTATCGGAAACATCAA
GAATCCGATCCCCTTCTGTATGTACAACATCCTCCAGAGAAGAACGTGTATTAAAT
AGAATATTTAACTCGCAAAATCG
TTAAGAAGTTTAAGCGACGATCCGCATGCTGCGCAGGCCAGTGTATTACCCCTCATA
GTATTAATATAATCCAATGATAC
TTTTGTGATGTCGGAAATCTTAACCAATTTAGACTGACAGGCAGAACACGTCATGCA
ATCATCATCGTCATCGATAACTG
TAGTCTTGGGCTTCTTTTTGCGGCTCTTCATTCCGGAACGCACATTGGTGCTATCCAT
TTAGGTAGTAAAAAATAAGTCA
GAATATGCCCTATAGCACGATCGTGCAAAACCTGGTATATCGTCTCTATCTTTATCA
CAATATAGTGTATCGACATCTTT
ATTATTATTGACTTCGTTTATCTTGGAACATGGAATGGGAACATTTTTGTTATCAACG
GCCACCTTTGCCTTAATTCCAG
ATGTTGTAAAATTATAACTAAACAGTCTATCATCGACACAAATGAAATTCTTGTTTA
GACGTTTGTAGTTTACGTATGCG
GCTCGTTTCGCGTCTCATTTTTTTCAGATATTGCAGGTACTATAATATTAATAAATAAGA
ATGAAATAACATAGGATTAAAAA
TAAAGTTATCATGACTTCTAGCGCTGATTTAACTAACTTAAAAGAATTACTTAGTCT
GTACAAAAGTTTGAGATTTTCAG
ATTCTGCGGCTATAGAAAAGTATAATTCTTTGGTAGAATGGGGAACATCTACTTACT

GGAAAATAGGCGTGCAAAAGGTA
GCTAATGTCGAGACGTCAATATCTGATTATTATGATGAGGTAAAAATAAACCGTTT
AATATTGATCCGGGCTATTACAT
TTTCTTACCGGTATATTTTGGGAGCGTCTTTATTTATTCGAAGGGTAAAAATATGGTA
GAACTTGGATCTGGAACTCTT
TTCAAATACCAGATGATATGCGAAGTGCGTGTAACAAAGTATTAGACAGCGATAAC
GGAATAGACTTTCTGAGATTTGTT
TTGTTAAACAATAGATGGATAATGGAAGATGCTATATCAAATATCAGTCTCCAGTT
AATATATTTAAACTAGCTAGTGA
GTACGGATTAAACATACCCAAATATTTAGAAATTGAAATAGAGGAAGACACATTAT
TTGACGACGAGTTATACTCTATTA
TAGAACGCTCTTTTGATGATAAATTTCCAAAAATATCCATATCGTATATTAAGTTGG
GAGAACTTAGACGGCAAGTTGTA
GACTTTTTCAAATTCTCGTTCATGTATATTGAGTCCATCAAGGTAGATCGTATAGGA
GATAATATTTTTATTCTAGCGT
TATAACAAAATCAGGAAAAAAGATATTAGTAAAAGATGTAGACCATTTAATACGAT
CCAAGGTTAGAGAACATACATTTG
TAAAAGTAAAAAAGAAAAACACATTTTCCATTTTATACGACTATGATGGAAACGGA
ACAGAACTAGAGGAGAAGTAATA
AAACGAATTATAGACACTATAGGACGAGACTATTATGTTAACGGAAAGTATTTCTCT
AAGGTTGGTAGTGCAGGCTTAAA
GCAATTGACTAATAAATTAGATATTAATGAGTGCGCAACTGTCGATGAGTTAGTTGA
TGAGATTAATAAATCCGGAAC TG
TAAAACGAAAAATAAAAAACCAATCAGCATTTGATTTAAGCAGAGAATGTTTGGGA
TATCCAGAAGCGGATTTTATAACG
TTAGTTAATAACATGCGGTTCAAATAGAAAATTGTAAGGTTGTAAATTTCAATATT
GAAAATACTAATTGTTTAAATAA
CCCGAGTATTGAACTATATATAGAACTTTAACCAGTTCGTCTCAATCTTTAATGT
CGTCACCGATGTCAAAAAAAGAT
TATTCGAGTGAAATAATATGCGCCTTTGATATAGGTGCAAAAAATCCTGCCAGAACT
GTTTTAGAAGTCAAGGATAACTC
CGTTAGGGTATTGGATATATCAAATTAGACTGGAGTTCTGATTGGGAAAGGCGCAT
AGCTAAAGATTTGTCACAATATG
AATACACTACAGTTCTTCTAGAACGTCAGCCTAGAAGGTCGCCGTATGTAAATTTA

TCTATTTTATTAAAGGCTTTTAA
TATCATACATCGGCTGCCAAAGTTATTTGCGTCTCGCCTGTCATGTCTGGTAATTCAT
ATAGAGATCGAAAAAAGAGATC
GGTCGAAGCATTCTTGATTGGATGGACACATTTCGGATTGCGAGACTCCGTTCCGGA
TAGACGCAAATTAGACGATGTAG
CGGATAGTTTCAATTTGGCTATGAGATACGTATTAGATAAATGGAATACTAATTATA
CACCTTATAATAGGTGTAAATCT
AGGAATTACATAAAAAAATGTAATAACGTTAGTAACGCCATTATGGATAATCTATT
TACCTTTCTACATGAAATAGAAG
ATAGATATGCCAGAACTATTTTTAACTTTCATCTAATAAGTTGCGATGAAATAGGAG
ATATATATGGTCTTATGAAAGAA
CGAATTTCCCTCAGAGGATATGTTTGATAATATAGTGTATAATAAAGATATACATCAT
GCCATTAAGAACTAGTGTATTG
CGACATCCAACCTTACTAAACACATTATTAATCAGAATACGTATCCGGTATTTAACGA
TTCTTCACAAGTGAAATGTTGTC
ATTATTTTCGATATAAACTCAGATAATAGCAATATTAGCTCTCGTACAGTAGAGATAT
TTGAGAGGGGAAAAGTCATCTCTT
GTATCATATATTAAACTACCAATAAGAAGAGAAAGGTCAATTACGGCGAAATAAA
GAAACTGTTCATGGAGGCACTAA
TGCAAATTACTTTTCCGGTAAAAAGTCTGATGAGTATCTGAGTACTACAGTTAGATC
CAACATTAATCAACCTTGGATCA
AAACCATTTCTAAGAGAATGAGAGTAGATATCATTAACTACTCTATAGTAACGCGTG
GAAAAAGCTCTATATTACAACT
ATAGAAATTATTTTTACTAATAGAACATGTGTGAAAATATTCAAGGATTCTACTATG
CACATTATTCTATCCAAGGACAA
GGATGAAAAGGGGTGTATACACATGATTGACAAATTATTCTATGTCTATTATAATTT
ATTTCTGTTGTTCTGAAGATATCA
TCCAAAACGAGTACTTTAAAGAAGTAGCTAATGTTGTAAACCACGTACTTACGGCTA
CGGCATTAGATGAGAAATTATTC
CTAATTAAGAAAATGGCTGAACACGATGTTTATGGAGTTAGCAATTTCAAATAGG
GATGTTTAACTGACATTTATTAA
GTCGTTGGATCATACCGTTTTCCCCTCTCTGTTAGATGAGGATAGCAAAATAAAGTT
TTTTAAGGGGAAAAAGCTCAATA
TTGTAGCATTACGATCTCTGGAGGATTGTATAAATTACGTGACTAAATCCGAGAATA

TGATAGAAATGATGAAGGAAAGA
TCGACTATTTTAAATAGCATAGATATAGAAACGGAATCGGTAGATCGTCTAAAAGA
ATTGCTTCTAAAATGAAAAAAAC
ACTGATTCAGAAATGGATCAACGACTCGGATATAAGTTTTTGGTGCCTGATCCTAAA
GCCGGAGTTTTTTTATAGACCGTT
ACATTTCCAATATGTATCGTATTCTAATTTTATATTGCATCGATTGCATGAAATCTTG
ACCGTCAAGCGGCCACTCTTAT
CGTTTAAGAATAATACAGAACGAATTATGATAGAAATTAGCAATGTTAAAGTGACT
CCTCCAGATTACTCACCTATAATC
GCGAGTATTAAAGGTAAGAGTTATGACGCATTAGCCACGTTCACTGTAAATATCTTT
AAAGAGGTAATGACCAAAGAGGG
TATATCCATCACTAAAATAAGTAGTTATGAGGGAAAAGATTCTCATTTGATAAAAAT
TCCGCTACTAATAGGATACGGGA
ATAAAAATCCACTTGATACAGCCAAGTATCTTGTTCCCTAATGTCATAGGTGGAGTCT
TTATCAATAAACAATCTGTGCGAA
AAAGTAGGAATTAATCTAGTAGAAAAGATTACAACATGGCCAAAATTTAGGGTTGT
TAAGCCAAACTCATTCACTTTCTC
GTTTTCTCCGTATCCCCTCCTAATGTATTACCGACAAGATATCGCCATTACAAGATA
TCTCTGGATATATCACAATTGG
AAGCGTTGAATATATCATCGACAAAGACATTTATAACGGTCAATATTGTTTTGCTGT
CTCAATATTTATCTAGAGTGAGT
CTAGAATTCATTAGACGTAGCTTATCATACGATATGCCTCCAGAAGTTGTCTATCTA
GTAAACGCGATAATAGATAGTGC
TAAACGAATTACTGAATCTATTACTGACTTTAATATTGATACATACATTAATGACCT
GGTGGAAAGCTGAACACATTAAAC
AAAAATCTCAGTTAACGATCAACGAGTTCAAATATGAAATGCTGCATAACTTTTTAC
CTCATATGAACTATACACCCGAT
CAACTAAAGGGATTTTATATGATATCTTTACTAAGAAAGTTTCTCTACTGTATCTACC
ACACTTCTAGATATCCAGATAG
AGATTTCGATGGTTTGTTCATCGTATACTAACATACGGCAAATATTTTGAGACGTTGGC
ACATGATGAATTAGAGAATTACA
TAGGCAACATCCGAAACGATATCATGAACAATCACAAGAACAGAGGCACTTACGCG
GTAAACATTCATGTACTAACAACCT
CCTGGACTTAATCATGCATTTTCTAGCTTATTGAGTGGAAAGTTCAAAAAGTCAGAC

GGTAGTTATCGAACACATCCTCA
CTATTCATGGATGCAGAATATTTCTATTCCTAGGAGTGTTGGATTTTATCCGGATCAA
GTAAAGATTTCAAAGATGTTTT
CTGTCAGAAAATACCATCCAAGTCAATATCTTTACTTTTGTTCATCAGACGTTCCGG
AAAGAGGTCCTCAGGTAGGTTTA
GTATCTCAATTGTCTGTCTTGAGTTCCATTACAAATATACTAACGTCTGAGTATTTGG
ATTTGGAAAAGAAAATTTGTGA
GTATATCAGATCATATTATAAAGATGATATAAGTTACTTTGAAACAGGATTTCCAAT
CACTATAGAAAATGCTCTAGTCG
CATCTCTTAATCCAAATATGATATGTGATTTTGTAAGTACTTTAGACGTAGAAAAC
GGATGGGATTCTTCGGTAACTTG
GAGGTAGGTATTACTTTAGTTAGGGATCACATGAATGAAATTCGCATTAATATTGGA
GCGGGAAGATTAGTCAGACCATT
CTTGGTTGTGGATAACGGAGAGCTCATGATGGATGTGTGTCCGGAGTTAGAAAGCA
GATTAGACGATATGACATTCTCTG
ACATTCAGAAAGAGTTTCCACATGTCATCGAAATGGTAGATATAGAACAATTTACTT
TTAGTAACGTATGTGAATCGGTT
CAAAAATTTAGAATGATGTCAAAGGATGAAAGAAAGCAATACGATTTATGTGACTT
TCCTGCCGAATTTAGAGATGGATA
TGTGGCATCTTCATTAGTGGAATCAATCACAATTCTGGACCCAGAGCTATTCTTGG
ATGTGCTCAAGCTAAACAAGCTA
TCTCTTGTCTGAGTTCGGATATACGAAATAAAATAGACAATGGAATTCATTTGATGT
ATCCAGAGAGGCCAATCGTGATT
AGTAAGGCTTTAGAACTTCAAAGATTGCGGCTAATTGCTTCGGCCAACATGTTACT
ATAGCATTAATGTCGTACAAAGG
TATCAATCAAGAGGATGGAATTATCATCAAAAAACAATTTATTCAGAGAGGCGGTC
TCGATATAGTTACCGCAAAGAAAC
ATCAAGTAGAAATTCCGTTGGAAAACTTTAATAACAAAGAAAGAGATAGGTCTAAT
GCATATTCGAAATTAGAAAGTAAT
GGATTAGTTAGACTGAATGCTTTCTTGGAATCCGGAGACGCTATGGCACGAAATATC
TCATCAAGAACTCTTGAAGATGA
TTTTGCTAGAGATAATCAGATTAGCTTCGATGTTTCCGAGAAATATACCGATATGTA
CAAATCTCGCGTTGAACGAGTAC
AAGTAGAACTTACTGACAAAGTTAAGGTACGAGTATTAACCATGAAAGAAAGAAGA

CCCATTCTAGGAGACAAATTTACC
ACTAGAACGAGTCAAAAGGGAACAGTCGCGTATGTTCGCGGATGAAACGGAACTTCC
ATACGATGAAAATGGTATCACACC
AGATGTCATTATTAATTCTACATCCATCTTCTCTAGAAAACTATATCTATGTTGATA
GAGGTTATTTTAACAGCCGCAT
ATTCTGCTAAGCCGTACAACAATAAGGGAGAAAACCGACCTGTCTGTTTTCTAGTA
GTAACGAAACATCCATCGATACA
TATATGCAATTCGCTAAACAATGTTATGAGCATTCAAATCCGAAATTGTCTGATGAA
GAATTATCGGATAAAATCTTTTG
TGAAAAGATTCTCTATGATCCTGAAACGGATAAGCCTTATGCATCCAAAGTATTTTT
TGGACCAATTTATTACTTGCGTC
TGAGGCATTTAACTCAGGACAAGGCAACCGTTAGATGTAGAGGTAAAAAGACGAAG
CTCATTAGACAAGCGAATGAGGGA
CGAAAACGTGGAGGAGGTATTAAGTTTGGAGAAATGGAGAGAGACTGTTTAATAGC
GCATGGCGCAGCCAATACTATTAC
AGAAGTTTTGAAAGATTTCGGAAGAAGATTATCAAGATGTGTATGTTTGTGAAAATTG
TGGAGACATAGCAGCACAAATCA
AGGGTATTAATACATGTCTTAGATGTTCAAACTTAATCTCTCTCCTCTCTTAACAAA
AATTGATACCACGCACGTATCT
AAAGTATTTCTTACTCAAATGAACGCCAGAGGCGTAAAAGTCAAATTAGATTTCGA
ACGAAGGCCTCCTTCGTTTTATAA
ACCATTAGATAAAGTTGATCTCAAGCCGTCTTTTCTGGTGTAATATTCTAGTTTGGTA
GTAGATACATATCAATATCATC
AAATTCGAGATCCGAATTATAAAATGGGCGTGGATTGTTAACTATAGAATCGGACG
TCTGATATTCGAAAATCTGTGGAG
TTTCAGGTTTTGGTGGAGGTGTAAGTCTACTTGGGATACTGAAGTCTGATATTCAG
AAAGCTGGGGGATGTTCTGGTTC
GACATCCACCGATGGTGTACATCACTAATCGGTTCCGGTAACGTCTGTGGATGGAGG
TGCTACTTCTACAGAACCTGTAG
CCTCAGTTGTCAACGGAGATACATTTTAAATGCGAGGAAATGTATAATTTGGTAATG
GTTTCTCATGTGGATCTGAAGAA
GAGGTAAGATATCTACTAGAAAGATACCGATCACGTTCTAGTTCTTTTTGTAGAAC
TTAACTTTTTCTTCTCAGCATC
TAGTTGATATTCCAACCTCTTCACGTTACTACGTTTCAGATTTCAATTCACGTTTCGCAT

GGGTTACCTCCGCAGTTTTTAC
GAGCGATTTTCAGTTCAGCCTTCATGCGTCTCTGTGATCCGTTTACGTTAAACCATAA
ATACATGGGTGATCCTATAAAC
ATGAATTTATTTCTAATTCTCAGAGCTATAGTTAATTGACCGTGTAATATTTGCTTAC
ATGCATACTTGATACGCTCATT
AATAAGATTTTTATCATTGCTCGTTATCTCAGAATCGTATATATAAGGAGTACCATC
GTGATTCTTACCAGATATTATAC
AAAATACTATATATAAAATATATTGACCAACGTTAGTAATCATATAAATGTTTAAACG
TTTTAAATTTTGTATTCAATGAT
CCATTATCATACGCTAGCATGGTCTTATGATATTCATTCTTTAAAATATAATATTGTG
TTAGCCATTGCATTGGAGCTCC
TAATGGAGATTTTCTATTCTCGTCCATTTTAGGATATGCTTTCATAAAGTCCCTAATA
ACTTCGTGAATAATGTTTCTAT
GTTTTCTACTGATGCATGTATTTGCTTCGATTTTTTTATCCCATGTTTCATCTATCATA
GATTTAAACGCAGTAATGCTC
GCAACATTAACATCTTGAACCGTTGGTACAATTCCGTTCCATAAATTTATAATGTTC
GCCATTTATATAACTCATTTTTT
GAATATACTTTTAATTAACAAAAGAGTTAAGTTACTCATATGGACGCCGTCCAGTCT
GAACATCAATCTTTTTAGCCAGA
GATATCATAGCCGCTCTTAGAGTTTCAGCGTGATTTTCCAACCTAAATAGAACTTCA
TCGTTGCGTTTACAACACTTTTC
TATTTGTTCAAACCTTTGTTGTTACATTAGTAATCTTTTTTTCCAAATTAGTTAGCCGTT
GTTTGAGAGTTTCCTCATTGT
CGTCTTCATCGGCTTTAACAATTGCTTCGCGTTTAGCCTCTGGCTTTTTATCAGCCTTT
GTAGAAAAAATTCAGTTGCT
GGAATTGCAAGATCGTCATCTCCGGGGAAAAGAGTTCCGTCCATTTAAAGTACAGA
TTTTAGAACTGACACTCTGCGTT
ATTTATATTTGGTACAACACATGGATTATAAATATTGATGTTAATAACATCAGAAAA
TGTAAGTCTATACATTGTTGCA
TCGTGTTAAATTTTCTAATGGATCTAGTATTATTGGGTCCAACCTTCTGCCTGAAATCC
AAATATGGAAGCGGATACAAAA
CCGTTTCCTGGATAAACCACACATCTCCACTTTTGCTTTACATCAGAAATTGTGTCGT
TGACATCTTGAACCTCTCCTATC
TAATGCCGGTGTTCCACCTATAGATTTTGAATATTCTGAATGCTGCATGAGTAGCATT

AAATTCCTTAATATTGCCATAAT
TTTCATATATTGAGTAACCTGGATAAAAAAGTAAACACACCGCAGCCGTCGCTACCA
CAATAAAAAAAATTGATAGAGAG
TTCATTTATAATCTATTAGAAGCTGACAAAATTTTTTTACACGCATCAGACAATGCTT
TAATAAATAGTTCAACATCTAC
TTTTGTCATATCGAACCGATGGTATGATTCTAACCTAGAATTACATCCGAAAAAGTT
GACTATGTTTCATAGTCATTAAGT
CATTAAACAAACAACATTCCAGACTCTGGATTATAAGACGATACTGTTTCGTCACAAT
CACCTACCTTAATCATGTGATTA
TGAATATTGGCTATTAGAGCACCTTCTAAGAAATCTATAATATCTTTGAAACACGAT
TTAAAATCAAACCACGAATATAC
TTCTACGAAGAAAGTTAGTTTACCCATAGGAGAGATAACTATAAATGGAGATCTAA
ATACAAAATCCGGATCTATGATAG
TTTTAACATTATTATATTCTCTATTAAATACCTCCACATCTAAAAATGTTAATTTTGA
AACTATGTCTTCGTTTATTACC
GTACCTGAACTAAACGCTATAAGCTCTATTGTTTGAGAACTCTTTAAACGATATTCTT
GAAATACATGTAACAAAGTTTC
CTTTAACTCGGTCGGTTTATCTACCATAGTTACAGAATTTGTATCCTTATCTATAATA
TAATAATCAAAATCGTATAAAG
TTATATAATTATCGCGTTCAGATTGGGATCTTTTCAAATAGACTAAAAACCCCATTTT
TCTAGTAAGTATCTTATGTATA
TGTTTGTAATAATATCTTCATGGTGGGAATATGCTCTACCGCAGTTAGCCATTCCTCAT
TGACAGCGGTAGATGTATTAGA
CAAACTATTCCAATGTTTAACAAGGGCCATTTTACGAGATTATTAAATCCTTGTTT
GATAAATGTAGCCAATGAGGGTT
CGAGTTCAACGACGATTGAATTCTCTTCCCGCGGATGCTGCATGATGAACGACGGGA
TGTTGTTTCGATTGATTTGGAATT
CTTTTTCGACTTTTTGTTTATATTAAATATTTTAAAATTTATAGCTGATAGCAATTCAT
GTACCACGGATAATGTAGACG
CGTATTGCGCATCGATATCTTTATTATTAGATAAATTTATCAATAAATGTGAGAAGT
TTGCCTCGTTAAGGTCTTCCATT
TAAATATTATATAAACATTTGTGTTTGTATCTTATTCGTCTTTTATGGAATAGTTTTT
ACTAGTAAAGCTGCAATTACA
CACTTTGTCCGTAAACATAAATATAAACACCAGCTTTTATCAATCGTTCCAAAAAG

TCGACGGCGGACATTTTAAACAT
 GGCATCTATTTTAAATACACTTAGGTTTTTGGAAAAAACATCATTTTATAATTGTAAC
 GATTCAATAACTAAAGAAAAGA
 TTAAGATTAAACATAAGGGAATGTCATTTGTATTTTATAAGCCAAAGCATTCTACCG
 TTGTTAAATACTTGTCTGGAGGA
 GGTATATATCATGATGATTTGGTTGTATTGGGGAAGGTAACAATTAATGATCTAAAG
 ATGATGCTATTTTACATGGATTT
 ATCATATCATGGAGTGACAAGTAGTGGAGTAATTTACAAATTGGGATCGTCTATCGA
 TAGACTTTCTCTAAATAGGACTA
 TTGTTACAAAAGTTAATAATTATGATGATACATTTTTTTGACGACGATGATTGATCGC
 TATTGCACAATTTTGTTTTTTTA
 CTTTCTAATATAGCGTTTAGATTCTTTTTTCATGTGCGAATATTGATTACTAAAATAT
 CGATGTTTAACTTTTGTTCTAT
 GACGTCCTTATCGGCGGTATCGGTACATATACGTAATTCACCTTCACAAAATACGGA
 GTCTTCGATAATAATAGCCAATC
 GATTATTGGATCTAGCTGTCTGTATCATATTCAACATGTTTAATATATCCTTTCGTTT
 CCCCTTTACAGGCATCGATCGT
 AGCATATTTTCCGCGTCTGAGATGGAAATGTTAAAACTACAAAAATGCGTAATGTTA
 GCCCGTCCTAATATTGGTACGTG
 TCTATAAGTTTGGCATAGTAGAATAATAGACGTGTTTAAATGCCTTCCAAAGTTTAA
 GAATTCTATTAGAGTATTGCATT
 TTGATAGTTTATCGCCTACATCATCAAAAATAAGTAAAAAGTGTGCTGATTTTTTAT
 GATTTTGTGCGACAGCAATACAT
 TTTTCTATGTTACTTTTAGTTTCGTATCAGATTATATTCTAGAGATTCCTGACTACTAA
 CGAAATTAATATGATTTGGCCA
 AATGTATCCATCATAATCTGGGTTATAAACGGGTGTAAACAAGAATATATGTTTATA
 TTTTTTAACTAGTGTAGAAAACA
 GAGATAGTAAATAGATAGTTTTTCCAGATCCAGATCCTCCCGTTAAAACCATTCCTAA
 ACGGCATTTTAAATAAATTTTCT
 CTTGAAAATTGTTTTTCTTGGAACAATTCATAATTATATTACAGTTACTAAATTAA
 TTTGATAATAAATCAAAATATG
 GAAAACTAAGGTCGTTAGTAGGGAGGAGAACAAAGAAGGCATATCGTGATATAAAT
 AACATTTATTATCATGATGACACC
 AGAAAACGACGAAGAGCAGACATCTGTGTTCTCCGCTACTGTTTACGGAGACAAAA

TTCAAGGAAAGAATAAACGCAAAC
GCGTGATTGGTCTATGTATTAGAATATCTATGGTTATTTCACTACTATCTATGATTAC
CATGTCCGCGTTTCTCATAGTG
CGCCTAAATCAATGCATGTCTGCTAACGAGGCTGCTATTACTGACGCCGCTGTTGCC
GTTGCTGCTGCATCATCTACTCA
TAGAAAGGTTGCGTCTAGCACTACGCAATATGATCACAAAGAAAGCTGTAATGGTT
TATATTACCAGGGTTCTTGTTATA
TATTACATTCAGACTACCAGTTATTCTCGGATGCTAAAGCAAATTGCACTGCGGAAT
CATCAACACTACCCAATAAATCC
GATGTCTTGATTACCTGGCTCATTGATTATGTTGAGGATACATGGGGATCTGATGGT
AATCCAATTACAAAACTACATC
CGATTATCAAGATTCTGATGTATCACAAGAAGTTAGAAAGTATTTTTGTGTTAAAAC
AATGAACTAATATTTATTTTTGT
ACATTAATAAATGAAATCGCTTAATAGACAAACTGTAAGTATGTTTAAGAAGTTGTC
GGTGCCGGCCGCTATAATGATGA
TACTCTCAACCATTATTAGTGGCATAGGAACATTTCTGCATTACAAAGAAGAAGTGA
TGCCTAGTGCTTGCGCCAATGGA
TGGATACAATACGATAAACATTGTTATCTAGATACCAACATTAAAATGTCCACAGAT
AATGCGGTTTATCAGTGTCGTAA
ATTACGAGCTAGATTGCCTAGACCTGATACTAGACATCTGAGAGTATTGTTTAGTAT
TTTTTATAAAGATTATTGGGTAA
GTTTAAAAAAGACCAATAATAAATGGTTAGATATTAATAATGATAAAGATATAGAT
ATTAGTAAATTAACAAATTTTAAA
CAACTAAACAGTACGACGGATGCTGAAGCGTGTTATATATACAAGTCTGGAAAAC
GGTTAAAACAGTATGTAAAAGTAC
TCAATCTGTACTATGTGTTAAAAAATTCTACAAGTGACAACAAAAAATGAATTAATA
ATAAGTCGTTAACGTACGCCGCC
ATGGACGCCGCGTTTGTTATTACTCCAATGGGTGTGTTGACTATAACAGATACATTG
TATGATGATCTCGATATTTCAAT
CATGGACTTTATAGGACCATACATTATAGGTAACATAAAAACTGTCCAAATAGATGT
ACGGGATATAAAATATTCCGACA
TGCAAAAATGCTACTTTAGCTATAAGGGTAAAATAGTTCCTCAGGATTCTAATGATT
TGGCTAGATTCAACATTTATAGC
ATTTGTGCCGCATACAGATCAAAAAATACCATCATCATAGCATGCGACTATGATATC

ATGTTAGATATAGAAGATAAACA
TCAGCCATTTTATCTATTCCCATCTATTGATGTTTTTAACGCTACAATCATAGAAGCG
TATAACCTGTATACAGCTGGAG
ATTATCATCTAATCATCAATCCTTCAGATAATCTGAAAATGAAATTGTCGTTTAATTC
TTCATTCTGCATATCAGACGGC
AATGGATGGATTATAATTGATGGGAAATGCAATAGTAATTTTTTATCATAAAAGTTG
TAAAGTAAATAATAAAACAATAA
ATATTGAACTAGTAGTACGTATATTGAGCAATCAGAAATGATGCTGGTACCTCTTAT
CACGGTGACAGTAGTTGCGGGAA
CAATATTAGTATGTTATATATTATATATTTGTAGGAAAAAGATACGTACTGTCTATA
ATGACAATAAAATTATCATGACA
AAATTAAAAAAGATAAAGAGTTCTAATTCCAGCAAATCTAGTAAATCAACTGATAG
CGAATCAGACTGGGAGGATCACTG
TAGTGCTATGGAACAAAACAATGACGTAGATAATATTTCTAGGAATGAGATATTGG
ACGATGATAGCTTCGCTGGTAGTT
TAATATGGGATAACGAATCCAATGTTATGGCGCCTAGCACAGAACACATTTACGAT
AGTGTTGCTGGAAGCACGCTGCTA
ATAAATAATGATCGTAATGAACAGACTATTTATCAGAACACTACAGTAGTAATTAAT
GAAACGGAGACTGTTGAAGTACT
TAATGAAGATACCAAACAGAATCCTAACTATTCATCCAATCCTTTTCGTAAATTATAA
TAAAACCAGTATTTGTAGCAAGT
CAAATCCGTTTATTACAGAACTTAACAATAAATTTAGTGAGAATAATCCGTTTAGAC
GAGCACATAGCGATGATTATCTT
AATAAGCAAGAACAAGATCATGAACACGATGATATAGAATCATCGGTCGTATCATT
GGTGTGATTAGTTTCCTTTTTATA
AAATTGAAGTAATATTTAGTATTATTGCTGCCGTCACGTTGTACAAATGGAGATATT
CCCTGTATTCGGCATTCTAAAA
TTAGCAATTTTATTGCTAATAATGACTGTAGATATTATATAGATACAGAACATCAAA
AAATTATATCTGATGAGATCAAT
AGACAGATGGATGAAACGGTACTTCTTACCAACATCTTAAGCGTAGAAGTTGTAAA
TGACAATGAGATGTACCATCTTAT
TCCCCATAGACTATCGACTATTATACTCTGTATTAGTTCTGTGCGGAGGATGTGTTATC
TCTATAGATAATGACGTCAATG
GCAAAAATATTCTAACCTTTCCCATGATCATGCTGTAATCATATCCCCACTGAGTA

AATGTGTCGTAGTTAGCAAGGGT
CCTACAACCATATTGGTTGTTAAAGCGGATATACCTAGCAAACGATTGGTAACATCG
TTTACAAACGACATACTGTATGT
AAACAATCTATCACTGATTAATTATTTGCCGTTGTCTGTATTATTAGACGAGTT
ACCGACTATTTGGATAGACACA
TATGCGATCAGATATTTGCGAATAATAAGTGGTATTCCATTATAACCATCGACAATA
AGCAGTTTCCTATTCCATCAAAC
TGTATAGGTATGTCCTCTGCCAAGTACATAAATTCTAGCATCGAGCAAGATACTTTA
ATACATGTTTGTAACCTCGAGCA
TCCATTCGACTTAGTATACAAAAAATGCAGTCGTACAATTCTGTACCTATCAAGGA
ACAAATATTGTACGGTAGAATTG
ATAATATAAATATGAGCATTAGTATTTCTGTGTATTAATAGATTTCTAGTATGGGGA
TCATTAATCATCTCTAATCTCTA
AATACCTCATAAAACGAAAAAAAAAGCTATTATCAAATACTGTACGGAATGGATTCA
TTCTCTTCTCTTTTTATGAAACTC
TGTTGTATATCTACTGATAAACTGGAAGCAAAAAATCTGATAGAAAGAATAAGAA
TAAGATCAAGATCAAGGATTATAT
GGAACACGATTATTATAAAATAACAATAGTTCCTGGTTCCTCTTCCACGTCTACTAG
CTCGTGGTATTATACACATGCCT
AGTAATAGTCTCTTTGCGTTGACGGAAAGCAGACTAGAAATAACAGGCTAAAATGT
TCAGACACCATAATAGTTCCCAAC
CCAGATAATAACAGAGTACCATCAACACATTCCTTTAACTCAATCCCAAACCCAAA
ACCGTTAAAATGTATCCGGCCAA
TTGATAGTAGATAATGAGGTGTACAGCGCATGATAATTTACACAGTAACCAAAATG
AAAATACTTTAGTAATTATAAGAA
ATATAGATGGTAACGTCATCATCAACAATCCAATAATATGCCGGAGAGTAAACATT
GACGGATAAAACAAAAATGCTCCG
CATAACTCTATCATGGCAATAACACAACCAAATACTTGTAAGATTCCTAAATTAGTA
GAAAATACAACGGATATCGATGT
ATAAGTGATCTCGAGAAATAATAAGAATAAAGTAATGCCCGTAAAGATAAACATCA
ACATTGTTTGGTAATCATTAACC
AATTAGTATGAAGTTGAACTAATTTACAGTAGATTTTATTCCAGTGTTATCCTCGCA
TGTATAAGTACCTGGTAAGATA
TCTTTATATTCTATAATCAATGAGACATCACTATCCGATAACGAATGAAGTCTAGCA

CTAGTATGCCATTTACTTAATAT
 TGTCGTCTTGGAAGTTTTATTATAAGTTAAAATATCATGGTTATCCAATTTCCATCTA
 ATATACTTTGTCGGATTATCTA
 TAGTACACGGAATAATGATGGTATCATTACATGCTGTATACTCTATGGTCTTTGTAG
 TTGTTATAACAACCAACGTATAG
 AGGTATATCAACGATATTCTAACTCTTGACATTTTTTTATTTATTTAAAATGATACCTT
 TGTTATTTATTTTATTCTATTT
 TGCTAACGGTATTGAATGGCATAAGTTTGAAACGAGTGAAGAAATAATTTCTACTTA
 CTTATTAGACGACGTATTATACA
 CGGGTGTTAATGGGGCGGTATACACATTTTCAAATAATAAACTAAACAAAACCTGGTT
 TAACTAATAATAATTATATCACA
 ACATCTATAAAAGTAGAGGATGCGGATAAGGATACATTAGTATGCGGAACCAATAA
 CGGAAATCCCAAATGTTGGAAAAT
 AGACGGTTCAGACGACCCAAAACATAGAGGTAGAGGATACGCTCCTTATCAAATA
 GCAAAGTAACGATAATCAGTTACA
 ACGAATGTGTACTATCTGACATAAACATATCAAAAGAAGGAATTAAACGATGGAGA
 AGATTTGACGGACCATGTGGTTAT
 GATTTATACACGGCGGATAACGTAATTCCAAAAGATGGTTTACGAGGAGCATTTCGTC
 GATAAAGATGGTACTTATGACAA
 AGTTTACATTCTTTTCACTGATACTATCGGCTCAAAGAGAATTGTCAAATTCGGTAT
 ATAGCACAAATGTGCCTAAACG
 ACGAAGGTGGTCCATCATCATTGTCTAGTCATAGATGGTCGACGTTTCTCAAAGTCG
 AATTAGAATGTGATATCGACGGA
 AGAAGTTATAGACAAATTATTCATTCTAGAACTATAAAAACAGATAATGATACGAT
 ACTATATGTATTCTTCGATAGTCC
 TTATTCCAAGTCCGCATTATGTACCTATTCTATGAATACCATTAAACAATCTTTTTCT
 ACGTCAAATTGGAAGGATATA
 CAAAGCAATTGCCGTCTCCAGCTCCTGGTATATGTTTACCAGCTGGAAAAGTTGTTT
 CACATACCACGTTTGAAGTCATA
 GAAAAATATAATGTACTAGATGATATTATAAAGCCTTTATCTAACCAACCTATCTTC
 GAAGGACCGTCTGGTGTTAAATG
 GTTCGATATAAAGGAGAAGGAAAATGAACATCGGGAATATAGAATATACTTCATAA
 AAGAAAATTCTATATATTCGTTTCG
 ATACAAAATCTAAACAACTCGTAGCTCGCAAGTCGATGCGCGACTATTTTCAGTAA

TGGTAACTTCGAAACCGTTATTT
ATAGCAGATATAGGGATAGGAGTAGGAATGCCACAAATGAAAAAATACTTAAAAT
GTAATCTTAATCGAGTACACCACA
CGACAATGAACAAACCTAAGACAGATTATGCTGGTTATGCTTGCTGCGTAATATGCG
GTCTAATTGTGCGGAATTATTTTT
ACAGCGACACTATTAAAAGTTGTAGAACGTAAATTAGTTCATACACCATCAATAGAT
AAAACGATAAAAGATGCATATAT
TAGAGAAGATTGTCCTACTGACTGGATAAGCTATAATAATAAATGTATCCATTTATC
TACTGATCGAAAAACCTGGGAGG
AAGGACGTAATACATGCAAAGCTCTAAATCCAAATTCGGATCTAATTAAGATAGAG
ACTCCAAACGAGTTAAGTTTTTTA
AGAAGCCTTAGACGAGGCTATTGGGTAGGAGAATCCGAAATATTAAACCAGACAAC
CCCATATAATTTTATAGCTAAAAA
TGCCACGAAGAATGGAAATATATTTGTAGCACAACGAATACTCCCAAACCTGCATTC
GTGTTACACTATATAACAATTACA
CTACATTTTTATCATACCACTACTTCGGTTAGATGTTTTAGAAAAAATAAATATCG
CCGTACCGTTCTTGTTTTTATAA
AAATAACAATTAACAATTATCAAATTTTTCTTTAATATTTTACGTGGTTGACCATTC
TTGGTGGTAAAATAATCTCTTA
GTGTTGGAATGGAATGCTGTTTAATGTTTCCGCACTCATCGTATATTTTGACGTATGC
AGTCACATCGTTTACGCAATAG
TCAGACTGTAGTTCTATCATGCTTCCTACATCAGAAGGAGGAACAGTTTTAAAGTCT
CTTGTTTTTAATCTATTGCCATT
AGTTTTCATGAAATCCTTTGTTTTATCCACTTCACATTTTAAATAAATGTCCACTATA
CATTCTTCTGTTAATTTTACTA
GATCGTCATGGGTCATAGAATTTATAGGTTCCGTAGTCCATGGATCCAAACTAGCAA
ACTTCGCGTATACGGTATCGCGA
TTAGTGTATACACCAACTGTATGAAAATTAAGAAAACAGTTTAATAGATCAACAGA
AATATTTAATCCTCCGTTTGATAC
AGATGCGCCATATTTATGGATTTTCGGATTCACACGTTGTTTGTCTGAGGGGTTCGTCT
AGCGTTGCTTCTACGTAAACTT
CGATTCCCATATATTCTTTATTGTCAGAATCGCATACCGATTTATCATCATACACTGT
TTGAAAACCTAAATGGTATACAC
ATCAAAATAATAAATAAATACGAGTACATTCTGCAATATTGTTATCGTAATTGGAAA

AATAGTGTTTCGAGTGAGTTGGAT
TATGTGAGTATTGGATTGTATATTTTATTTTATATTTTATATTTTATATTTTGTAAATA
GAATAAAATGCTAATGTCAAG
TTTATTCCAATAGATGTCTTATTAACAAACATATATAATAAATAACAATGGCTGAAT
GGCATAAAATTATCGAGGATATC
TCAAAAAATAATAAGTTCGAGGATGCCGCCATCGTTGATTACAAGACTACAAAGAA
TGTTCTAGCTGCTATTCCTAACAG
AACATTTGCCAAGATTAATCCGGGTGAAATTATTCCTCTCATCACTAATCGTAATAT
TCTAAAACCTCTTATTGGTCAGA
AATATTGTATTGTATATACTAACTCTCTAATGGATGAGAACACGTATGCTATGGAGT
TGCTTACTGGGTACGCCCCTGTA
TCTCCGATCGTTATAGCGAGAACTCATACCGCACTTATATTTTGTATGGGTAAGCCA
ACAACATCCAGACGTGACGTGTA
TAGAACGTGTAGAGATCACGCTACCCGTGTACGTGCAACTGGTAATTAAAATAAAA
AGTAATATTCATATGTAGTGTCAA
TTTTAAATGATGATGATGAAATGGATAATATCCATATTGACGATGTCAATAATGCCG
GTATTGGCATAACAGCTCATCGAT
TTTGTAGATTTTATTTCAGAGGATGTGGAATTATGTTATGGGCATTTGTATTTTGTAGG
ATCTATAATGTAGTAAATATAA
AATATAATCCGCATATTCCATATAGATATAATTTTATTAATCGCACGTTAACCGTAG
ATGAACTAGACGATAATGTCTTT
TTTACACATGGTTATTTTTTAAACACAAATATGGTTCACCTAATCCTAGTTTGATTG
TCTCATTATCAGGAAACTTAA
ATATAATGATATACAATGCTCAGTAAATGTATCGTGTCTCATTAATAAATTTGGCAAC
GAGTACATCTACTATATTAACAT
CTAACATAAGACTTATTCTCTACATCGGTCCACGTGTATTACTATAATAGGATACG
ATTCTATTATATGGTATAAAGAT
ATAAATGACAAGTATAATGACATCTATGATTTTACTGCAATATGTATGCTAATAGCG
TCTACATTGATAGTGACCATATA
CGTGTTTAAAAAATAAAAAATGAACTCTTAATTATGCTATGCTATTAGAAATGGATA
AAATCAAAATTACGGTTGATTCA
AAAATTGGTAATGTTGTTACCATATCGTATAACTTGGAAGATAACTATTGATGTT
ACACCAAAAAAGAAAAGGATGTA
TTATTAGCGCAATCAGTTGCTGTGCGAAGAGGCCAAAAGATGTCAAGGTAGAAGAAAA

AAATATTATCGATATTGAAGATGA
CGATGATATGGATGTAGAAAGCGCGTAATACTATCTATAAACATAAGTATATAATA
AATACTTTTTATTTACGGTACTCT
TG TAGTGGTGATACCCTACTCGATTATTTTTTTTAAAAAAAAAATACTTATTCTGATTC
TTCTAACCATTTCCTGTTCGT
TTGAATGCCACATCGACGTCAAAGATAGGGGAGTAGTTGAAATCTAGTTCTGCATTG
TTGGTACGCACCTCAAATGTAGT
GTTGGATATCTTCAACGTATAGTTGTTGAGTAGTGATGGTTTTCTAAATAGAATTCTC
TTCATATCATTCTTGCACGCGT
ACATTTTTAGCATCCATCTTGGAATCCTAGATCCTTGTTCTATTCCCAATGGTTTCAT
CAATAGAAGATTAAACATATCG
TACGAACACGATGGAGAGTAATCGTAGCAAAAGTAAGCATTTCCTTTAATCTTAGAT
CCCGGATACTGGATATATTTTGC
AGCCAACACGTGCATCCATGCAGCATTTCCTACATATAACCGGCTATGTACCGCGTT
ATCATCGACTGTACGATACATAA
TGTTACCGTGTTGCTTACATTGCTCGTAAAAGACTTTCGTCAATTTGTCTCCTTCTCC
GTAAATTCCAGTGGGTCTTAGG
CAACAAGTATACAATTTTGCTCCATTCATGATTACGGAATTATTGGCTTTCATAACC
AGTTGCTCGGCCATACGTTTACT
TTTTGCGTATACATGTCCTGGTGATATATCATAAAGGGTATGCTCATGGCCGATGAA
TGGATCACCGTGTTTATTGGGTC
CTATTGCTTCCATGCTACTAGTATAGATCAAATACTTGATTCCTAGGTCCACACAAG
CTGCCAATATAGTCTGTGTTCCA
TAATAGTTTACTTTTCATGATTTTCATTATCGGTGTATTTTCCAAATACATCCACTAGAG
CAGCCGTATGAATAATCAGATT
TACCCCATCTAGCGCTTCTCTCACCTTATCAAAGTCGTTTATATCACATTGTATATAG
TTTATAACCTTAACTTTTCGAGG
TTATTGGTTGTGGATCTTCTACAATATCTATGACTCTGATTTCTTGAACATCATCTGC
ACTAATTAACAGTTTTACTATA
TACCTGCCTAGAAATCCGGCACCACCAGTAACCGCGTACACGGCCATTGCTGCCACT
CATAATATCAGACTACTTATTCT
ATTTTACTAAATAATGGCTGTTTGTATAATAGACCACGATAATATCAGAGGAGTTAT
TACTTTGAACCAGTCCATGGAA
AAGATAAAGTTTTAGGATCAGTTATTGGATTAAAATCCGGAACGTATAGTTTGATAA

TTCATCGTTACGGAGATATTAGT
 CAAGGATGTGATTCCATAGGCAGTCCAGAAATATTTATCGGTAACATCTTTGTAAAC
 AGATATGGTGTAGCATATGTTTA
 TTTAGATACAGATGTAAATATATTTACAATTATTGGAAAGGCGTTATCTATTTCAAA
 AAATGATCAGAGATTAGCGTGTG
 AAGTTATTGGTATTTCTTACATAAATGAAAAGATAATACATTTTCTTACAATTAACG
 AGAATGGCGTTTGATATATCAGT
 TAATGCGTCTAAAACAATAAATGCATTAGTTTACTTTTCTACTCAGCAAATAAATT
 AGTCATACGTAATGAAGTTAATG
 ATACACACTACACTGTCTGAATTTGATAGGGACAAAGTAGTTGACACGTTTATTTTCAT
 ATAATAGACATAATGACACCATA
 GAGATAAGAGGGGTGCTTCCAGAGGAACTAATATTGGTTGCGCGGTTAATACGCC
 GGTTAGTATGACTTACTTGTATAA
 TAAGTATAGTTTTAACTGATTTTAGCAGAATATATAAGACACAGAAATACTATATC
 CGGCAATATTTATTCGGCATTGA
 TGACACTAGATGATTTGGCTATTAAACAGTATGGAGACATTGATCTATTATTTAATG
 AGAACTTAAAGTAGACTCCGAT
 TCGGGACTATTTGACTTTGTCAACTTTGTAAAGGATATGATATGTTGTGATTCTAGA
 ATAGTAGTAGCTCTATCTAGTCT
 AGTATCTAAACATTGGGAATTGACAAATAAAAAGTATAGGTGTATGGCATTAGCCG
 AACATATATCTGATAGTATTCCAA
 TATCTGAGCTATCTAGACTACGATACAATCTATGTAAGTATCTACGCGGGCACACTG
 AGAGCATAGAGGATGAATTTGAT
 TATTTTGAAGACGATGATTCGTCTACATGTTCTGCCGTAACCGACAGGGAAACGGAT
 GTATAATTTTTTTTATAGCGTGA
 AGGATATGATAAAAAAATAAATTGTTGTATTTATCCCATTCGAATCACCTTATATGA
 TTCTGTAAAAAAATTATACTGTA
 ACACAATAAAGGAGTCTTATAGATGTATAGAGGTCAGATACTGGTTTGATAAACTGT
 TTATTCCACATAAGTATGTTTGA
 CTTTATGGTTAGACCCGCATACTTTAACAAATCACTGAAAATTGGAGTTAGGTATTG
 ACCTCTCAGAATCAGTTGCCGTT
 CTGGAACATTAAATGTATTTTTTATGATATACTCCAACGCATTTATGTGGGCATACA
 ACAAGTCATTACTAATGGAGTAT
 TCCAAGAGTTTTAGTTGTCTAGTATTTAACAAGAGAAGAGATTTCAACAGACTGTTT

ATGAACTCGAATGCCGCCTCATT
GTCGCTTATATTGATGATGTCGAATTCTCCCAATATCATCACCGATGAGTAGCTCAT
CTTGTTATCGGGATCCAAGTTTT
CTAAAGATGTCATTAAACCCTCGATCATGAATGGATTTATCATCATCGTTTTTATGTT
GGACATGAGCTTAGTCCGTTTG
TCCACATCTATAGACGACGATTTCTGAATTATTTTCATATATCCCTCTCTTTAACTCCA
GGAAC TTGTCAGGATGGTCTAC
TTTAATATGTTCTCGTCTAAGAGATGAAAATCTTTGGATGGTTGCACGCGACTTTTTCT
CTAAAGGATGACGTTGCCCAAG
ATCCTCTCTTAAATGAATCCATCTTATCCTTGGACAAGATGGACAGTCTATTTTCCTT
AGATGGTTTAATATTTTTTGTTA
CCCATGATCTATAAAGGTAGACCTAATCGTCTCGGATGACCATATATTTATTTTCAG
TTTTATTATACGCATAAATTGTA
AAAAATATGTTAGGTTTACGAAAATGTCTCGTGGGGCATTAAATCGTTTTTGAAGGAT
TGGACAAATCTGGAAAAACAACA
CAATGTATGAACATCATGGAATCTATACCGGCAAACACGATAAAATATCTTAACTTT
CCTCAGAGATCCACTGTCACTGG
AAAGATGATAGATGACTATCTAACTCGTAAAAAAACCTATAATGATCATATAGTTA
ATCTATTATTTTGTGCAAATAGAT
GGGAGTTTGCATCTTTTATACAAGAACAAC TAGAACAGGGAATTACTTTAATAGTTG
ATAGATACGCATTTTCTGGAGTA
GCGTATGCCGCCGCTAAAGGCGCGTCAATGACTCTCAGTAAGAGTTATGAATCTGG
ATTGCCTAAACCCGACTTAGTTAT
ATTCTTGGAATCTGGTAGCAAAGAAATTAATAGAAACGTCGGCGAGGAAATTTATG
AAGATGTTACATTCCAACAAAAGG
TATTACAAGAATATAAAAAAATGATTGAAGAAGGAGATATTCATTGGCAAATTATT
TCTTCTGAATTCGAGGAAGATGTA
AAGAAGGAGTTGATTAAGAATATAGTTATAGAGGCTATACACACGGTTACTGGACC
AGTGGGGCAACTGTGGATGTAATA
GTGAAATTACATTTTTTTATAAATAGATGTTAGTACAGTGTTATAAATGGATGAAGCA
TATTACTCTGGCAACTTGGAATC
AGTACTCGGATACGTGTCCGATATGCATACCGAACTCGCATCAATATCTCAATTAGT
TATTGCCAAGATAGAACTATAG
ATAATGATATATTAAACAAGGACATTGTAAATTTTATCATGTGTAGATCAAACCTTGG

ATAATCCATTTATCTCTTTCCTA
GATACTGTATATACTATTATAGATCAAGAGAACTATCAGACTGAGTTGATTAATTCA
TTAGACGACAATGAAATTATCGA
TTGTATAGTTAATAAGTTTATGAGCTTTTATAAGGATAACCTAGAAAATATAGTAGA
TGCTATCATCACTCTAAAATATA
TAATGAATAATCCAGATTTTAAAACCTACGTATGCCGAAGTACTCGGTTCCAGAATAG
CCGATATAGATATTAAACAAGTG
ATACGTAAGAATATACTACAATTGTCTAATGATATCCGCGAACGATATTTGTGAAAA
ATATTAAAAAAAATACTTTTTT
TATTAAATGACGTCGCTTCGCGAATTTAGAAAATTATGCTGTGATATATATCACGCA
TCAGGATATAAAGAAAAATCTAA
ATTAATTAGAGACTTTATAACAGATAGGGATGATAAATATTTGATCATTAAGCTATT
GCTTCCCGGATTAGACGATAGAA
TTTATAACATGAACGATAAACAAATTATAAAATTATATAGTATAATATTTAAACAAT
CTCAGGAAGATATGCTACAAGAT
TTAGGATACGGATATATAGGAGACACTATTAGGACTTTCTTCAAAGAAAACACAGA
AATCCGTCCAAGAGATAAAAGCAT
TTTAACTTTAGAAGACGTGGATAGTTTCTTAACTACGTTATCATCCGTAACATAAGA
ATCGCATCAAATAAAATTATTGA
CTGATATCGCATCCGTTTGTACATGTAATGATTTAAAATGTGTAGTCATGCTTATTGA
TAAAGATCTAAAAATTAAAGCG
GGTCCTCGGTACGTACTTAACGCTATTAGTCCTAATGCCTATGATGTGTTTAGAAAA
TCTAATAACTTGAAAGAGATAAT
AGAAAATTCATCTAAACAAAATCTAGACTCTATATCTATTTCTGTTATGACTCCAATT
AATCCCATGTTAGCGGAATCGT
GTGATTCTGTCAATAAGGCGTTTAAAAAATTTCCATCAGGAATGTTTGCGGAAGTCA
AATACGATGGTGAAAGAGTACAA
GTTCATAAAAATAATAACGAGTTTGCCTTCTTTAGTAGAAACATGAAACCAGTACTC
TTCATAAAGTGGATTATCTCAA
AGAATACATACCGAAAGCATTTAAAAAAGCTACGTCTATCGTATTGGATTCTGAAAT
TGTTCTTGTAGACGAACATAATG
TACCGCTCCCGTTTGGAAAGTTTAGGTATACAAAAAGAAAGAATATAAAAACTCT
AACATGTGTTTGTTCGTGTTTGAC
TGTTTGTACTTTGATGGATTTCGATATGACGGACATTCCATTGTACGAACGAAGATCT

TTTCTCAAAGATGTTATGGTTGA
AATACCCAATAGAATAGTATTCTCAGAGTTGACGAATATTAGTAACGAGTCTCAGTT
AACTGACGTATTGGATGATGCAC
TAACGAGAAAATTAGAAGGATTGGTCTTAAAAGATATTAATGGAGTATACGAACCG
GGAAAGAGAAGATGGTTAAAAATA
AAGCGAGACTATTTGAACGAGGGTTCCATGGCAGATTCTGCCGATTTAGTAGTACTA
GGTGCCTACTATGGTAAAGGAGC
AAAGGGTGGTATCATGGCAGTCTTTCTAATGGGTTGTTACGACGATGAATCCGGTAA
ATGGAAGACGGTAACTAAATGTT
CCGGTCACGATGATAATACGTTAAGGGTTTTGCAAGACCAATTAACGATGATTAAA
ATTAACAAGGATCCCCAAAAAATT
CCAGAGTGGTTAGTAGTTAATAAAATCTATATTCCCGATTTTGTAGTAGAGGATCCG
AAACAATCTCAGATATGGGAAAT
TTCAGGAGCAGAGTTTACATCTTCCAAGTCCCATACCGCAAATGGAATATCCATTAG
ATTCCTAGATTTACTAGGATAA
GAGAGGATAAAACGTGGAAAGAATCTACTCATCTAAACGATTTAGTAAACTTGACT
AAATCTTAATAGTTACATACAAAC
TGAAAATTAAAATAACACCATTTAGTTGGTGGTCGCCATGGATGGTGTTATTGTATA
CTGTCTAAACGCGTTAGTAAAAC
ATGGCGAGGAAATAAATCATATAAAAAATGATTTTCATGATTAAACCATGTTGTGAA
AGAGTTTGTGAAAAAGTTAAGAAC
G TTCACATTGGCGGACAATCTAAAAACAATACAGTGATTGCAGATTTGCCATATATG
GATAATGCTGTATCGGATGTATG
CAATTCACTGTATAAAAAGAATGTATCAAGAATATCCAGATTTGCTAATTTGATAAA
GATAGATGACGATGACAAGACTC
CTACTGGTGTATATAATTATTTTAAACCTAAAGATGTTATTCCTGTTATCATATCTAT
AGGAAAGGATAAAGATGTCTGT
GAACTATTAATCTCATCAGACATATCGTGTGCATGCGTGGAGTTAAATTCATATAAA
GTAGCCATTCTTCCCATGGATGT
TTCCTTTTTTACC AAAGGAAATGCATCATTGATTATTCTCCTGTTTGATTTCTCTATCG
ATGCAGCACCTCTCTTAAGAA
GTGTAACCGATAATAATGTTATTATATCTAGACACCAGCGTCTACATGACGAGCTTC
CGAGTTCCAATTGGTTCAAGTTT
TACATAAGTATAAAGTCCGACTATTGTTCTATATTATATATGGTTGTTGATGGATCTG

TGATGCATGCGATAGCTGATAA
TAGAACTCACGCAATTATTAGCAAAAATATATTAGACAATACTACGATTAACGATG
AGTGTAGATGCTGTTATTTTGAAC
CACAGATTAGGATTCTTGATAGAGATGAGATGCTCAATGGATCATCGTGTGATATGA
ACAGACATTGTATTATGATGAAT
TTACCTGATGTAGGCGAATTTGGATCTAGTATGTTGGGGAAATATGAACCTGACATG
ATTAAGATTGCTCTTTTCGGTGGC
TGGTAATTTAATAAGAAATCGAGACTACATTCCCGGGAGACGAGGATATAGCTACT
ACGTTTACGGTATAGCCTCTAGAT
AATTTTTTTAAGCACGAAATAAAAAACATAATTTTAAACCAATCTATTTCATACTAT
TTTGTGTGATCACCATGGACATA
AAGATAGATATTAGTATTTCTGGTGATAAATTTACGGTGACTACTAGGAGGGGAAAAT
GAAGAAAGAAAAAAATATCTACC
TCTCCAAAAAGAAAAAACTACTGATGTTATCAAACCTGATTATCTTGAGTACGATGA
CTTGTTAGATAGAGATGAGATGT
CTACTATTCTAGAGGAATATTTTATGTACAGAGGTCTATTAGGCCTCAGAATAAAAT
ATGGACGACTCTTTAACGAAATT
AAAAAATTCGACAATGATGCGGAAGAACAATTCGGTACTATAGAAGAACTCAAGCA
GAAACTTAGATTAAATTCTGAAGA
GGGAGCAGATAACTTTATAGATTATATAAAGGTACAAAAACAGGATATCGTCAAAC
TTACTGTATACGATTGCATATCTA
TGATAGGATTGTGTGCATGCGTGGTAGATGTTTGGAGAAATGAGAACTGTTTTCTA
GATGGAAATATTGTTTACGAGCT
ATTAAACTGTTTATTAATGATCACATGCTTGATAAGATAAAATCTATACTGCAGAAT
AGACTAGTATATGTGGAAATGTC
ATAGAAAGTTAAAAGTTAATGAGAGCAAAAATATATAAGGTTGTATTCCATATTTGT
TATTTTTTCTGTAATAGTTAAAA
AAATACATTCGATGGTCTATCTATCAGATTATTATGTGTTATAAGGTACTTTTTCTCA
TAATAAACTAGAGTATGAGTAA
GATAGTGTTTTTCAAACATATAAATCTAAAATTGATGGATGAGATATACAGCTATT
AATTCGAAAATATATTTTAATC
TGATAACTTTAAACATGGATTTTTGATGGTGGTTTAACGTTTTAAAAAAGATTTTGT
TATTGTAGTATATGATAATATT
AAAAGATGGATATAAAGAATTTGCTGACTGCATGTACTATTTTTTACATTACTACAT

TGGCTACGGCAGATATACCTACT
CCGCCACCAACGGGTCATGTGACAAGGGAGAATATCTTGATAAGAGGCATAATCAA
TGTTGTAATCGGTGTCCACCTGGA
GAATTTGCCAAGGTTAGATGTAATGGTAACGATAACACAAAATGTGAACGCTGCCC
ACCTCATACATATAACCACAATCCC
AATTATTCTAATGGATGTCATCAATGTAGAAAATGCCCAACAGGATCATTGATAAG
GTAAAGTGTACCGGAACACAGAA
CAGTAAATGTTTCGTGTCTTCCTGGTTGGTATTGCGCTACTGATTCTTCACAGACTGAA
GATTGTTGAAATTGTATACCAA
AAAGGAGATGTCCATGCGGATACTTTGGTGAATAGATGAACAAGGAAATCCTATT
TGTAATCGTGTTGTGTTGGTGAA
TATTGCGACTACCTACGTAATTATAGACTTGATCCATTCCTCCATGCAAACCTATCTA
AATGTAATTAATTATGATTTTG
ATGATAATGTTACCATACATTATATCGCTACTTGGTTAGTGTATTATTCAGTATGAAG
ACCTATTAATAATTACTTATCT
TTTGACGATCTTGTTATAATTATAATATAAAAATACTTATGGCATAGTAACTCATAA
TTGCTGACGCGATAAATTCGTAA
TAATCTGTTTTGTTCAAAGGAATCTACAGGCATAAAAATAAAAATATAATTTATAAT
ATACTCTTACAACGCCATCATGA
ATAACAGCAGTGAATTGATTGCTGTTATTAATGGATTTAGAAATAGTGGACGATTTT
GTGATATTAATATAGTTATTAAT
GATGAAAGGATAAACGCTCATAAACTCATCCTATCTGGAGCCTCCGAATATTTTTCC
ATTCTGTTTTCCAATAATTTTAT
CGATTCTAATGAATACGAAGTTAATCTAAGTCATTTAGATTATCAAAGTGTTAACGA
TTTGATCGATTACATTTATGGGA
TACCTTTGAGCCTAACTAACGATAACGTGAAATATATTCTTTCAACCGCTGATTTTTT
ACAAATTGGATCTGCCATTACG
GAGTGTGAAAATTACATACTTAAAAATCTTTGTTCTAAAAACTGTATCGATTTCTAC
ATATACGCTGATAAATATAATAA
CAAGAAAATAGAATCAGCGTCGTTTAAACACAATATTACAAAATATTTTGAGACTCAT
CAACGATGAAAACCTTTAAATACT
TAACAGAGGAATCAATGATAAAAATTTTAAGCGATGATATGTTAAATATAAAAAAT
GAGGATTTGCCCCACTAATTCTC
ATTAAATGGTTAGAGAGTACTCAACAATCATGCACCGTCGAGTTACTTAAATGCCTC

AGAATATCATTGCTTTCCCCACA
AGTTATAAAATCACTTTATAGTCATCGACTGGTTAGTTCAATCTACGAATGTATAAC
ATTCTTAAACAATATAGCATTCT
TGGATGAATCATTTTCTAGATACCATAGCATCGAGTTGATATCTATCGGTATAAGTA
ATTCGCGTGATAAAATTTCCATA
AACTGCTACAATCATAAAAAAATACATGGGAAATGATATCTTCACGTAGATATAG
GTGTAGTTTCGCAGTGGCCGTCCT
GGATAATATTATTTATATGATGGGTGGATATGATCAGTCCCCGTATAGAAGTTCAAA
GGTTATAGCGTACAATACATGTA
CAAATTCTTGGATATATGATATACCAGAGCTAAAATATCCTCGTTCTAATTGTGGGG
GACTGGCTGATGACGAATACATT
TATTGTATAGGCGGCATACGCGATCAGGATTCATCGTTGACATCTAGTATTGATAAA
TGGAAGCCATCAAAACCATATTG
GCAGAAGTATGCTAAAATGCGCGAACC AAAATGTGATATGGGGGTTGCGATGTAA
ACGGATTAATATATGTTATAGGTG
GAATCGTTAAAGGTGACACGTGTACCGACGCACTAGAGAGTTTATCAGAAGATGGA
TGGATGAAGCATCAACGTCTTCCA
ATAAAAATGTCCAATATGTCGACGATTGTTTCATGATGGCAAGATTTATATATCTGGA
GGTTACAACAATAGTAGTGTAGT
TAATGTAATATCGAATCTAGTCCTTAGCTATAATCCGATATATGATGAATGGACCAA
ATTATCATCATTAACATTCCTA
GAATTAATCCCGCTCTATGGTCAGCGCATAATAAATTATATGTAGGAGGAGGAATAT
CTGATGATGTTTGAACATAACA
TCTGAAACATACGATAAAGAAAAAGATTGTTGGACATTGGATAATGGTCACGTGTT
ACCACGCAATTATATAATGTATAA
ATGCGAACCGATTAAACATAAATATCCATTGGAAAAACACAGTACACGAATGATT
TTCTAAAGTATTTGGAAAGTTTAA
TAGGTAGTTGATAGAACAAAATACATAATTTTGTA AAAATAAATCACTTTTTATACT
AATATGACACGATTACCAATACT
TTTGTTACTAATATCATTAGTATACGCTACACCTTTTCCTCAGACATCTAAAAAATA
GGTGATGATGCAACTCTATCAT
GTAATCGAAATAATACAAATGACTACGTTGTTATGAGTGCTTGGTATAAGGAGCCCA
ATTCCATTATTCTTTTAGCTGCT
AAAAGCGACGTCTTGTATTTTGATAATTATACCAAGGATAAAATATCTTACGACTCT

CCATACGATGATCTAGTTACAAC
TATCACAATTAATCATTGACTGCTAGAGATGCCGGTACTTATGTATGTGCATTCTTT
ATGACATCGCCTACAAATGACA
CTGATAAAGTAGATTATGAAGAATACTCCACAGAGTTGATTGTAAATACAGATAGT
GAATCGACTATAGACATAATACTA
TCTGGATCTACACATTCACCAGAACTAGTTCTGAGAAACCTGATTATATAGATAAT
TCTAATTGCTCGTCGGTATTCGA
AATCGCGACTCCGGAACCAATTACTGATAATGTAGAAGATCATACAGACACCGTCA
CATACACTAGTGATAGCATTAATA
CAGTAAGTGCAACATCTGGAGAATCCACAACAGACGAGACTCCGGAACCAATTACT
GATAAAGAAGAAGATCATACAGTC
ACAGACACTGTCTCATACACTACAGTAAGTACATCATCTGGAATTGTCACTACTAAA
TCAACCACCGATGATGCGGATCT
TTATGATACGTACAATGATAATGATACAGTACCATCAACTACTGTAGGTAGTAGTAC
AACCTCTATTAGTAATTATAAAA
CCAAGGACTTTGTAGAAATATTTGGTATTACCGCATTAATTATATTGTTCGGCCGTGG
CAATATTCTGTATTACGTATTAT
ATATGTAATAAACGTTTCACGTAAATACAAAACAGAGAACAAAGTCTAGATTTTTGA
CTTACATAAATGTCTGGGATAGTA
AAATCTATCATATTGAGCGGACCATCTGGTTCAGGAAAGACAGCCATAGCCAAAAG
ACTATGGGAATATATTTGGATTTG
TGGTGTCCCATACCACTAGATTTCTCGTCCTATGGAACGAGAAGGTGTTCGATTACC
ATTACGTTAACAGAGAGGCCATC
TGGAAGGGAATAGCCGCCGGAACTTTCTAGAACATACTGAGTTTTTAGGAAATATT
TACGGAACTTCTAAAACTGCTGT
GAATACAGCGGCTATTAATAATCGTATTTGTGTGATGGATTTAAACATCGACGGTGT
TAGAAGTTTTAAAAATACTTACC
TAATGCCTTACTCGGTGTATATAAGACCTACCTCTCTTAAAATGGTTGAGACCAAGC
TTCGTTGTAGAAACACTGAAGCT
AACGATGAGATTCATCGTCGCGTGATATTGGCAAAAACGGATATGGATGAGGCCAA
CGAAGCAGGTCTATTCGACACTAT
TATTATTGAAGATGATGTGAATTTAGCATATAGTAAGTTAATTCAGATACTACAGGA
CCGTATTAGAATGTATTTTAAACA
CTAATTAAAGACTTAAGACTTAAAACTTGATAATTAATAATAACTCGTTTTTTATA

TGTGGCTATTTCAACGTCTAATG
TATTAGTTAAATATTA AAACTTACCACGTAA AACTTAA AATTTAA AATGATATTTCA
TTGACAGATAGATCACACATTAT
GAACTTTCAAGGACTTGTGTAACTGACAATTGCAAAAATCAATGGGTCGTTGGACC
ATTAATAGGAAAAGGTGGATTTG
GTAGTATTTATACTACTAATGACAATAATTATGTAGTAAAAATAGAGCCCAAAGCTA
ACGGATCATTATTTACCGAACAG
GCATTTTATACTAGAGTACTTAAACCATCCGTTATCGAAGAATGGAAAAAATCTCAC
AATATAAAGCACGTAGGTCTTAT
CACGTGCAAGGCATTTGGTCTATACAAATCCATTAATGTGGAATATAGATTCTTGGT
AATTAATAGATTAGGTGTAGATC
TAGATGCGGTGATCAGAGCCAATAATAATAGATTACCAAAAAGGTCGGTGATGTTG
ATCGGAATCGAAATCTTAAATACC
ATACAATTTATGCACGAGCAAGGATATTCTCACGGAGATATTAAAGCGAGTAATAT
AGTCTTGGATCAAATAGATAAGAA
TAAATTATATCTAGTGGATTACGGATTGGTTTCTAAATTCATGTCTAATGGCGAACA
TGTTCCATTTATAAGAAATCCAA
ATAAAATGGATAACGGTACTCTAGAATTTACACCTATAGATTCGCATAAAGGATAC
GTTGTATCTAGACGTGGAGATCTA
GAAACACTTGGATATTGTATGATTAGATGGTTGGGAGGTATCTTGCCATGGACTAAG
ATATCTGAAACAAAGAATTGTGC
ATTAGTAAGTGCCACAAAACAGAAATATGTTAACAATACTGCGACTTTGTTAATGAC
CAGTTTGCAATATGCACCTAGAG
AATTGCTGCAATATATTACCATGGTAAACTCTTTGACATATTTTGAGGAACCCAATT
ACGACGAGTTTCGGCACATATTA
ATGCAGGGTGTATATTATTAAGTGTGGTGTGGTTCGATGTAAAATTTTTGTGCGATA
AAAATTAAAAAATAACTTAATTT
ATTATTGATCTCGTGTGTACAACCGAAATCATGGCGATGTTTTACGCACACGCTCTC
GGTGGGTACGACGAGAATCTTCA
TGCCTTTCCTGGAATATCATCGACTGTTGCCAATGATGTCAGGAAATATTCTGTTGTG
TCAGTTTATAATAACAAGTATG
ACATTGTAAAAGACAAATATATGTGGTGTTACAGTCAGGTGAACAAGAGATATATT
GGAGCACTGCTGCCTATGTTTGAG
TGCAATGAATATCTACAAATTGGAGATCCGATCCATGATCAAGAAGGAAATCAAAT

CTCTATCATCACATATCGCCACAA
AAACTACTATGCTCTAAGCGGAATCGGGTACGAGAGTCTAGACTTGTGTTTGGAAG
GAGTAGGGATTTCATCATCACGTAC
TTGAAACAGGAAACGCTGTATATGGAAAAGTTCAACATGATTATTCTACTATCAAAG
AGAAGGCCAAAGAAATGAGTACA
CTTAGTCCAGGACCTATAATTGATTACCACGTCTGGATAGGAGATTGTATCTGTCAA
GTTACTGCTGTGGACGTACATGG
AAAGGAAATTATGAGAATGAGATTCAAAAAGGGTGCGGTGCTTCCGATCCCAAATC
TGGTAAAAGTTAAACTTGGGGAGA
ATGATACAGAAAATCTTTCTTCTACTATATCGGCGGCACCATCGAGGTAACCACCTC
TCTGGAAGACAGCGTGAATAATG
TACTCATGAAACGTTTGGAAACTATACGCCATATGTGGTCTGTTGTATATGATCATT
TGATATTGTGAATGGTAAAGAA
TGCTGTTATGTGCATACGCATTCATCTAATCAAATCCTATACCGAGTACTGTAAAA
ACAAATTTGTACATGAAGACTAT
GGGATCATGCATTCAAATGGATTCCATGGAAGCTCTAGAGTATCTTAGCGAACTGAA
GGAATCAGGTGGATGGAGTCCCA
GACCAGAAATGCAGGAATTTGAATATCCAGATGGAGTGGAAGACACTGAATCAATT
GAGAGATTGGTAGAGGAGTTCTTC
AATAGATCAGAACTTCAGGCTGGTAAATTAGTCAAATTTGGTAATTCTATTAATTGT
TAAACATACATCTGTTTCAGCTA
AGCAACTAAGAACACGTATACGGCAGCAGCTTCCTTTATACTCTCATCTTTTACCAA
CACAAAGGGTGGATATTTGTTCA
TTGGAGTTGATAATAATACACACAAAGTATTTGGATTACGGTGGGTTACGACTACC
TCAGACTGGTAGAGAATGATATA
GAAAAGCATATCAAAGACTTTGTGTTGTGCATTTCTGTGAGAAGAAAGAGGACAT
CAAGTACGCGTGTCGATTCATCAA
GGTATATAAACCTGGGGATGAGGCTACCTCGACATACGTGTGCGCTATCAAAGTGG
AAAGATGCTGTTGTGCTGTGTTTG
CAGATTGGCCAGAATCATGGTATATGGATACTAATGGTATCAAGAAGTATTCTCCAG
ATGAATGGGTGTCACATATAAAA
TTTTAATTAATGTAAGTATAGAGAACAAATAATAGGTTGTAATATCATATAGACAAT
AACTAACAATTAATTAGTAACTG
TTATCTCTTTTTTAACTAACCAACTAACTATATACCTATTAATACATCGTAATTATAG

TTCTTAACATCTATTAATCATT
GATTTCGCTTCTTTAATTTTTTATAAACTAACATTGTTAATTGAAAAGGGATAACATGT
TACAGAATATAAATTATATATG
GATTTTTTTTAAAAAGGAAATACTTGACTGGAGTGTATATTTATCTCTTCATTATATAG
CACGCGTGTGTTCCAATTCTTC
CACATCCCATATAATACAGGATTATAATCTCATTCTGAACATACGAGAAAGTGGATA
AAACAATAGTTGATTTTTTTATCTA
GGTTGCCAAATTTATTCCATATTTTAGAATATGGGGAAAATATTCTACATATTTATTC
TATGGATGATGCTAATACGAAT
ATTATAATTTTTTTTCTAGATAGAGTATTAAATATTAATAAGAACGGGTCATTTATAC
ACAATCTCAGGTTATCATCATC
CATTAATATAAAAGAATATGTATATCAATTAGTTAATAATGATCATCCAGATAATAG
GATAAGACTAATGCTTGAAAATG
GACGTAGAACAAGACATTTTTTGTCTTATATATCAGATACAGTTAATATCTATATAT
GTATTTTAATAAATCATGGATT
TATATAGATGCCGAAGACAGTTACGGTTGTACATTATTACATAGATGTATATATCAC
TATAAGAAATCAGAATCAGAATC
ATACAATGAATTAATTAAGATATTGTTAAATAATGGATCAGATGTAGATAAAAAAG
ATACGTACGGAAACACACCTTTTA
TCCTATTATGTAAACACGATATCAACAACGTGGAATTGTTTGAGATATGTTTAGAGA
ATGCTAATATAGACTCTGTAGAC
TTTAATAGATATACACCTCTTCATTATGTCTCATGTCGTAATAAATATGATTTTGTAA
AGTTATTAATTTCTAAAGGAGC
AAATGTTAATGCGCGTAATAAATTCGGAACACTCCATTTTATTGTGGAATTATACA
CGGTATCTCGCTTATAAACTAT
ATTTGGAATCAGACACAGAGTTAGAAATAGATAATGAACATATAGTTCGTCATTTAA
TAATTTTTTGATGCTGTTGAATCT
TTAGATTATCTATTATCCAGAGGAGTTATTGATATTAACATCGTACTATATACAAC
GAAACATCTATTTACGACGCTGT
CAGTTATAATGCGTATAATACGTTGGTCTATCTATTAAACAGAAATGGTGATTTTGA
GACGATTACTACTAGTGGATGTA
CATGTATTTTCGGAAGCAGTCGCAAACAACAACAAAATAATAATGGAAGTACTATTG
TCTAAACGACCATCTTTGAAAATT
ATGATACAGTCTATGATAGCAATTACTAAAAATAAACAACATAATGCAGATTTATTG

AAAATGTGTATAAAATATACTGC
GTGTATGACCGATTATGATACTCTTATAGATGTACAGTCGCTACAGCAATATAAATG
GTATATTTTAAAATGTTTCGATG
AAATAGATATCATGAAGAGATGTTATATAAAAAATAAACTGTATTCCAATTAGTTT
TTTGTATCAAAGACATTAATACT
TTAATGAGATACGGTAAACATCCTTCTTTTCGTGAAGTGCACTAGTCTCGACGTATAC
GGAAGTCGTGTACGTAATATCAT
AGCATCTATTAGATATCGTCAGAGATTAATTAGTCTATTATCCAAGAAGCTGGATGC
GGGAGATAAATGGTCGTGTTTTTC
CTAACGAAATAAAATATAAAATATTGGAAAACTTTAACGATAACGAACTGTCCACA
TATCTAAAAATCTTATAAACACTA
TTAAAATATAAAATCTAAGTAGGATAAAATCACACTACATCATTGTTTCCTTTTAGT
GCTCGACAGTGTATACTATTTTT
AACACTCATAAATAAAAAATGAAAACGATTTCCGTTGTTACGTTGTTATGCGTACTAC
CTGCTGTTGTTTATTCAACATGT
ACTGTACCCACTATGAATAACGCTAAATTAACGTCTACCGAAACATCGTTTAATAAT
AACCAGAAAGTTACGTTTACATG
TGATCAGGGATATCATTCTTCGGATCCAAATGCTGTCTGCGAAACAGATAAATGGAA
ATACGAAAATCCATGCAAAAAAA
TGTGCACAGTTTCTGATTACATCTCTGAACTATATAATAAACCGCTATACGAAGTGA
ATTCCACCATGACACTAAGTTGC
AACGGCGAAACAAAATATTTTCGTTGCGAAGAAAAAAATGGAAATACTTCTTGGA
TGATACTGTTACGTGTCCTAATGC
GGAATGTCAACCTCTTCAATTAGAACACGGATCGTGTCAACCAGTTAAAGAAAAAT
ACTCATTTGGGGAATATATGACTA
TCAACTGTGATGTTGGATATGAGGTTATTGGTGCTTCGTACATAAGTTGTACAGCTA
ATTCTTGGAATGTTATTCCATCA
TGTCACAAAAATGTGATATACCGTCTCTATCTAATGGATTAATTTCCGGATCTACA
TTTTCTATCGGTGGCGTTATACA
TCTTAGTTGTAAAAGTGGTTTTATACTAACGGGATCTCCATCATCCACATGTATCGA
CGGTAAATGGAATCCCGTACTCC
CAATATGTGTACGAACTAACGAAGAATTTGATCCAGTGGATGATGGTCCCGACGAT
GAGACAGATTTGAGCAAACCTCTCG
AAAGACGTTGTACAATATGAACAAGAAATAGAATCGTTAGAAGCAACTTATCATAT

AATCATAGTGGCGTTAACAATTAT
GGGCGTCATATTTTAAATCTCCGTTATAGTATTAGTTTGTTCTGTGACAAAAATAAT
GACCAATATAAGTTCCATAAAT
TGCTACCGTAAATATAAATCCGTTAAAATAATTAATAATTAATAATTAATAATTAAT
AACGAACAAGTATCAAAAGATTA
AAGACTTATAGCTAGAATCAATTGAGATGTCTTCTTCAGTGGATGTTGATATCTACG
ATGCCGTTAGAGCATTTTTACTC
AGGCACTATTATAACAAGAGATTTATTGTGTATGGAAGAAGTAACGCCATATTACAT
AATATATACAGGCTATTTACAAG
ATGCGCCGTTATACCGTTCGATGATATAGTACGTACTATGCCAAATGAATCACGTGT
TAAACAATGGGTGATGGATACAC
TTAATGGTATAATGATGAATGAACGCGATGTTTCTGTAAGCGTTGGCACCGGAATAC
TATTCATGGAAATGTTTTTCGAT
TACAATAAAAATAGTATCAACAATCAACTAATGTATGATATAATTAATAGCGTATCT
ATAATTCTAGCTAATGAGAGATA
TAGAAGCGCTTTTAACGACGATGGTATATACATCCGTAGAAATATGATTAACAAGTT
GTACGGATACGCATCTCTAACTA
CTATTGGCACGATCGCTGGAGGTGTTTGTTATTATCTGTTGATGCATCTAGTTAGTTT
GTATAAATAATTATTTCAATAT
ACTAGTTAAAATTTTAAGATTTTAAATGTATAAAAACTAATAACGTTTTTTATTTGTA
ATAGGTGCATTAGCATCCTATT
CGAATAATGAGTACACTCCGTTTAATAAACTGAGTGTAAACTCTATATAGATGGAG
TAGATAATATAGAAAATTCATAT
ACTGATGATAATAATGAATTGGTGTTAAATTTTAAAGAGTACACAATTTCTATTATT
ACAGAGTCATGCGACGTCGGATT
TGATTCCATAGATATAGATGTTATAAACGACTATAAAATTATTGATATGTATACCAT
TGACTCGTCTACTATTCAACGCA
GAGGTCACACGTGTAGAATATCTACCAAATTATCATGCCATTATGATAAGTACCCTT
ATATTCACAAATATGATGGTGAT
GAGCGACAATATTCTATTACTGCAGAGGGGAAAATGCTATAAAGGAATAAAATATGA
AATAAGTATGATCAACGATGATAC
TCTATTGAGAAAACATACTCTTAAATTTGGATCTACTTATATATTTGATCGTCATGG
ACATAGTAATACATATTATTCAA
AATATGATTTTTTAAAAATTTAAATATATTATCACTTCAGTGACAGTAGTCAAATAA

CAAGCTGGCCGCATAACTTCGTA

^^^^^^^^^^

TAATGTATGCTATACGAAGTTATGTCGACGATGTTCCCAATTTCAAGGACAAAATGGC
CAGAGTTATCAAGAGAAAATTT

^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^

xxxxxxx

AATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAATTTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTAC
CACTTTTCTTAGCATGCTTAA

xxxxxxx

CTTGACTAAATATTCATAACTAATTTTTATTAATGATACAAAAACGAAATAAACTGC
ATATTATACACTGGTTAACGCC

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

CTTATAGGCTCTAACCATTTTCAAGATGAGGTCCCTGATTATAGTCCTTCTGTTCCCC
TCTATCATCTACTCCATGTCTA

TTAGACGATGTGAGAAGACTGAAGAGGAAACATGGGGATTGAAAATAGGGTTGTGT
ATAATTGCCAAAGATTTCTATCCC

GAAAGAAGTATTGCAGTGTTTCATCTCCCAACTGCAAGTGAAGGATTGATAACTGA
AGGCAATGGATTCAGGGATATACG

AAACACCGATAAATTATAAAAAAAGCAATGTGTCCGCTGTTTCCGTTAATAATACTA
TTTTCGTAACTGGCGGATTATTC

ATAAATAACTCTAATAGCACGATCGTGGTTAACAATATGGAAAACTTGACATTTAT
AAAGACAAACAATGGTCGATTAT

AGAAATGCCTATGGCTAGGGTATATCACGGCATCGACTCGACATTTGGAATGTTATA
TTTTGCCGGAGGTCTATCCGTTA

CCGAACAATATGGTAATTTAGAGAAAAACAACGAGATATCTTGTTACAATCCTAGA
ACGAATAAGTGGTTTGATATTTCA

TATACTATTTATAAGATATCCATATCATCATTGTGTAACTAAATAACGTCTTCTATG
TATTTAGTAAGGACATTGGATA

TGTGGAAAAGTATGATGGTGCATGGAAGTTAGTACATGATCGTCTCCCCGCTATAAA
GGCATTATCAACTTCTCCTTATT

GATTGAAAATGAAAATATAAATAGTTTTTATGTATAGCAGTATTACCCTATAGTTTT
ATTGCTTACTACTAACATGGATA

CAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATGTT
ACAAATGTAGAAGATATCATAAAT

GAAATAGATAGAGAGAAAGAAGAAATACTAAAAAATGTAGAAATTGAAAATAATA

AAAACATTAACAAGAATCATCCAAG
TGGATATATTAGAGAAGCACTCGTTATTAATACAAGTAGTAATAGTGATTCCATTGA
TAAAGAAGTTATAGAATGTATCA
GTCACGATGTAGGAATATAGATCATATCTACTAATTTTTATAATCAATACAAAACAT
AAAAAACAACCTCGTTATTACATA
GCAGGCATGGAATCCTTCAAGTATTGTTTTGATAACGATGGCAAGAAATGGATTATC
GGAAATACTTTATATTCTGGTAA
TTCAATACTCTATAAGGTCAGAAAAAATTTCACTAGTTCGTTCTACAATTACGTAAT
GAAGATAGATCACAAATCACACA
AGCCATTGTTGTCTGAAATACGATTCTATATATCTGTATTGGATCCTTTGACTATCGA
CAACTGGACACGGGAACGTGGT
ATAAAGTATTTGGCTATTCCAGATCTGTATGGAATTGGAGAAACCGATGATTATATG
TTCTTCGTTATAAAGAATTTGGG
AAGAGTATTCGCCCCAAAGGATACTGAATCAGTCTTCGAAGCATGTGTCACTATGAT
AAACACGTTAGAGTTTATACACT
CTCGAGGATTTACCCATGGAAAAATAGAACCGAGGAATATACTGATTAGAAATAAA
CGTCTTTCACTAATTGACTATTCT
AGAACTAACAACTATACAAGAGTGGAACTCACATATAGATTACAACGAGGACAT
GATAACTTCAGGAAATATCAATTA
TATGTGTGTAGACAATCATCTTGGAGCAACAGTTTCAAGACGAGGAGATTTAGAAA
TGTTGGGATATTGCATGATAGAAT
GGTTCGGTGGCAAACCTCCATGGAAAAACGAAAGTAGTATAAAAGTAATAAAACAA
AAAAAAGAATATAAAAAATTTATA
GCTACTTTCTTTGAGGACTGTTTTCTGAAGGAAATGAACCTCTGGAATTAGTTAGA
TATATAGAATTAGTATACACGTT
AGATTATTCTCAAACCTCCTAATTATGACAGACTACGTAGACTGTTTATACAAGATTG
AAATTATATTCTTTTTTTTATAGA
GTGTGGTAGTGTTACGGATATCTAATATTAATATTAGACTATCTCTATCGCGCTACA
CGACCAATATCGATTACTATGAA
TATCTTCTATGAAAGGAGAGAATGTATTCATTTCTCCAGCGTCAATCTCGTCAGTATT
GACAATACTGTATTATGGAGCT
AATGGATCCACTGCTGAACAGCTATCAAATATGTAGAAACGGAGGAGAACACGGA
TAAGGTTAGCGCTCAGAATATCTC
ATTCAAATCCATAAATAAAGTATATGGGCGATATTCTGCCGTGTTTAAAGATTTCTT

TTTGGGAAAAATTGGCGATAAGT

TTCAAACGTGTGACTTCACTGATTGTGCGCACTATAGATGCAATCAACAAGTGTGTAG

ATATCTTTACTGAGGGGAAAATC

AATCCACTATTGGATGAACCATTTGTCTCCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAAGC

AAAATGGTTGACGCCATTCGAAA

AGGAATTTACCAGTGATTATCCCTTTTACGTATCACCAACGGAAATGGTAGATGTAA
GTATGATGTCTATGTACGGCGAG

CTATTTAATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCGGCAACTTTTCAATCATAGAACTG
CCATATGTTGGAGATACTAGTAT

GATGGTCATTCTTCCAGACAAGATTGATGGATTAGAATCCATAGAACAAAATCTAAC
AGATACAAATTTTAAGAAATGGT

GTAACCTCTCTGGATGCTATGTTTATAGATGTTTACATTCCCAAGTTTAAGGTAACAG
GCTCGTATAATCTGGTGGATACT

CTAGTAAAGATCCGCTGATGGAAACACAGTGAATGCTAGATTGTCCAGCGTGTCCCC
AGGACAAGGTAAGGACTCTCCCG

+++++

++

CGATCACTCGTGAAGAAGCTCTGGCTATGATCAAAGACTGTGAGGTGTCTATCGACA
TCAGATGTAGCGAAGAAGAGAAA

+++++

+++++

GACAGCGACATCAAGACCCATCCAGTACTCGGGTCTAACATCTCTCATAAGAAAGT
GAGTTACGAAGATATCATCGGTTC

+++++

+++++

AACGATCGTCGATACAAAATGTGTCAAGAATCTAGAGTTTAGCGTTCGTATCGGAG
ACATGTGCAAGGAATCATCTGAAC

+++++

+++++

TTGAGGTCAAGGATGGATTCAAGTATGTCGACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACC
GATGATACTTCACTCATCGATTCA

+++++

+++++

ACAAAACCTCAAAGCGTGTGTCTGA

+++++

(последовательность, имеющая * под буквами: оставшаяся часть гена C2L (т.е. частичный ген C2L);

последовательность, имеющая # под буквами: оставшаяся часть гена F3L (т.е. частичный ген F3L);

последовательность, имеющая - под буквами: оставшаяся часть гена B14R (т.е., частичный ген B14R);

последовательность, имеющая + под буквами: оставшаяся часть гена B29R (ITR) (т.е. частичный ген B29R (ITR));

подчеркнуто: последовательность, которая заменяет часть последовательности гена B8R;

курсивом и жирным шрифтом: оставшаяся часть гена B8R (т.е. частичный ген B8R);

последовательность, имеющая ^ под буквами: сайт loxP;

последовательности, имеющие x под буквами: потенциальные регуляторные последовательности транскрипции гена B9R.)

Геном SKV^{B8R+}, содержащий интактный ген B8R: SEQ ID NO: 624

TCAGACACACGCTTTGAGTTTTGTTGAATCGATGAGTGAAGTATCATCGGTTGCACC
TTCAGATGCCGAT

CCGTCGACATACTTGAATCCATCCTTGACCTCAAGTTCAGATGATTCCTTGCACATGT
CTCCGATACGAA

CGCTAAACTCTAGATTCTTGACACATTTTGTATCGACGATCGTTGAACCGATGATAT
CTTCGTAACCTCAC

TTTCTTATGAGAGATGTTAGACCCGAGTACTGGATGGGTCTTGATGTCGCTGTCTTTC
TCTTCTTCGCTA

CATCTGATGTCGATAGACACCTCACAGTCTTTGATCATAGCCAGAGCTTCTTCACGA
GTGATCGCGGGAG

AGTCCTTACCTTGTCTTGGGGACACGCTGGACAATCTAGCATTCACTGTGTTTCCATC
AGCGGATTCTGA

GATGGATTTAATCTGAGGACATTTGGTGAATCCAAAGTTCATTCTCAGACCTCCACC
GATGATGGAGTAA
TAAGTGGTAGGAGGATCTACATCCTCGACTGATGTGGAATCATCTTCTGATTCCACC
TCGGGATCTGGAT
CTGACTCGGACTCTGTAATTTCCGTTACGGATTGGCAAATCTTATCATTGGTCGGTGT
TTGGTCTTGCTT
TGTGACTTTGATAATAACATCGATTCCCATATGATGTTTGTTTTCTTCTTCCGTACAC
GAGGAGGAGGAT
GAGGATGATTGCTGAAGACTGGCAGGCACATGCATGCCAGGACGATATATTGTTTC
ATAATTGCTATTGA
TTGAGTACTGTTCTTTATGATTCTACTTCCTTACCATGCAATAAATTAGAATATATTT
TCTACTTTTACG
AGAAATTAATTATTGTATTTATTATTTATGGGTGAAAACTTACTATAAAAAGCGGG
TGGGTTTGGAATT
AGTGATCAGTTTATGTATATCGCAACTACCGGGCATATGGCTATCGACATCGAGAAC
ATTACCCACATGA
TAAGAGATTGTATCAGTTTCGTAGTCTTGAGTATTGGTATTACTATATAGTATATAG
ATGTCGACGCTAG
ATATACAGTCTCCGAATGCGGCATGATACCGTCATCATTCTTTGCTTTCGTAACTGT
TTGGAGGAAGAA
TCTTTGTTATTGCATTTAATCTCGAAATTCAGAGTGCACACCTTTCTCCTGTAAAGAA
TCCTGAAGTCGC
TACCTTATTAAGAACGGAGAAGTATCCATCACGAAATACGGGATTACAGTCTTTATG
ATTCATAGTAATA
GTTAGTTCCGACGTTGAGATGGATTCACTGAGACCGGTAGTGGTCGTCCGAGTACAC
GACGTGTCGTTGA
CGGGATACAGATTAATTTCCACATCGATATAGTTAAAGGTATTTCTGGGTACGGGTT
CGCATTTATCTGC
GGAAGAGACGGTGTGAGAATATGTTCCGAGACCACACGGAGAACAGATGACGTCTC
CGGATACTCCGTAT
CCTATTCCACATTTTGTGTTGGGAAACACATGCCTTGCATCCGGATGATCCTTTGAGA
AGACAATAATATC
CGGGAGAGCATTACAGATTCTATTGTGAGTAGTGTTACACGATCGCGTCTTCCGTT
ACAACTTAGACAA

GCGGGTAAATGATTATTGCGAGATGTGAAGGTACCCGAACCACACGGCGTACATTG
TGTGTTAGTCTTGC
TATCGCATAATCTGGAAGCGTATGTTCCCGGACACAAATTATGGCGTTTGTATTCGT
TGTCTTTACACTT
TCCATCGGATGGTGCATGCGGTGCTATATCTCTTCCGTTTATTATTATACATGAGAGA
AACAATATATAC
GAGTATAATACGGACTTCATAATTTAATAATGTAGTAATCGTTGTCGTGTTCCCTGTTT
CCTACTTCTCCA
ATCATATAGATATTTTCTTTCTATCATGGATAATATTTGTAATGGTTCTTTCCGTACA
ACATACTGTTTA
GATGATATTGCGCATAATTTCCGGAGGCAAATACGATAGTCTAGATTGACCGATGGT
AGACTCTAATTTA
TTGAGTGCTTTGTGCGACGAGTTTACTTTTACGCTCCATCGATAGATGGCACTGTTCTA
TGAGATCGTCGT
ACATGGGAAATGAAATGTGTCTGTCCGAATGTATGGCTTCAAGATAGCTGTGATACC
GTATACAGGTCGG
TGTCGGAGATTCTGAATCTCTTTGAGGGCGACTTATGTCACGATGATGGAATCTATCTT
ATCGAATGATATA
TTTTTCATAAATACACTTTTATAGTCCTCGTTTAAACAGAATTTACTATGTAGTTCCG
CGAATGACTCGT
CCCTTAATAGGCAGTAGGCTAGTATCTTTTTTACGTAGTAATCGTCGTAGGGAGAGA
ATTCTGACATCTT
GTAGAACAACGATTTAATCATAGGTAGAGATACTTTCAGTCTGTGGTGGATGATGTC
ATTCACAACATCC
GCCTTGTATATGATGTTTCTGTTTTCAAACACCAAGTCGAATACCGTCTTTAGTCGGA
AGGTTGATGTCG
TATCCGATGTATGAGGCAACATTGTTGTTACAATTTTGAAAGGCGGTATTATAGTAT
TCGTCTTTCTGAA
TGTCGAACCTATCTAGTAGATAACCGTAGTATATTGAGAGTGTATCCTTGATTATGTTT
TATGAATAGATA
AAGTAGATGTTGTCCTTCTTCCTTTTGTTCGTGCCAATTGAGTAACATTATGAGAATA
TGACCTGTTGCA
CAATCGTTCCATGATGGGTGTACAATCAAGATTATTACGTATCCTCGAGATAAAAGA
GCATACACCACAC

GAGGACTATGTTTGGTATACTGTTGAAGGTAAGTGTGTAACCGCGTTAATGTTTGCT
CCATAATCTATTA
TCGCGTAGATGAATCGCTTCTCGGCTCGCATCTTAGTGTGACTTAACTTGTAATAATT
GCTTTTGTAGAA
CGTGGATATGTGTTTACAGTAGTAATGAAGAGAAGTGAGTTCATCCTCGTCGGCGCA
ATTAGGGTCGGAT
CCTTTGTACAGAACGTAGTAGTTTAAGCTCCCATTGAATTTATATCTAAGATAACAC
AGCAATAGATCGG
ATGATTTACTAAAGTCATCAATGGTGTCCGTTAGTATATCAAAGATCTTGTTATCGA
TTGATAGTGAATG
AATCAGATAGTGGTGTCTTTTTTCATCCTTGCTATCAAAGTTACGCATGCCGTGGTGT
AACAATATCTTT
AATACAGATGGATTAAATCGTGTATTCATCGTATAGCAATGTAATGGAGAGTTACCT
CGTTTATTCAGAT
CGCAGTGTTTAATAACTAGCTTAAACAGATGAGACGATGTATCCACATCAAAGAAC
GTAAAATACATATG
ACAAACATTGTTGACAGAAACGTGACCTTCATTCTTACCGTCGTCCATAAATACGTT
AGGTATGTACCAC
ATACTGTCGCGAACGATGCTCACAATCTCGTCCATCTCGCCCATCTCATACATTTTCAT
CATTTACTTTTT
CATAATTAGAGATGTACGAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAACAGAACATA
TATTTTTTTTAGTAAT
GTTTATGCGAGACATATAAAATAAACTCCGTGTTTATGATGCCGGTAAATGTTTTTA
TCATCTTGGACGG
AATCGATTTTGTAAATATGTCATGGAAACAAATGAAACAGGACATTATCACTCCATGA
TAAATTATTTAAT
GGAGTAATAAAGTATCTCCATGGGTAATTTGAAATCAAGTTATCGTCTGTATTAAT
GTTGTCCACTATG
GAGTCGATCCTCTCACTGTTCTTTACAGTTTCTGTAATGATGGACGTTAGTTCTTTTT
TGTACCATTTGA
TGTCGGATTCTTTGCGTATCTCAGTCTGTGGCGTTTGCTTCGTTTAAATAATATATCA
AACATGGAGACG
CCTGATATGTAGGCATTCTTCATTCTATTAATGTCTACTCTATAGCGCTTTAGTTCCT
TATGATGACCGG

CGATATCATACTTACTTTAGAAAGGAAAATCATCATCTAGGATTAAGGCGTATCTGAT
ACAGGCGAATAAT
GGTTCAGGATATAGATAGCGTATATCTCTATTAAATGCGTCAATCATAGTCTCTAGA
GTGGGATGGTAGC
TAAGTAATAAATCAACTATCCTCGTTTTGTTTTCTCTTTGGTAACTGCTTTTCTGGAT
GGCCGTATTGAT
TATCGAGCGTGATGTTGTAACACTCGCTCCATATTCCAATAACCGCTTTGCAAATTG
TATATTATTGACA
TCGACCGCGTAATATAGTAGAGTTTTATTCTCATTATCGATCATATCTATATCATCCA
TGTACTIONGCTTA
GTATATCAAATACATCTATTAGTATGGTTTCATAACAGTGATACCCGCAATTATTAA
ATCTCGATAATAT
CAGACCGTACATACATAGACGGCCATTGTTAGATATGTGATTTACAGCCGCGTGTCC
ATATTTTCCACGA
TAAACCTTACGACGTTTACATCGACGAGATTATTATTAACAAAGTAGTCGTGCAGAG
GATAGTTGTTGTC
CGTTATCTAACATGCATCGAACGACCATATCGCCGTAATGTAAGTAGTTTATCAACA
TGGCTTGTACGAT
GGATTCATCCTGTTGTCTAAATCTCTTTAGAATGTTATCGATGATGTAGTGGTTATAT
TCTCTGGAATCG
TACGAAGTAATACTACGCATTACGTGACAAGAGTATGACGTCTCTCAATAAGAAG
ATTAACGATTTCCA
TGTCTACATTATATGGGGTACTCTAAATCGCTTGTTTAGATAATACGCCTCTAATAT
AGGGCTGACGTC
GTATACTCTACACGTGTCCACATCCTTTATTAATAATAATTTAACAATCTCTATATCT
ATGGTTGAGAAA
GACCAGTAGTATTGGATGGGTAAAGATCCTCCTTCGTCTCTGCCATGGATGGAAACA
TTGTTATTGATCA
AACATTTAATTACATCCTTGGATAGAGATTGAGATTCTCTATGAGACGATATATAGT
AATGAAGAGAGTT
CTTACACATATCACTGTTGTACATACAGGTACGAAATACGTAACCGGTGCTGTAACA
TTCTGATTTAAGA
AGCCATAGCAATACTTCTGGTCTCGGATTAGGCGTCGTTACGTATATATCCACCAAT
CCGAGACCATTGA

TTGCATAATTCGTATTCTTGGACGGACGTATCCGTTTATCCACAATTAGGTATTTTAG
CAGACGTAAGTC
GATATTATCCGAAGACAGATCGAAATCATTATATTGACTTGAGTTCGTTAGAGGA
ATTCGAATAGCTG
GATATCAGTAGATGCACAATCTGAGATTTTACGTATCTATGCTTACTGTATGCTCCTA
GCGGAGTTAATC
CTTCGTTGTTTCTACAAAGTCTCTCGACTCCGCGAGAGAGTAACAGTCGAACAATCT
TAATGTCTGTATC
GCATTTATTGGAGACGTAACAATGTAGCGCATTGTTTCCTCGTCTATCTATATGTTTT
GATAAGTTGTGA
CACGTTTCAATCTCTAGTTTTATTTTTTTGTACGTCACATCTTCATCCAGTAGACGAC
ATAGAATAGTGC
ACTCTCTACCACAATAATCCATAGCTATTCTGGTGCTAATTATTCCTATTTACGAAA
AATGATGAAGGC
AATCATTCTCATAAGATGATAAAAAGTGTAGTGAGAGAGCATGAAGGAGATTTAG
TATTTAGCAGTGCG
GATATGATCCAAGAGGGTGAGATAGTCGTTCTCGTTCAGAATCTTTCGCAGCATAAG
TAGTATGTCGATA
TACTTATCGTTGAAGACTCTTCCAGAGACGATAGCTGATTGAGTACAAAGTCCAATG
ATTGCACGAAGTT
CTTCGGCGGTTTTTCATGGAGTCATTTCTGATGAAACATTTAATGATCTCCACGCAATT
GTCGATATTGTC
CCACGGAAGTGAATCCTTCAACTCACCACCAAAGAGCTCCGTTGCATCAGTTCTGAA
AGAGATGAGAAGC
CTGTAGAGAGACCCTGCGCTTTCTCTATGGGTCCATCTATGAGAAACCCACAGGATG
TATTCAGTCAGAC
AATGTCTGACGTCGGCCACGGTATTCAGGGAGTCCTTAGTAGCGTGGCAATGACAG
GGTCTGAACTGGGC
ACAAGGAAAGGCCATTGTAAAGGTAGACCTGTAGCCGTTTATGCTAATAGAGGGCT
TTAATTTCCATTTT
TTTAATGGGTTGTGGATGAGGAATGAGAGTGATATCATATTGAGATACGTAGTTATG
TAGAGGTGTATTT
CCTATATTATTTACTTTTCGGTTTCATATTTTACCAACTCTTTAATAAATTTCTTTTCAC
GATGCATCTTA

TTGAATGACGTTTTCTCATAAGTGGACATATAGATGCAGAAGTAATGAAGAAAAGT
ATTACCTCTATCAT
CTACATAATTAGGGTCTGCTCCTTTTTTTTAACTTATACAGTACGTAGTAGTAGTT
TATCGGTTTTAA
ATCAAGTCTAGAATATATAGTGGATTAATATATTTTTATATTAGCTAAAGCTATCTAT
ACTATCAGAAAG
CATATCATTCTCAACTTCATCATGAGTTAAATATTTGTGTAATGGATGTCATGAACAT
TAAACGTATTCA
TGACATACTCCTTTAATAGGTTTTTTTAAAACAGATGATTCAAATCCTTCATTCTAG
ATAACAGTGTA
CGGAGTCGTACCTTCTACTAGTTTGTTTATATCACAGCATTCTACAAACAGTCTAAA
CAATAGAGAAGAC
GGACAGACTTTAACGTATAAATGACACATGTTATCGATATTCGTTGATGAATTATTA
TTAAACGTAGTTA
TGATAAATGATTCTAACGACATCTCTCGCTAGAGATAAAATCTAGTATCGTATCATT
AAACATCTTTGCA
TCATACTCGCATAGCATAGTTTTTCATAATTAATACAATATTTAAAAGACTTATTCGG
AAAGTATTTTAA
TACATGTATCATCGATGGAGATCCATATGAGGAGTCACTTGTAGTTCTTCAGTAGTA
ATAACAGTGCTAT
CATCGATAGTATAATTATATGTAGAAGGTTTCATATGTTGTTGTAATTGGAGTAACTG
TTGGTAGTTCTTC
CGTGGAATCAATAATTATACTAACAGCAATAGTATAATTATATAAATATGTTCCGTT
GATATCACATATT
TTAATGAACTCATTTCTAACACCCTCAGCTATATCTGTCCAATTAAATGTAGCCAAC
AATCTACTACGTT
CTCTTTGATTGACTACTTGTACGGTAGCGACGCTACACTATCTTTATTGTCTTCTACA
TGCTCCAATTGA
ATGTCATGATACAACGCAGTTTTTCTTATGCATGTTTCATAACACCACGAACATGTC
GCAGTAAGATATA
TAGCCAGAGATAATTTCTGTAAATTCATGATTGCCGGTCATAAACAAGCCCGTCAAT
AATTGTGGCTATA
TATTCAGTTTATAGAGCAAAATAATTAAGCACAATAGCGCTTAATCTCAAAATATGT
TATGTTTATTTTT

TTCATATTAAACATACTGGTTAAAATCCTCTAAAGGCTGATCTTCATCTATAAATCA
AGATCATAATTAC
ATTTAGACAGTGGTTTCATGTTTATAAAAATGTTCTTTTTGTGTGAATAAGGAATATA
CTAATCAATAAT
CAACCATCGACCCCATACGATAGTATGCAGGCAACCCCATAGAGAGGTACGTG
TAATCAGTCTCTCC
AGTTTTAGTATTTTTATAAGTCATTGTTACATAAACGGCTTTTAAACAGTCTCCTCGA
TAATAAGCCATA
TCTGGAAATTTATTAAATACTCGAGTCATTTTACGCACGGTCAAAAAAGTAAGTAAT
GTCGACGACTTCT
TACATTCTATAGAAACACCTAGAATACTCATTTTCTTTTGAAAAATATCCTCAGACTC
TGATTTGAACAA
TGCACGACCTATAGTAAACCGTGACCAATAAGTTATATTAGTCAATGGTATATCCAA
ACCATCAGGTGTG
GATAGTCCAGTCTTTGGTATCGATAGTGTAGTTATTGAACTGAGAAGTTACCGTATA
GTCTTTTTTGGTCA
TCTCTAAACAAGGAACTAATACCTCTACACTATTGAACGATTTATCTTCCGTAATG
GGTGGACTAGCGA
TGGATGAAGTCACGAATATAAGACACGCTATTAATCCGTATATCATCATTTTGATAT
TACTTATAATAAC
GATTTGTTTAATTTTTAGTTTATACTATTAATTGTAAATGATATTATTATTTTTTAAG
TATTATCAGCT
TTAGTTTATACTATTACTATTTGTAATATTTAGACATAGATAAACGTGATAAAAGTCT
ATTTGTTTATAT
TTATTGCGGATAGCAGTATTTCCCTATAAAAAGTATACGTCCTGTGGTGTCTTTAATC
ATGTACATGAAT
GGATGGTTTATGTAGACCTTCGTACGATATACCATCGAAAAGTTAATCGTAAATACT
CCTGTAACGGCCG
ATGCTTCTGTATACTCCTCATTAACATCTATAAACGTCGTATGTAGAAATTTTTCTAC
AGTGATAGTTTC
ATTACACATCTTGCTAAAATCTGCATAATATCCGAATATATTAGTAAGTCCTAAATT
TTCTAAAATCGGT
ACCAGATTATACGGTTCTGTCATTTCCACTTTAACTTTGGCATATACAAGTCTATAC
TTTTAGTAGATA

ACATACCACACCATTTTTTTAAATTTTTCATCTGTTATATTTTTTTCTATGTTATATATA
CCTTCTATGTC
GTCCGGTAGTATAATCACCATACTAGAGTTTCCCTCGTATGGAATATCGATAATAGA
GAATCCTCCGAAT
AATTCATTAATATGTACATATTGCAAGTTATTCTCGGTACCCACCATCATATCAACA
CTGGTAACTATAT
TCTTAGAAATATAAAACTTGTCTGTATATGTAAGATGTTTAGAAAATGGATATTTCC
ACATTGCTTTAAA
ATGGACGGCGCTAACAACCTGTCATACGAGTATTAATGGATAGCGGACTAGTCAATA
AGGAATTAATTTTA
CCATTTGTCATTGTCTTAACCCATTTCGTTGATTAGTTCCTTTGTTTGGTTAGCATTATT
AAAGTTTACAG
TTTGAAAATCGTCTTTTATTTTTTTGTAGGAAGGAGGCGTGGAACCTCGATACTATCGC
TACCGTATATTTT
ATTTGCGGTAGCTAGTGTCGCACAATACGGAATATCTACGTCCATGTCATTATTGTC
ATCGGGTGTATTC
TCATTCATATTCTCTATATATTTTGATAGTTGTTTCAGCTGTAGAACCAGCTGCTCCAT
GATTTAGAATAG
ATAAAGTAGATAAAATAGAACTGGAGAAATCAAAACATTTTCATCAGGGTGTTTT
ACGATTAGTTCCTT
AAAGATATCCATGGTATAGACCAAACAATAACGATAACGATATATATCATAAATAA
ATAATGTTAAATTT
CAGTTTATGTTTGTACCCCGTATTCATACTTAACAAATTGGTATTGCGTACACAATCA
ATCATATTACAT
ACCATTAATAATGCAAGCATAAAAAATCGTTAGTAGATGTTTCTAAATATAGGTTCC
GTAAGCAAAGAAT
ATAAGAATGAAGCGGTAATGATAAAATCAATCGTTATCTAAAATGATCATACTCATT
TATTTTATTCTAT
TATATTAACACATACATTTTAAACAGCAACACATTCAATATTGTATTGTTATTTTTAT
ATTATTTACACA
ATTAACAATATATTATTAGTTTATATTACTGAATTAATAATATAAAATTCCCAATCTT
GTTATAAACACA
CACTGAGAAACAGCATAAACACAGAATCCATCAAAAATGTCGATGAAATATCTGAT
GTTGTTGTTTCGCTG

CTATGATAATCAGATCATTCGCCGATAGTGGTAACGCTATCGAAACGACATTGCCAG
AAATTACAAACGC
TACAACAGATATTCCAGCTATCAGATTATGCGGTCCAGAGGGAGATGGATATTGTTT
ACACGGTGACTGT
ATCCACGCTAGAGATATCGACGGTATGTATTGTAGATGCTCTCATGGTTATACAGGC
ATTAGATGTCAGC
ATGTAGTATTAGTAGACTATCAACGTTTCAGAAAACCCAAACACTACAACGTCATATA
TCCCATCTCCCGG
TATTATGCTTGTATTAGTAGGCATTATTATTATTATTACGTGTTGTCTATTATCTGTTT
ATAGGTTCACT
CGAAGAACTAATAAACTACCTCTACAAGATATGGTTGTGCCATAATTTTTTATAAATT
TTTTTTATGAGTA
TTTTTACAAAAATGTATAAAGTGTATGTCTTATGTATATTTATAAAAAATGCTAAATAT
GCGATGTATCTA
TGTTATTTGTATTTATCTAAACAATACCTCTACCTCTAGATATTATACAAAAATTTTT
TATTTTCAGCATA
TTAAAGTAAAATCTAGTTACCTTGAAAATGAATACAGTGGGTGGTTCCGTATCACCA
GTAAGAACATAAT
AGTCGAATACAGTATCCGATTGAGATTTTGCATACAATACTAGTCTAGAAAGAAATT
TGTAATCATCTTC
TGTGACGGGAGTCCATATATCTGTATCATCGTCTAGTTTATCAGTGTCCCATGCTATA
TTCCTGTTATCA
TCATTAGTTAATGAAAATAACTCTCGTGCTTCAGAAAAGTCAAATATTGTATCCATA
CATACATCTCCAA
AACTATCGCTTATACGTTTATCTTTAACGATACCTATACCTAGATGGTTATTTACTAA
CAGACATTTTCC
AGATCTATTGACTATAACTCCTATAGTTTCCACATCAACCAAGTAATGATCATCTATT
GTTATATAACAA
TAACATAACTCTTTTCCGTTTTTATCAGTATGTATATCTATATTAACGTCGTCGTTGT
AGTGAATAGTAG
TTATTGATCTATTATATGAAACGGATATGTCTAGAACGGCAATTGTTTTACGTCCAG
TTAAACACTTTCTT
TGATTTAAAGTCTAGAGTCTTTGCAAACATAAATATCCTTATCCGACTTTATATTTCCCT
GTAGGGTGGTAT

AATTTTATTTTGCCTCCACATATCGGTGTTTCCAAATATATTACTAGACAATATTCCA
TATAGTTATTAG
TTAAGGGTACCCAATTAGAACACGTACGCTTATTATCATCATTTGGATCGTATTTTCAT
AAAAGTTATTGT
ACTATCGATGTCAACACATTCTACATTTTTTAATCGTCTATATAGTATTTTTCTGATA
TTTTCTATAATA
TCAGAATTGTCTTCCATCGGAAGTTGTATACTATCAGAATCAGTTACATGTTTAAAT
AATTCTCTGATGT
CATTCTTATACAATCAAATTCATTATTAAACAGTTTAATAGTCTGTAGACCTTTATC
GTCGTAAATATC
CATTGTCTTATTAGTTACGCTTATTTTTATGTGTTTTTACGTTGCTTTATTATATTTTA
TAAGAATGATT
GTTTGACGAATCACGAGAACTATTAAGACATATATTATTAGAGGTATATATTATAAA
AAAGTTTTTGATT
ACGATGTTATAAGAGGAAAGAGGACACATTAACATCATACATCAATTAACACTACATT
CTTATAACATCGTA
ATCAAAAGAATTGCAATTTTGATGTATAACAACGTCAATGGGTTATGGAATTGTAT
ATTACATATTATA
CGGTATGTTGGTAACGACAAATACCGATCGGTAATTGTCTGCCGGTGTAATAGAATT
ATATATATCTATC
TATTACACCGGCTGAGTACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTATTTTTACAGTA
CCTTAACATAAG
TCTCTAGTCACAAGAGCAATACTACCAACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTAT
TTTTATAGGAAC
GCGTACGAGAAAATCAAATGTCTAATTTCTAACGGTAGTGTTGATAAACGATTATCG
TCAATGGATACCT
CCTCTATCATGTCGTCTATTTTCTTACTTTGTTCTATTAACCTATTAGCATTATATATT
ATTTGATTATA
AACTTATATTGCTTATTAGCCCAATCTGTAAATATCGGATTATTAACATATCGTTTC
TTTGTAGGTTTA
TTTAACATGTACATCACTGTAAGCATGTCCGTACCATTTATTTTAATTTGACGCATAT
CCGCAATTTCTT
TTTCGCAGTCGGTTATAAATTCTATATATGATGGATACATGCTACATGTGTACTTATA
ATCGACTAATAT

GAAGTACTTGATACATATTTTCAGTAACGATTTATTATTACCACCTATGAATAAGTA
CCTGTGATCGTCT
AGGTAATCAACTGTTTTCTTAATACATTCGATGGTTGGTAATTTACTCAGAATAATTT
CCAATATCTTAA
TATATAATTCTGCTATTTCTGGAATATATTTATCTGCCAGTATAACACAAATAGTAAT
ACATGTAAACCC
ATATTTTGTTATTATATTAATGTCTGCGCCATTATCTATTAACCATTCTACTAGGCTG
ACACTATGCGAC
TTAATACAATGATAAAGTATACTACATCCATGTTTATCTATTTTGTTTATATCATCAA
TATACGGCTTAC
AAAGTTTTAGTATCGATAACACATCCAACCTCACGCATAGAGAAGGTAGGGAATAAT
GGCATAATATTTAT
TAGGTTATCATCATTGTCATTATCTACAACCTAAGTTTCCATTTTTTAAAATATACTCG
ACAACCTTAGGA
TCTCTATTGCCAAATTTTTGAAAATATTTATTTATATGCTTAAATCTATATAATGTAG
CTCCTTCATCAA
TCATACATTTAATAACATTGATGTATACTGTATGATAAGATACATATTCTAACAATA
GATCTTGTATAGA
AACTGTATATCTTTTAAGAATTGTGGATATTAGGATATTATTACGTAAACTATTACA
CAATTCTAAAATA
TAAAACGTATCACGGTCGAATAATAGTTGATCAACTATATAATTATCGATTTTGTGA
TTTTTCTTCCTAA
ACTGTTTACGTAAATAGTTAGATAGAATATTCATTAGTTCATGACCACTATAGTTAC
TATCGAATAACGC
GTCAAATATTTCCCGTTTAATATCGCATTTGTCAAGATAATAATAGAGTGTGGTATG
TTCACGATAAGTA
TAATAACGCATCTCTTTTTTGTGTGAAATTAAATAGTTTATTACGTCCAAAGATGTAG
CATAACCATCTT
GTGACCTAGTAATAATATAATAATAGAGAACTGTTTTACCCATTCTATCATCATAAT
CAGTGGTGTAGTC
GTAATCGTAATCGTCTAATTCATCATCCCAATTATAATATTCACCAGCACGTCTAATC
TGTTCTATTTTG
ATCTTGTATCCATACTGTATGTTGCTACATGTAGGTATTCCTTTATCCAATAATAGTT
TAAACACATCTA

CATTGGGATTTGATGTTGTAGCGTATTTCTCTACAATATTAATACCATTTTTGATACT
ATTTATTTCTAT
ACCTTTCGAAATTAGTAATTTCAATAAGTCTATATCGATGTTATCAGAACATAGATA
TTCGAATATATCA
AAATCATTGATATTTTTATAGTCGACTGACGACAATAACAAAATCACAACATCGTTT
TTGATATTATTAT
TTTTCTTGGTAACGTATGCCTTTAATGGAGTTTCACCATCATACTCATATAATGGATT
TGCACCACTTTC
TATCAATGATTGTGCACTGCTGGCATCGATGTTAAATGTTTTACAACATCATAGAG
TATCTTATCGTTA
ACCATGATTGGTTGTTGATGCTATCGCATTTTTTTGGTTTCTTTCATTTCAAGTTATGTAT
GGATTTAGCAC
GTTTGGGAAGCATGAGCTCATATGATTTCACTACTGTAGTGTCAGTACTATTAGTTT
CGATCAGATCAAT
GTCTAGATCTATAGAATCAAAACACGATAGGTCAGAAGATAATGAATATCTGTACG
CTTCTTTTTGTACT
GTAACCTCTCGTTTTGTTAGATGTTTGCATCGTGCTTTAACATCAATGGTACAAATTT
TATCCTCGCTTT
GTGTATCATATTCGTCCCTACTATAAAATTGTATATTCAGATTATCATGAGATGTGTA
TACGCTAACGGT
ATCAATAAACGGAGCACACCATTTAGTCATAACCGTAATCCAAAAATTTTTAAAGTA
TATCTTAACGAAA
GAAGTTGTATCATCGTTAGGATTTGGTAAATCATTATCTACAGTGTATGGTACTAGA
TCCTCATAAGTGT
ATATATCTAGAGTAATGTTTAATTTATCAAATGGTTGATAATATGGATCCTCATGAC
AATTTCCGAAGAT
GGAAATGAGATATAGACATGCAATAAATCTAATCGAAGACATGGTTACTCCTTAAA
AAAATACGAATAAT
CACCTTGGCTATTTAGTAAGTGTCATTTAACACTATACTCATATTAATCCATGGACTC
ATAATCTCTATA
CGGGATTAACGGATGTTCTATATACGGGGATGAGTAGTTCTTCTTTAACTTTATAC
TTTTTACTAATC
ATATTTAGACTGATGTATGGGTAATAGTGTTTGAAGAGCTCGTTCTCATCATCAGAA
TAAATCAATATCT

CTGTTTTTTTTGTTATACAGATGTATTACAGCCTCATATATTACGTAATAGAACGTGTC
ATCTACCTTATT
AACTTTCACCGCATAGTTGTTTGCAAATACGGTTAATCCTTTGACCTCGTCGATTTC
GACCAATCTGGG
CGTATAATGAATCTAAACTTTAATTTCTTGTAATCATTCGAAATAATTTTTAGTTTGC
ATCCGTAGTTAT
CCCCTTTATGTAACGTGAAATTTCTCAACGCGATATCTCCATTAATAATGATGTCGAA
TTCGTGCTGTAT
ACCCATACTGAATGGATGAACGAATACCGACGGCGTTAATAGTAATTTACTTTTTCA
TCTTTACATATTG
GGTACTAGTTTTACTATCATAAGTTTATAAATTCCACAAGCTACTATGGAATAAGCC
AACCATCTTAGTA
TAACACACATGTCTTAAAGTTTATTAATTAATTACATGTTGTTTTATATATCGCTACG
AATTTAAACAGA
GAAATCAGTTTAGGAAAAAAAAATTATCTATCTACATCATCACGTCTCTGTATTCTAC
GATAGAGTGCTAC
TTTAAGATGAGACATATCCGTGTCATCAAAAATATACTCCATTAAAATGATTATTCC
GGCAGCGAACTTG
ATATTGGATATATCACAACTTTGTTAATATCTACGACAATAGACAGCAGTCCCATG
GTTCCATAAACAG
TGAGTTTATCTTTCTTTGAAGAGATATTTTGTAGAGATCTTATAAACTGTCGAATGA
CATCGCATTTAT
ATCTTTAGCTAAATCGTATATGTTACCATCGTAATATCTAACCGCGTCTATCTTAAAC
GTTTCCATCGCT
TTAAAGACGTTTCCGATAGATGGTCTCATTTCATCAGTCATACTGAGCCAACAAATA
TAATCGTGTATAA
CATCTTTGATAGAATCAGACTCTAAAGAAAACGAATCGGCTTTATTATACGCATTCA
TGATAAACTTAAT
GAAAAATGTTTTTCGTTGTTTAAGTTGGATGAATAGTATGTCTTAATAATTGTTATTA
TTTCATTAATTA
ATATTTAGTAACGAGTACACTCTATAAAAACGAGAATGACATAACTAGTTATCAAA
GTGTCTAGGACGCG
TAATTTTCATATGGTATAGATCCTGTAAGCATTGTCTGTATTCTGGAGCTATTTTCTC
TATCGCATTAGT

GAGTTCAGAATATGTTATAAATTTAAATCGAATAACGAACATAACTTTAGTAAAGTC
GTCTATATTAACT
CTTTTATTTTCTAGCCATCGTAATACCATGTTTAAGATAGTATATTCTCTAGTTACTA
CGATCTCATCGT
TGTCTAGAATATCACATACTGAATCTACATCCAATTTTAGAAATTGGTCTGTGTTAC
ATATCTCTTCTAT
ATTATTGTTGATGTATTGTCTAGAAAATATTACGTAGACCATTTTCTTTATAAAAC
GAATATATAGTA
CTCCAATTATCTTTACCGATATATTTGCACACATAATCCATTCTCTCAATCACTACAT
CTTTAAGATTTT
CGTTGTTAAGATATTTGGCTAAACTATATAATTCTATTAGATCATCAACAGAATCAG
TATATATTTTTCT
AGATCCAAAGACGAACTCTTTGGCGTCCTCTATAATATTCCCAGAAAAGATATTTTC
GTGTTTTAGTTTA
TCGAGATCTGATCTGTTTCATATACGCCATGATTGTACGGTACGTTATGATAACCGCA
TAAATAAAAATC
CATTTTCATTTTAAACCAATACTATTCATAATTGAGATTGATGTAATACTTTGTTACT
TTGAACGTAAAG
ACAGTACACGGATCCGTATCTCCAACAAGCACGTAGTAATCAAATTTGGTGTGTTA
AACTTCGCAATAT
TCATCAATTTAGATAGAACTTATACTCATCATCTGTTTTAGGAATCCATGTATTATT
ACCACTTTCCAA
CTTATCATTATCCCAGGCTATGTTTCGTCCATCATCGTTGCGCAGAGTGAATAATTCT
TTTGTATTCCGT
AGTTCAAATATATGATCCATGCATAGATCGGCAAAGCTATTGTAGATGTGATTTTTC
CTAAATCTAATAT
AAAACCTCGTTTACTAGCAAACACTTTCCTGATTTATCGACCAAGACACATATGGTTT
CTAAATCTATCAA
GTGGTGGGGATCCATAGTTATGACGCAGTAACATATATTATTACATTCTTGACTGTC
GCTAATATCTAAA
TATTTATTGTTATCGTATTGGATTCTGCATATAGATGGCTTGTATGTCAAAGATATAG
AACACATAACCA
ATTTATAGTCGCGCTTTACATTCTCGAATCTAAAGTTAAGAGATTTAGAAAACATTA
TATCCTCGGATGA

TGTTATCACTGTTTCTGGAGTAGGATATATTAAAGTCTTTACAGATTTCGTCCGATTC
AAATAAATCACT
AAATAATATCCCACATTATCATCTGTTAGAGTAGTATCATTAAATCTATTATATTTTA
TGAAAGATATAT
CACTGCTCACCTCTATATTTTCGTACATTTTTTAAACTGTTTGTATAATATCTCTCTGAT
ACAATCAGATAT
ATCTATTGTGTCGGTAGACGATACCGTTACATTTGAATTAATGGTGTTCATTTTACA
ACTTTTAACAAG
TTGACCAATTCATTTCTAATAGTATCAAACCTCTCCATGATTAAATATTTTAATAGTAT
CCATTTTATATC
ACTACGGACACAAAGTAGCTGACATAAACCATTGTATAATTTTTATGTTTTATGTTT
ATTAGCGTACACA
TTTTGGAAGTTCCGGCTTCCATGTATTTCTGGAGAGCAAGTAGATGATGAGGAACC
AGATAGTTTATAT
CCGTA CTTGCACTTAAAGTCTACATTGTCGTTGTATGAGTATGATCTTTTAAACCCGC
TAGACAAGTATC
CGTTTGATATTGTAGGATGTGGACATTTAACAATCTGACACGTGGGTGGATCGGACC
ATTCTCCTCCTGA
ACACAGGACACCAGAGTTACCAATCAACGAATATCCACTATTGCAACTATAAGTTA
CAACGCTTCCATCG
GTATAAAAATCCTCGTATCCGTTATGTCTTCCGTTGGATATAGATGGAGGGGATTGG
CATTTAACAGATT
CACAAATAGGTGCCTCGGGATTCCATACCATAGATCCAGTAGATCCTAATTCACAAT
ACGATTTAGATTC
ACCGATCAAATGATATCCGCTATTACAAGAGTACGTTATACTAGAGCCAAAGTCTAC
TCCACCAATATCA
AGTTGGCCATTATCGATATCTCGAGGCGATGGGCATCTCCGTTTAATACATTGATTA
AAGAGTGTCCATC
CAGTACCTGTACATTTAGCATATATAGGTCCCATTTTTTGCTTTCTGTATCCAGGTAG
ACATAGATATTC
TATAGTGTCTCCTATGTTGTAATTAGCATTAGCATCAGTCTCCACACTATTCTTAAAT
TTCATATTAATG
GGTCGTGACGGAATAGTACAGCATGATAGAACGCATCCTATTCCCAACAATGTCAG
GAACGTCACGCTCT

CCACCTTCATATTTATTTATCCGTAAAAATGTTATCCTGGACATCGTACAAATAATA
AAAAGCCCATATA

TGTTGCTATTGTAGAAATTGTTTTTCACAGTTGCTCAAAAACGATGGCAGTGACTT
ATGAGTTACGTTA

CACTTTGGAGTCTCATCTTTAGTAAACATATCATAATATTCGATATTACGAGTTGAC
ATATCGAACAAAT

TCCAAGTATTTGATTTTGGATAATATTCGTATTTTGCATCTGCTATAATTAAGATATA
ATCACCGCAAGA

ACACACGAACATCTTTCCTACATGGTTAAAGTACATGTACAATTCTATCCATTTGTCT
TCCTTAACTATA

TATTTGTATAGATAATTACGAGTCTCGTGAGTAATTCCAGTAATTACATAGATGTGCG
CCGTCGTA CTCTA

CAGCATAAACTATACTATGATGTCTAGGCATGGGAGACTTTTTTATCCAACGATTTT
TAGTGAAACATTC

CACATCGTTTAATACTACATATTTTTCATACGTGGTATAAACTCCACCCATTACATAT
ATATCATCGTTT

ACGAATACCGACGCGCCTGAATATCTAGGAGTAATTAAGTTTGGAAGTCTTATCCAT
TTCGAAGTGCCGT

GTTTCAAATATTCTGCCACACCCGTTGAAATAGAAAATTCTAATCCTCCTATTACAT
ATAACTTTCCATC

GTTAACACAAGTACTAACTTCTGATTTTAACGACGACATATTAGTAACCGTTTTCCA
TTTTTTCGTTTCA

AGATCTACCCGCGATACGGAATAAACATGTCTATTGTTAATCATGCCGCCAATAATG
TATAGACAATTAT

GTAAAACATTTGCATTATAGAATTGTCTATCTGTATTACCGACTATCGTCCAATATTC
TGTTCTAGGAGA

GTAATGGGTTATTGTGGATATATAATCAGAGTTTTTAATGACTACTATATTATGTTTT
ATACCATTTCGT

GTCACTGGCTTTGTAGATTTGGATATAGTTAATCCCAACAATGATATAGCATTGCGC
ATAGTATTAGTCA

TAAACTTGGGATGTAAAATGTTGATGATATCTACATCGTTTGGATTTTTATGTATCCA
CTTTAATAATAT

CATAGCTGTAACATCCTCATGATTTACGTTAACGTCTTCGTGGGATAAGATAGTTGT
CAGTTCATCCTTT

GATAATTTTCCAAATTCTGGATCGGATGTAAATCTCGTAAGATAAAGTTTATACAAG
TGTAGATGATAAA

*****#####

TTCTACAGAGGTTAATATAGAAGCACGTAATAAATTGACGACGTTATGACTATCTAT
ATATACCTTTCCA

#####

GTATACGAGTAAATAACTATAGAAGTTAACTGTGAATGTCAAGGTCTAGACAAAC
CCTTGTAACCTGGAT

#####

CTTTATTTTCGTGTATTTTGGACGTAAATGTGTGCGAAAGTAAGGAGATAACTTTT
CAATATCGTAGA

#####

ATTGACTATTATATTGCCACCTATAGCATCAATAATTGTTTTGAATTTCTTAGTCATA
GACAATGCTAAT

#####

ATATTCTTACAGTACACAGTATTGACAAATATCGGCATTTATGTTTCTTTAAAAGTCA
ACATCTAAAGAA

#####

AAATGATTATCTTCTTGAGACATAACTCCCATTTTTTGGTATTCACCCACACGTTTTT
CGAAAAAATTAG
TTTTTCCTTCCAATGATATATTTTCCATGAAATCAAACGGATTGGTAACATTATAAAT
TTTTTTAAATCC
CAATTCAGAAATCAATCTATCCGCGACAAATTCTATATATGTTTTCATCATTTACAA
TTCATTCCCTATA
AGTTTAACTGGAAGAGCCGCGAGTAAGAAATTCTTGTTCAATGGATACTGCATCTGTT
ATAATAGATCTAA
CGGTTTCTTCACTCGGTGGATACAATAAATGTTTAAACATCAAACATGCGAAGTCGC
AGTGCAGACCCTC
GTCTCTACTAATTAGTTCGTTGGAAAACGTGAGTCCGGGCATTAGGCCACGCTTTTT
AAGCCAAAATATG
GAAGCGAATGATCCGGAAAAGAAGATTCCTTCTACTGCAGCAAAGGCAATAAGTCT
CTCTCCATAACCGG
CGCTGTCATGTATCCACTTTTGAGCCCAATCGGCCTTCTTTTTTACACAAGGCATTGT
TTCTATGGCATT
AAAGAGATAGTTTTTTTCATTACTATCTTTAACATAAGTATCGATCAAAAGACTATA
CATTTCCGAATGA
ATGTTTTCAATGGCCATCTGAAATCCGTAGAAACATCTAGCCTCGGTAATCTGTACT
TCTGTACAAAATC
GTTCCGCCAAATTTTCATTCACTATTCCGTCACTGGCTGCAAAAAACGCCAATACAT
GTTTTATAAAATA
TTTTTCGTCTGGTGTAGTTTATTCCAATCATTGATATCTTTAGATATATCTACTTCTT
CCACTGTCCAA
AATGATGCCTCTGCCTTTTTTATACATGTTCCAGATGTCATAATATTGGATTGGGAAA
ATAACAAATCTAT
TTGGATTTGGTGCAAGGATGGGTTCATAACTAAATTAACAATATCAATAAATTTTT
TTTCAGTTATCTA
TATGCCTGTACTTGGATTTTTTGTACATCGATATCGCCGCAATCACTACAATAATTAC
AAGTATTATTGA
TAGCATTGTTATTAGTACTATCATAATTAATTAATTCGACATTCATGGGTGCTGAATA
ATCGTTATTATCA
TCATTATCATTTTGTAATTGTGACATCATACTAGATAAATCGTTTGCGAGATTGTTGT
GGGAAGCGGGCA

TGGAGGATGCATTATCATTATTATTTAACGCCTTCCATTTCGGATTCACAAATATGGC
 GCGCGTTCAACAT
 TTTATGGAACTATAATTTTGTGAAAACAGATAACAAGAAACTCGTCATCGTTCAA
 ATTTTAAACGATA
 GTAAACCGATTAAACGTCGAGCTAATTTCTAACGCTAGCGACTCTGTTGGATATGGG
 TTTCCAGATATAT
 ATCTTTTCAGTTCCCCTACGTATCTATAATCATCTGTAGGAAATGGAAGATATTTCCA
 TTTATCTACTGT
 TCCTAATATCATATGTGGTGGTGTAGTAGAACCATTAAGCGCGAAAGATGTTATTTTC
 GCATCGTATTTTA
 ACTTCGCAATAATTTCTGGTTAGATAACGCACTCTACCAGTCAAGTCAATGATATTA
 GCCTTTACAGATA
 TATTCATAGTAGTCGTAACGATGACTCCATCTTTTAGATGCGATACTCCTTTGTATGT
 ACCAGAATCTTC
 GTACCTCAAACCTCGATATATTTAAACAAGTTAATGAGATATTAACGCGTTTTATGAA
 TGATGATATATAA
 CCAGAAGTTTTATCCTCGGTGGCTAGCGCTATAACCTTATCATTATAATACCAACTA
 GTGTGATTAATAT
 GTGACACGTCAGTGTGGGTACAAATATGTACATTATCGTCTACGTCGTATTCGATAC
 ATCCGCATACAGC
 CAACAAATATAAAATGACAAATACTCTAACGACGTTTCGTACCCATCTTGATGCGGTT
 TAATAAATGTTTT
 GATTTCAATTTATTGTAAAAAAGATTCGGTTTTATACTGTTCGATATTCTCATTGCT
 TATATTTTCATC
 TATCATCTCCACACAGTCAAATCCGTGGTTAGCATGCACCTCATCAACCGGTAAAAG
 ACTATCGGACTCT
 TCTATCATTATAACTCTAGAATATTTAATTTGGTCATTATTAATCAAGTCAATTATCT
 TATTTTAAACAA
 ACGTGAGTATTTTACTCATTTTTTATAAAAACTTTTAGAAATATACAGACTCTATCGT
 GTGTCTATATCT
 TCTTTTTATATCCAATGTATTTATGTCTGATTTTTCTTCATTTATCATATATAATGGTC
 CAAATTCTACA
 CGTGCTTCGGATTCATCCAGATCATTAAGGTTCTTATAATTGTAACATCCTTCTCTTC
 CCTCTTCTACAT

CTTCCTTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTAG
CGTCACAGAA
TCTACCACAGCAGAATCCCATGACGAGCGTCATATTAACTAATTCATTTTCAATTA
TAATATACGATTA
GTAATGACCATTAAAATAAAAAATATTCTTCATAACCGGCAAGAAAGTGAAAAGTT
CACATTGAAACTAT
GTCAGTAGTATACATCATGAAATGATGATATATATATTCTCTATTTTGGTGGAGGAT
TATATGATATAAT
TCGTGGATAATCATTCTTAAGACACATTTCTTCATTTCGTAAATCTTTTCACGTAAAT
GAGTGTCCATAT
TTTGCAATTTCTTCATATGATGGCGGTGTACGTGGACGAGGCTGCTCCTGTTCTTGTT
GTGGTCGCCGAC
TATCGTGTGTGCGTTTAGATCCCTCCATTATCGCGATTGCGTAGATGGAGTACTATTT
TATACCTTGTA
TTAAATTTTTTTATTAATTAAACGTATAAAAAACGTTCCGTATCTGTATTTAAGAGCCA
GATTTTCGTCTAA
TAGAACAAATAGCTACAGTAAAAATAACTAGAATAATTGCTACACCCACTAGAAAC
CACGGATCGTAATA
CGGCAATCGGTTTTTCGATAATAGGTGGAACGTATATTTTATTTAAGGACTTAACAAT
TGTCTGTAAACCA
CAATTTGCTTCAGCGGATCCTGTATTAATCTGTAAAAGCATATGTTGACCGGGC
GGAGCCGAACATT
CTCCGATATCTAATTTCTGTATATCTATAATATTATTAACCTCCGCATACGCATTACA
GTTCTTTTCTAG
CTTGGATACCGCACTAGGTACATCGTCTAGATCTATTCCTATTTCTCAGCGATAGCT
CTTCTATCCTTT
TCCGGAAGCAATGAAATCACTTCAATAAATGATTCAACCATGAGTGTGAAACTAAG
TCTAGAATTACTCA
TGCATTTGTTAGTTATTCGGAGCGCGCAATTTTAACTGTCCTATAACCTCTCCTAT
ATGAATAGCACA
AGTGACATTAGTAGGGATAGAATGTTGAGCTAATTTTTGTAAATAACTATCTATAAA
AAGATTATACAAA
GTTTTAACTCTTTAGTTTCCGCCATTTATCCAGTCTGAGAAAATGTCTCTCATAATA
AATTTTTCCAAG

AAACTAATTGGGTGAAGAATGGAAACCTTTAATCTATATTTATCACAGTCTGTTTTG
GTACACATGATGA
ATTCTTCCAATGCCGTACTAAATTCGATATCTTTTTCGATTTCTGGATATGTTTTTAAT
AAAGTATGAAC
AAAGAAATGGAAATCGTAATACCAGTTATGTTTAACTTTGAAATTGTTTTTTATTTTC
TTGTTAATGATT
CCAGCCACTTGGGAAAAGTCAAAGTCGTTTAATGCCGATTTAATACGTTCAATAAAA
ACAAACTTTTTAT
CCTTTAGATGAATTATTATTGGTTCATTGGAATCAAAAAGTAAGATATTATCGGGTT
TAAGATCTGCGTG
TAAAAAGTTGTGCGCAGCATGGTAGTTCGTAGATTTTAATGTATAACAGAGCCATCTG
TAAAAAGATAAAC
TTTATGTATTGTACCAAAGATTTAAATCCTAATTTGATAGCTAACTCGGTATCTACTT
TATCTGCCGAAT
ACAGTGCTAGGGGAAAAATTATAATGTTTCCTCTTTCATATTCGTAGTTAGTTCTCTT
TTCATGTTCGAA
AAAGTGAAACATGCGGTTAAAATAGTTTATAACATTAATATTACTGTTAATAACTGC
CGGGTAAAAGTGG
GATAGTAATTTACGAATTTGATACTGTCCTTTCTCTCGTTAAACGCCTTTAGAAAAA
CTTTAGAAGAAT
ATCTCAATGAGAGTTCCTGACCATCCATAGTTTGTATCAATAATAGCAACATATGAA
GAACACGTTTATA
CAGAGTATGTAAAAATGTTAATTTATAGTTTAATCCCATGGCCCACGCACACACGAT
TAATTTTTTTTCA
TCTCCCTTTAGATTGTTGTATAGAAATTTGGGTACTGTGAACTCCGCCGTAGTTTCCA
TGGGACTATATA
ATTTTGTGGCCTCGAATACAAATTTTACTACATAGTTATCTATCTTAAAAACTATACC
ATATCCTCCTGT
AGATATGTGATAAAAAATCGTCGTTTATAGGATAAAATCGTTTATCCTTTTGTTGGAA
AAATGATGAATTA
ATGTAATCATTCTTCTATCTTTAGTAGTGTTTCCCTATTAAAATTCTTAAAATAAT
TTAACAATCTAA
CTGACGGAGCCCAATTTTGGTGTAATCTAATTGGGACATTATGTTGTTAATAATA
AACAGTCTCCTAA

TATAACAGTATCTGATAATCTATGGGGAGACATCCATTGATATTCAGGGGATGAATC
ATTGGCAACACCC
ATTTATTGTACAAAAAGCCCCAATTTACAAACGAAAGTCCAGGTTTGATAGAGACA
AACTATTA ACTATT
TTGTCTCTGTTTTTAACACCTCCACAGTTTTTAATTTCTTTGGTAATGAAATTATTCAC
AATATCAGTAT
CTTCTTTATCTACCAGAGATTTTACTAACTTGATAACCTTGGCTGTCTCATTCAATAG
GGTAGTAATATT
TGTATGTGTGATATTGATATCTTTTTGAATTGTTTCTTTTAGAAGTGATTCTTTGATG
GTGTCAGCATAC
GAATTACAATAATGCAGAACTCGGTTAACATGCAGGAATTATAGTAAGCCAATTC
CAATTGTTGCCTGT
GTTGTATTAGAGTGTCAATATGAGCAATGGTGTCTTGCCTTTCTCTGATAGAATGC
GAGCAGCGATTTT
GGCGTTATCATTTGACGATATTTCTGGAATGACGAATCCTGTTTCTACTAACTTTTTG
GTAGGACAAAGT
GAAACAATCAAGAAGATAGCTTCTCCTCCTATTTGTGGAAGAAATTGAACTCCTCTA
GATGATCTACTGA
CGATAGTATCTCCTTGACAGATATTGGACCGAATTACAGAAGTACCTGGAATGTAAA
GCCCTGAAACCCC
CTCATTTTTTTAAGCAGATTGTTGCCGTAAATCCTGCACTGTGACCAAGATAGAGAGC
TCCTTTGGTGAAT
CCATCTCTATGTTTCAGTTTAACCAAGAAACAGTCAGCTGGTCTAAAATTTCCATCTC
TATCTAATACAG
CATCTAACTTGATGTCAGGAACTATGACCGGTTTAATGTTATATGTAACATTGAGTA
AATCCTTAAGTTC
ATAATCATCACTGTCATCAGTTATGTACGATCCAAACAATGTTTCTACCGGCATAGT
GGATACGAAGATG
CTATCCATCAGAATGTTTCCCTGATTAGTATTTTCTATATAGCTATTCTTCTTTAAAC
GATTTTCCAAAT
CAGTAACTATGTTTCATTTTTTTTAGGAGTAGGACGCCTAGCCAGTATGGAAGAGGATT
TTCTAGATCCTCT
CTTCAACATCTTTGATCTCAATGGAATGCAAAACCCCATAGTGAAACAACCAACGAT
AAAAATAATATTG

TTTTTCACTTTTTATAATTTTACCATCTGACTCATGGATTCATTAATATCTTTATAAGA
GCTACTAACGT
ATAATTCTTTATAACTGAACTGAGATATATACACCGGATCTATGGTTTCCATAATTG
AGTAAATGAATGC
TCGGCAATAACTAATGGCAAATGTATAGAACAACGAAATTATACTAGAGTTGTAA
AGTTAATATTTTCT
ATGAGCTGTTCCAATAAATTATTTGTTGTGACTGCGTTCAAGTCATAAATCATCTTGA
TACTATCCAGTA
AACCGTTTTTAAAGTTCTGGAATATTATTATCCCATTGTAAAGCCCCTAATTCGACTAT
CGAATATCCTGC
TCTGATAGCAGTTTCAATATCGACGGACGTCAATACTGTAATAAAGGTGGTAGTATT
GTCATCATCGTGA
TAAACTACTGGAATATGGTCGTTAGTAGGTACGGTAACTTTACACAACGCGATATAT
AACTTTCCTTTTG
TACCATTTTTAACGTAGTTGGGACGTCCTGCAGGGTATTGTTTTGAAGAAATGATAT
CGAGAACAGATTT
GATACGATATTTGTTGGATTCCTGATTATTTACTATAATATAATCTAGACAGATAGA
TGATTCGATAAAT
AGAGAAGGTATATCGTTGGTAGGATAATACATCCCCATTCCAGTATTCTCGGATACT
CTATTAATGACAC
TAGTTAAGAACATGTCTTCTATTCTAGAAAACGAAAACATCCTACATGGACTCATTA
AACTTCTAACGC
TCCTGATTGTGTCTCGAATGCCTCGTACAAGGATTTCAAGGATGCCATAGATTCTTT
GACCAACGATTTA
GAATTGCGTTTAGCATCTGATTTTTTTTATTAAATCGAATGGTCGGCTCTCTGGTTTGC
TACCCCAATGAT
AACAAATAGTCTTGTAAGATAAACCGCAAGAAAATTTATACGCATCCATCCAAATA
ACCCTAGCACCATC
GGATGATATTAATGTATTATTATAGATTTTCCATCCACAATTATTGGGCCAGTATACT
GTTAGCAACGGT
ATATCGAATAGATTACTCATGTAACCTACTAGAATGATAGTTCGTGTACTAGTCATA
ATATCTTTAATCC
AATCTAAGAAATTTAAAATTAGATTTTTTACACTGTAAAGTTAACAAAGGTATTAC
CCGGGTACGTGGA

TATCATATATGGTATTGGTCCATTATCAGTAATAGCTCCATAAACTGATACGGCGAT
GGTTTTTATATGT
GTTTGATCTAACGAGGAAGAAATTCGCACCCACAATTCATCTCTAGATATGTATTTA
ATATCAAACGGTA
ACACATCAATTTTCGGGACGCGTATATGTTTCTAAATTTTAAATCCAAATATAATGAT
GACCTATATGCCC
TATTATCATACTGTCAACTATAGTACACCTAGAGAACTTACGATACATCTGTTTCCTA
TAATCGTTAAAT
TTTACAAATCTATAACATGCTAAACCTTTTGACGACAACCATTCAATTAATTTCTGATA
TGGAATCTGTAT
TCTCGATACCGTATTGTTCTAAAGCCAGTGCTATATCTCCCTGTTTCGTGGGAACGCTT
TCGTATAATATC
GATCAACGGATAATCTGAAGTTTTTGGAGAATAATATGACTCATGATCTATTTTCGTC
CATAAACAATCTA
GACATAGGAATTGGAGGCGATGATCTTAATTTTGTGCAATGAGTCGTCAATCCTATA
ACTTCTAATCTTG
TAATATTCATCATCGACATAATACTATCTATGTTATCATCGTATATTAGTATACCATG
ACCTTCTTCATT
TCGTGCCAAAATGATATACAGTCTTAAATAGTTACGCAATATCTCAATAGTTTCATA
ATTGTTAGCTGTT
TTCATCAAGATTTGTACCCTGTTTAAACATGATGGCGTTCTATACGTTTCTATTTTCTA
TTTTTTAAATTT
TTAAATTTTTTAACGATTTACTGTGGCTAGATACCCAATCTCTCTCAAATATTTTTTTA
GCCTCGCTTACA
AGCTGTTTATCTATACTATTAAAACTGACGAATCCGTGATTTTGGTAATGGGTTCCGT
CGAAATTTGCCG
AAGTGATATGAACATATTCGTCGTCGACTATCAACAATTTTGTATTATTCTGAATAG
TGAAAACCTTCAC
AGATAGATCATTTTGAACACACAACGCGTCTAGACTTCTGGCGGTTGCCATAGAATA
TACGTCGTTCTTA
TCCCAATTACCAACTAGAAAGTCTGATCTTAACTCCTCTATTAATGGCTGCTTCTATAA
TGGAGTTGTAAA
TGTCGGGCCAATAGTAGCTATTACCGTCGACACGTGTAGTGGGAACCTATGGCCAAAT
GTTCAATATCTAT

ACTAGTCTTAGCTGACCTGAGTTTATCAATAACTACATCGGTATCTAGATCTCTAGA
ATATCCCAATAGG
TGTTCCGGAGAATCAGTAAAGAACACTCCACCTATAGGATTCTTAATATGATACGCA
GTGCTAACTGGCA
GACAACAAGCCGCAGAGCATAAATTCAACCATGAATTTTTTGGCGCTATTAAAGGCTT
TAAAAGTATCAAA
TCTTCTACGAAGATCTGTGGCCAGCGGGGGATAATCAGAATATACACCTAACGTTTT
AATCGTATGTATA
GATCCTCCAGTAAATGACGCGTTTCCTACATAACATCTTTCATCATCTGACACCCAA
AAACAACCGAGTA
GTAGTCCCACATTATTTTTTTTATCTATATTAACGGTTATAAAATTTATATCCGGGCA
GTGACTTTGTAG
CTCTCCCAGATTTCTTTTCCCTCGTTCATCTAGCAAACTATTATTTTAATCCCTTTTT
CAGATGCCTCT
TTTAGTTTATCAAAAATAAGCGCTCCCCTAGTCGTA CTAGAGGATTACAACAAAAA
GATGCTATGTATA
TATATTTCTTAGCTAGAGTGATAATTCGT TAAAACATTCAAATGTTGT TAAATGATC
GGATCTAAAATC
CATATTTTCTGGTAGTGTTTCTACCAGCCTACATTTTGCTCCCGCAGGTACCGATGCA
AATGGCCACATT
TAGTTAACATAAAAACTTATACATCCTGTTCTATCAACGATTCTAGAATATCATCGG
CTATATCGCTAAA
ATTTTCATCAAAGTCGACATCACAACCTAACTCAGTCAATATATTAAGAAGTTCCAT
GATGTCATCTTCG
TCTATTTCTATATCCGTATCCATTGTAGATTGTTGACCGATTATCGAGTTTAAATCAT
TACTAATACTCA
ATCCTTCAGAATACAATCTGTATTTTCATTGTAAATTTATAGGCGGTGTATTTAAGTTG
GTAGATTTTCAA
TTATGTATCAATATAGCAACAGTAGTTCTTGCTCCTCCTTGATTCTAGCATCCTCTTC
ATTATTTTCTTC
TACGTACATAAACATGTCCAATACGTTAGACAACACACCGACGATGGCGGGCCGCCA
CAGACACGAATATG
ACTAGACCGATGACCATT TAAAAACCCCTCTCTAGCTTTC ACTTAAACTGTATCGAT
CATTCTTTTAGCA

CATGTATAATATAAAAAACATTATTCTATTTTGAATTTAGGCTTCCAAAAATTTTC
ATCCGTAAACCG
ATAATAATATATATAGACTTGTTAATAGTCGGAATAAATAGATTAATGCTTAACTA
TCATCATCTCCAC
GATTAGAGATACAATATTTACATTCTTTTTGCTGTTTCGAACTTTATCAATACACGT
TAATACAAACCC
AGGAAGGAGATATTGAACTGAGGCTGTTGAAAATGAAACGGTGAATACAATAATT
CAGATAATGTAAAA
TCATGATTCCGTATTCTGATGATATTAGAACTGCTAATGGATGTCGATGGTATGTAT
CTAGGAGTATCTA
TTTAAACAAAGCATCGATTTGCTAATATACAATTATCATTTTGATTAATTGTTATTTT
ATTCATATTCTT
AAAAGGTTTCATATTTATCAATTCTTCTACATTAAAAATTTCCATTTTTAATTTATGT
AGCCCCGCAATA
CTCCTCATTACGTTTCATTTTTTGTCTATAATATCCATTTTGTTTCATCTCGGTACATAG
ATTATCCAATT
GAGAAGCGCATTTAGTAGTTTTGTACATTTTAAGTTTATTGACGAATCGTCGAAAAC
TAGTTATAGTTAA
CATTTTATTATTTGATACCCTGATATTAATACCCCTGCCGTTACTATTATTTATAACT
GATGTAACCCAC
GTAACATTGGAATTA ACTATCGATAGTAATGCATCGACGCTTCCAAAATTGTCTATT
ATAAACTCACCGA
TAATTTTTTTTATTACATGTTTTTCATATTCATTAGGATTATCAAATCTTTAATCTTACTA
CGATTGTATGC
GTTGATATTACAAGACGTCATTCTAAAAGACGGAGGATTTCCATCAAATGCCAGAC
AATCACGTACAAAG
TACATGGAAATAGGTTTTGTTCTATTGCGCATCATAGATTCATATAGAACACCCGTA
GAAATACTAATTT
GTTTTACTCTATAAAATACTAATGCATCTATTTTCATCGTTTTGTATAACGTCTTTCCA
AGTGTCAAATTC
CAAATTTTTTTTCATTGATAGTACCAAATTCTTCTATCTCTTTAACTACTTGCATAGAT
AGGTAATTACAG
TGATGCCTACATGCCGTTTTTTGAACTGAATAGATGCGTCTAGAAGCGATGCTACG
CTAGTCACAATCA

CCACTTTCATATTTAGAATATATGTATGTAAAAATATAGTAGAATTTTCATTTTGTTTT
TTTCTATGCTAT
AAATGAATTCTCATTGTCATCTGCTCATACTCCGTTTTATATCAATACCAAAGAAG
GAAGATATCTGGT
TCTAAAAGCCGTTAAAGTATGCGATGTTAGAACTGTAGAATGCGAAGGAAGTAAAG
CTTCCTGCGTACTC
AAAGTAGATAAACCTCATCACCCGCGTGTGAGAGAAGACCTTCGTCCCCGTCCAG
ATGCGAGAGAATGA
ATAACCCTGGAAAACAAGTCCCGTTTTATGAGGACGGACATGCTACAAAATATGTTC
GCGGCTAATCGCGA
TAATGTAGCTTCTAGACTTTTGAACATAAATACAATTATATCTTTTTTCGATATTAATA
AATCCGTGTCGT
CCAGGTTTTTTATCTCTTTCAGTATGTGAATAGATAGGTATTTTATCTCTATTCATCA
TCGAATTTAAGA
GATCCGATAAACATTGTTTGTATTCTCCAGATGTCAGCATCTGATACAACAATATAT
GTGCACATAAACC
TCTGGCACTTATTTTCATGTACCTTCCCCTTATCACTAAGGAGAATAGTATTTGAGAA
ATATGTATACATG
ATATTATCATGAATTAGATATACAGAATTTGTAACACTCTCGAAATCACACGATGTG
TCGGCGTTAAGAT
CTAATATATCACTCGATAACACATTTTCATCTAGATACACTAGACATTTTTTAAAGCT
AAAATAGTCTTT
AGTAGTGACAGTAACTATGCGATTATTTTCATCGATGATACATTTTCATCGGCATATT
ATTACGCTTACCA
TCAAAGACTATACCATGTGTATATCTAACGTATTCTAGCATAGTTGCCATACGTGCA
TTAAACTTTTCAG
GATCTTTGGATAGATCTTCCAATCTATCTATTTGAGAAAACATTTTTATCATGTTCAA
TAGTTGAAACGT
CGGATCCACTATATAGATATTATCTATAAAGATTTTAGGAACTACGTTTCATGGTATC
CTGGCGAATATTA
AACTATCAATGATATGATTATCGTTTTTCATCTTTTATCACCATATAGTTTCTAAGAT
ATGGGATTTTAC
TTAATATAATATTATTTCCCGTAATAAATTTTATTAGAAATGCCAAATCTATAAGAA
AAGTCCTCGAATT

AGTTTGAAGAATATCTATATCGCCGTACCGTATATTTGGATTAATTAGATATAGAGA
ATATGATCCGTAA
CATATACAACCTTTTATTATGGCGTCTAAGATATTCTTCCATCAACTTATTAACATTTT
TGA CTAGGGAAG
ATACATTATGACGTCCCATTA CTTTTGCCTTGTCTATTATTGCGACGTT CATAGAATT
TAGCATATCTCT
TGCCAATTCTTCCATTGATGTTACATTATAAGAAATTTTAGATGAAATTACATTTGGA
GCTTTAATAGTA
AGAACTCCTAATATGTCCGTGTATGTGGTCACTAATACAGATTGTAGTTCTATAATC
GTAAATAATTTAC
CTATATTATATGTTTGAGTCTGTTTAGAAAAGTAGCTAAGTATACGATCTTTTATTTT
TGATGCAGATGT
ATCAACATCGGAAAAAAATCTTTTTTTATTCTTTTTTACTAAAGATACAAATATGTCT
TTGTTAAAAACA
GTTATTTTTTTGAATATTTCTAGCTTGTAATTTTAACATATGATATTCATTCACACTAG
GTACTCTGCCTA
AATAGGTTTCTATAATCTTTAATGTAATATTAGGAAAAGTATTCTGATCAGGATTCC
TATTCATTTTGAG
GATTTAAAACTCTGATTATTGTCTAATATGGTCTCTACGCAAAC TTTTTCACAGAGCG
ATAGAGTTTTTG
ATAACTCGTTTTTCTTAAGAAATATAAACTACTGTCTCCAGAGCTCGCTCTATCTTT
TATTTTATTTAA
TTCGATACAACTCCTGATACTGGTTCAGAAAGTAATTCATTAATTTTCAGTCCTTTA
TAGAAGATATTT
AATATAGATAATACAAAATCTTCAGTTTTTGATATCGATCTGATTGATCCTAGAACT
AGATATATTAATA
ACGTGCTCATTAGGCAGTTTATGGCAGCTTGATAATTAGATATAGTATATTCCAGTT
CATATTTATTAGA
TACCGCATTGCCCAGATTTTGATATTCTATGAATTCCTCTGAAAATAAATCCAAAAT
AACTAAACATTCT
ATTTTTTGTGGATTAGTGTACTCTCTTCCTCTATCATGTTCACTACTGGTGTCCACG
ATGATAAATATC
TAGAGGGAATATAATATAGTCCATAGGATGCCAATCTAGCAATGTCTGAATAACTGT
AATTTGATTCTTCG

TTCTTCATTATGAATTGATTCTTGAGGTATAAACCTAACACAAATTATATTATTAGAC
TTTTCGTATGTA
ATGTCTTTCATGTTATAAGTTTTTAATCCTGGAATAGAATCTATTTTAATGAGGCTTT
TAAACGCAGAGT
TCTCCAACGAGTCAAAGCATAATACTCTGTTGTTTTTCTTATATACGATGTTACGATT
TTCTTCTTTGAA
TGGAATAGGTTTTTGAATTAGTTTATAATTACAACATAATAGATAAGGAAGTGTGCA
AATAGTACGCGGA
AAAAACATAATAGCTCCCCTGTTTTTCATCCATGGTTTTTAAGTAAATGATCACTGGCT
TCTTTAGTTAATG
GATATTCGAACATTAACCGTTTCATCATCATTGGACAGAATCCATATTTCTTAATGTA
AAGAGTGATCAA
ATCATTGTGTTTATTGTACCATCTTGTTGTAAATGTGTATTCGGTTATCGGATCTGCT
CCTTTTTCTATT
AAAGTATCGATGTCGATCTCGTCTAAGAATTCAACTATATCGACATATTTCAATTTGT
ATACACATAACCA
TTACTAACGTAGAAATGTATAGGAAGAGATGTAACGGGAACAGGGTTTGTTGATTCTG
CAAACCTATTCTAAT
ACATAATTCTTCTGTTAATACGTCTTGACGTAATCTATTATAGATGCCAAGATATCT
ATATAATTATTT
TGTAAGATGATGTAACTATGTGATCTATATAAGTAGTGTAATAATTCATGTATTTTC
GATATATGTTCCA
ACTCTGTCTTTGTGATGTCTAGTTTCGTAATATCTATAGCATCCTCAAAAAATATATT
CGCATATATTCC
CAAGTCTTCAGTTCTATCTTCTAAAAAATCTTCAACGTATGGAATATAATAATCTATT
TTACCTCTTCTG
ATATCATTAATGATATAGTTTTTGACACTATCTTCTGTCAATTGATTCTTATTTACTA
TATCTAAGAAAC
GGATAGCGTCCCTAGGACGAACTACTGCCATTAATATCTCTATTATAGCTTCTGGAC
ATAATTCATCTAT
TATACCAGAATTAATGGGAACTATTCCGTATCTATCTAACATAGTTTTAAGAAAGTC
AGAATCTAAGACC
TGATGTTTCATATATTGGTTCATACATGAAATGATCTCTATTGATGATAGTGACTATTT
CATTCTCTGAAA

ATTGGTAACTCATTCTATATATGCTTTCCTTGTTGATGAAGGATAGAATATACTCAAT
AGAATTTGTACC
AACAAACTGTTCTCTTATGAATCGTATATCATCATCTGAAATAATCATGTAAGGCAT
ACATTTAACAATT
AGAGACTTGTCTCCTGTTATCAATATACTATTCTTG TGATAATTTATGTGTGAGGCAA
ATTTGTCCACGT
TCTTTAATTTTGTATAGTAGATATCAAATCCAATGGAGCTACAGTTCTTGGCTTAAA
CAGATATAGTTT
TTCTGGAACAAATTCTACAACATTATTATAAAGGACTTTGGGTAGATAAGTGGGATG
AAATCCTATTTTA
ATTAATGCTATCGCATTGTCCTCGTGCAAATATCCAAACGCTTTTGTGATAGTATGG
CATTCAATTGTCTA
GAAACGCTCTACGAATATCTGTGACAGATATCATCTTTAGAGAATATACTAGTCGCG
TTAATAGTACTAC
AATTTGTATTTTTTAATCTATCTCAATAAAAAAATTAATATGTATGATTCAATGTATA
ACTAAACTACTA
ACTGTTATTGATAACTAGAAATCAGAATCTAATGATGACGTAACCAAGAAGTTTATCT
ACTGCCAATTTAG
CTGCATTATTTTTAGCATCTCGTTTAGATTTTCCATCTGCCTTATCGAATACTCTTCCG
TCGATGTCTAC
ACAGGCATAAAATGTAGGAGAGTTACTAGGCCCAACTGATTCAATACGAAAAGACC
AATCTCTCTTAGTT
ATTTGGCAGTACTCATTAATAATGGTGACAGGGTTAGCATCTTTCCAATCAATAATT
TTTTTAGCCGGAA
TAACATCATCAAAGACTTATGATCCTCTCTCATTGATTTTTTCGCGGGATACATCATC
TATTATGACGTC
AGCCATAGCATCAGCATCCGGCTTATCCGCCTCCGTTGTCATAAACCAACGAGGAGG
AATATCGTCGGAG
CTGTACACCATAGCACTACGTTGAAGATCGTACAGAGCTTTATTAAGTTCTCGCTTCT
CCATATTAAGTT
GTCTAGTTAGTTGTGCAGCAGTAGCTCCTTCGATTCCAATGTTTTTAATAGCCGCACA
CACAATCTCTGC
GTCAGAACGCTCGTCAATATAGATCTTAGACATTTTTAGAGAGAACTAACACAACCA
GCAATAAAACTGA

ACCTACTTTATCATTTTTTTTATTCATCATCCTCTGGTGGTTCGTCGTTTCTATCGAATG
TAGCTCTGATT
AACCCGTCATCTATAGGTGATGCTGGTTCTGGAGATTCTGGAGGAGATGGATTATTA
TCTGGAAGAATCT
CTGTTATTTCTTGTTCATGTATCGATTGCGTTGTAACATTAAGATTGCGAAATGC
TCTAAATTTGGG
AGGCTTAAAGTGTTGTTTGCAATCTCTACACGCGTGTCTAACTAGTGGAGGTTTCGTC
AGCTGCTCTAGTT
TGAATCATCATCGGCGTAGTATTCCTACTTTTACAGTTAGGACACGGTGTATTGTATT
TCTCGTCGAGAA
CGTTAAAATAATCGTTGTAAC TCACATCCTTTATTTTATCTATATTGTATTCTACTCCT
TTCTTAATGCA
TTTTATACCGAATAAGAGATAGCGAAGGAATTCTTTTTTCGGTGCCGCTAGTACCCTT
AATCATATCACAT
AGTGTTTTATATTCCAAATTTGTGGCAATAGACGGTTTATTTCTATACGATAGTTTGT
TTCTGGAATCCT
TTGAGTATTCTATACCAATATTATTCTTTGATTCTGAATTTAGTTTCTTCGATATTAGA
TTTTGTATTACC
TATATTCTTGATGTAGTACTTTGATGATTTTTCCATGGCCATTCTATTAAGTCTTCC
AAGTTGGCATCA
TCCACATATTGTGATAGTAATTCTCGGATATCAGTAGCGGCTACCGCCATTGATGTT
TGTTCAATTGGATG
AGTAACTACTAATGTATACATTTTCCATTTATAACACTTATGTATTAAC TTTGTTCAT
TTATATTTTTTC
ATTATTATGTTGATATTAACAAAAGTGAATATATATGTTAATAATTGTATTGTGGTTA
TACGGCTACAAT
TTCATAATGAGTGGAAGTCAGTGTCCGATGATCAATGACGATAGCTTTACTCTGAAA
AGAAAGTATCAAA
TCGATAGTGCGGAGTCAACAATGAAAATGGATAAGAAGAGGACAAAGTTTCAGAAT
AGAGCCAAAATGGT
AAAAGAAATAAATCAGACAATAAGAGCAGCACAACTCATTACGAGACATTGAAA
CTAGGATACATAAAA
TTTAAGAGAATGATTAGGACTACTACTCTAGAAGATATAGCACCATCTATTCCAAAT
AATCAGAAAACCT

ATAAACTATTCTCGGACATTTTCAGCCATCGGCAAAGCATCACAGAATCCGAGTAAG
ATGGTATATGCTCT
GCTGCTTTACATGTTTCCCAATTTGTTTGGAGATGATCATAGATTCATTCGTTATAGA
ATGCATCCAATG
AGTAAAATCAAACACAAGATCTTCTCTCCTTTCAAACCTTAATCTTATTAGAATATTA
GTGGAAGAAAGAT
TCTATAATAATGAATGCAGATCTAATAAATGGAGAATAATTGGAACACAAGTTGAT
AAAATGTTGATAGC
TGAATCTGATAAATATACAATAGATGCAAGGTATAACCTAAAACCCATGTATAGAA
TCAAGGGAAAATCT
GAAGAAGATACCCTCTTCATCAAACAGATGGTAGAACAATGTGTGACATCCCAGGA
ATTGGTGGA AAAAG
TGTTGAAGATACTGTTT TAGAGATTTGTTCAAGAGTGGAGAATACAAAGCGTACAGA
TACGATGATGATGT
AGAAAATGGATTTATTGGATTGGATACACTAAAATTAACATTGTTTCATGATATAGT
TGAACCATGTATG
CCTGTTCGTAGGCCAGTGGCTAAGATACTGTGTAAAGAAATGGTAAATAAATACTTT
GAGAATCCGCTAC
ATATTATTGGTAAAAATCTTCAAGAGTGCATTGACTTTGTTAGTGAATAGGCATTTC
ATCTTTCTCCAAT
ACTAATTCAAATTGTTAAATTAATAATGGATAGTATAAATAGTTATTAGTGATAAAA
TAGTAAAAATAAT
TATTAGAATAAGAGTGTAGTATCATAGATAACTCTCTTCTATAAAAAATGGATTTTAT
TCGTAGAAAGTAT
CTTATATACACAGTAGAAAATAATATAGATTTTTTTAAAGGATGATACATTAAGTAAA
GTAAACAATTTTA
CCCTCAATCATGTACTAGCTCTCAAGTATCTAGTTAGCAATTTTCCTCAACACGTTAT
TACTAAGGATGT
ATTAGCTAATACCAATTTTTTTTGTTCATACATATGGTACGATGTTGTAAAGTGTAC
GAAGCGGTTTTA
CGACACGCATTTGATGCACCCACGTTGTACGTTAAAGCATTGACTAAGAATTATTTA
TCGTTTAGTAACG
CAATACAATCGTACAAGGAAACCGTGCATAAACTAACACAAGATGAAAAATTTTA
GAGGTTGCCGAATA

CATGGACGAATTAGGAGAACTTATAGGCGTAAATTATGACTTAGTTCTTAATCCATT
ATTTACGGAGGG
GAACCCATCAAAGATATGGAAATCATTTTTTTAAAAGTGTAAAGAAAACAGACTTC
AAAGTTGTAAAA
AATTAAGTGTTATAAGATTACTTATTTGGGCTTACCTAAGCAAGAAAGATACAGGCA
TAGAGTTTGCGGA
TAATGATAGACAAGATATATACACTCTATTTCAACAACTGGTAGAATCGTCCATAG
CAATCTAACAGAA
ACGTTTAGAGATTATATCTTTCCCGGAGATAAGACTAGCTATTGGGTGTGGTTAAAC
GAAAGTATAGCTA
ATGATGCGGATATTGTTCTTAATAGACACGCCATTACCATGTATGATAAAATTCTTA
GTTATATATACTC
TGAGATAAAACAAGGACGCGTTAATAAAAAACATGCTTAAGTTAGTTTATATCTTTGA
GCCTGAAAAAGAT
ATCAGAGAACTTCTGCTAGAAATCATATATGATATTCCTGGAGATATCCTATCTATT
ATTGATGCAAAAA
ACGACGATTGGAAAAAATATTTTATTAGTTTTTATAAAGCTAATTTTATTAACGGTA
ATACATTTATTAG
TGATAGAACGTTTAAACGAGGACTTATTCAGAGTTGTTGTTCAAATAGATCCCGAATA
TTTCGATAATGAA
CGAATTATGTCTTTATTCTCTACGAGTGCTGCGGACATTAAACGATTTGATGAGTTA
GATATTAATAACA
GTTATATATCTAATATAATTTATGAGGTGAACGATATCACATTAGATACAATGGATG
ATATGAAGAAGTG
TCAAATCTTTAACGAGGATACGTCGTATTATGTAAAGGAATACAATACATACCTGTT
TTTGCACGAGTCG
GATCCCATGGTCATAGAGAACGGAATACTAAAGAACTGTCATCTATAAAATCCAA
GAGTAAACGGCTGA
ACTTGTTTAGCAAAAACATTTTAAAATATTATTTAGACGGACAATTGGCTCGTCTAG
GTCTTGTTAGTA
TGATTATAAAGGAGACTTGTTAGTTAAAATGATAAACCATCTTAAGTCTGTGGAGGA
TGTATCCGCATTC
GTTCGATTTTCTACAGATAAAAACCCTAGTATTCTTCCATCGCTAATCAAACTATTT
TAGCTAGTTATA

ATATTTCATCATCGTCTTATTTCAAAGGTTTTTGAGAGATAATCTATATCATGTAGA
AGAATTCTTGGA
TAAAAGCATCCATCTAACCAAGACGGATAAGAAATATATACTTCAATTGATAAGAC
ACGGTAGATCATAG
AACAGACCAAATATATTATTAATAATTTGGTATATACATAGATATTAATTATCACAT
ATTAAAAATTCAC
ACATTTTTTGATAAATGGGAACTGCTGCAACAATTCAGACTCCCACCAAATTAATGAA
TAAAGAAAATGCA
GAAATGATTTTGGA AAAAATTGTTGATCATATAGTTATGTATATTAGTGACGAATCA
AGTGATTCAGAAA
ATAATCCTGAATATATTGATTTTCGTAACAGATACGAAGACTATAGATCTCTCATT
TAAAAAGTGATCA
CGAGTTTGTAAGCTATGTAAAAATCATGCAGAGAAAAGTTCTCCAGAAACGCAAC
AAATGATTATCAAA
CACATATACGAACAATATCTTATTCCAGTATCTGAAGTACTATTAAAACCTATAATG
TCCATGGGTGACA
TAATTACATATAACGGATGTAAAGACAATGAATGGATGCTAGAACAACTCTCTACC
CTAAACTTTAACAA
TCTCCGCACATGGA ACTCATGTAGCATAGGCAATGTAACGCGTCTGTTTTATACATT
TTTTAGTTATCTG
ATGAAAGATAAACTAAATATATAAGTATAATCCCATCTAATACTTTAACCTGATGT
ATTAGCATCTTAT
TAGAATATTAACCTAACTAAAAGACATAACATAAAAACTCATTACATAGTTGATAA
AAAGCGGTAGGATA
TAAATATTATGGCTGCCACCGTTCCGCGTTTTGACGACGTGTACAAAAATGCACAAA
GAAGAATTCTAGA
TCAAGAAACATTTTTTTAGTAGAGGTCTAAGTAGACCGTTAATGAAAAACACATATCT
ATTTGATAATTAC
GCGTATGGATGGATACCAGAACTGCAATTTGGAGTAGTAGATACGCAA ACTTAGA
TGCAAGTGACTATT
ATCCCATTTTCGTTGGGATTACTTAAAAAGTTTCGAGTTTCTCATGTCTCTATATAAAGG
TCCTATTCCAGT
ATACGAAGAAAAAGTAAATACTGAATTCATAGCCAATGGATCGTTCTCTGGTAGAT
ACGTATCATATCTT

CGAAAGTTTTCTGCTCTTCCAACAAACGAGTTTATTAGTTTTTTATTATTGACCTCCA
TCCCTATCTATA
ATATCTTATTCTGGTTTAAAAACACACAGTTTGATATTACTAAACACACATTATTCA
GATACGTCTATAC
AGATAATGCCAAACACCTGGCGTTGGCTAGGTATATGCATCAAACAGGAGACTATA
AGCCTTTGTTTAGT
CGTCTCAAAGAGAATTATATATTTACCGGTCCCGTTCCAATATGTATCAAAGATATA
GATCACCTAATC
TTAGTAGAGCAAGAAGTCCATCCGATTATGAGACATTAGCTAATATTAGTACTATAT
TGTACTIONTACCAA
GTATGATCCGGTATTAATGTTTTTATTGTTTTACGTACCTGGGTATTCAATTACTACA
AAAATTACTCCA
GCCGTAGAATATCTAATGGATAAACTGAATCTAACAAAGAGCGACGTACAACCTGTT
GTAAATTATTTTAT
GCTTCGTAAAATGTAGGTTTTGAACCAAACATTCTTTCAAAGAATGAGATGCATAAA
ACTTTATTATCCA
ATAGATTGACTATTTCCGGACGTCAATCGTTTAAAGTAACTTCGTAAAATATTCTTT
GATCACTGCCGAG
TTTAAAACTTCTATCGATAATTGTCTCATATGTTTTAATATTTACAAGTTTTTTGGTCC
ATGGTACATTA
GCCGGACAAATATATGCAAATAATATCGTTCTCCAAGTTCTATAGTTTCTGGATTA
TTTTTATTATATT
CAGTAACCAAATACATATTAGGGTTATCTGCGGATTTATAATTTGAGTGATGCATTC
GACTCAACATAAA
TAATTCTAGAGGAGACGATCTACTATCAAATTCGGATCGTAAATCTGTTTCTAAAGA
ACGGAGAATATCT
ATACATACCTGATTAGAATTCATCCGTCCTTCAGACAACATCTCAGACAGTCTGGTC
TTGTATGTCTTAA
TCATATTCTTATGAACTTGGAACATCTCTTCTAGTTTCACTAGTACCTTTATTAAT
TCTCTCAGGTAC
AGATTTTGAATTCGACGATGCTGAGTATTTTCATCGTTGTATATTTCTTCTTCGATTGC
ATAATCAGATTC
TTATATACCGCCTCAAACCTCTATTTTAAAATTATTAAACAATACTCTATTATTAATCA
GTCGTTCTAACT

CTTTCGCTATTTCTATAGACTTATCGACATCTTGACTGTCTATCTCTGTAAACACGGA
GTCGGTATCTCC
ATACACGCTACGAAAACGAAATCTGTAATCTATAGGCAACGATGTTTTACAAATCGG
ATTAATATCTCTA
TCGTCCATATAAAATGGATTACTTAATGGATTGGCAAACCGTAACATAACCGTTAGAT
AACTCTGCTCCAT
TTAGTACCGATTCTAGATACAAGATCATTCTACGTCCTATGGATGTGCAACTCTTAG
CCGAAGCGTATGA
GTATAGAGCACTATTTCTAAATCCCATCAGACCATATACTGAGTTGGCTACTATCTT
GTACGTATATTGC
ATGGAATCATAGATGGCCTTTTCAGTTGAACTGGTAGCCTGTTTTAACATCTTTTTAT
ATCTGGCTCTCT
CTGCCAAAAATGTTCTTAATAGTCTAGGAATGGTTCCTTCTATCGATCTATCGAAAA
TTGCTATTTCAGA
GATGAGGTTTCGGTAGTCTAGGTTACAATGAACCGTAATATATCTAGGAGGTGGAT
ATTTCTGAAGCAAT
AGCTGATTATTTATTTCTTCTTCCAATCTATTGGTACTAACAACGACACCGACTAATG
TTTCCGGAGATA
GATTTCCAAAGATACACACATTAGGATACAGACTGTTATAATCAAAGATTAATACAT
TATTACTAAACAT
TTTTTGTTTTGGAGCAAATACCTTACCGCCTTCATAAGGAACTTTTGTTTTGTTTCT
GATCTAACTAAG
ATAGTTTTAGTTTTCCAACAATAGCTTTAACAGTGGACCCTTGATGACTGTACTCGCTC
TATATTCGAATA
CCATGGATTGAGGAAGCACATATGTTGACGCACCCGCGTCTGTTTTTGTTTCTACTCC
ATAATACTCCCA
CAAATACTGACACAAACAAGCATCATGAATACAGTATCTAGCCATATCTAAAGCTA
TGTTTAGATTATAA
TCCTTATACATCTGAGCTAAATCAACGTCATCCTTTCCGAAAGATAATTTATATGTAT
CATTAGGTAAAG
TAGGACATAATAGTACGACTTTAAATCCATTTTCCCAAATATCTTTACGAATTACTTT
ACATATAATATC
CTCATCAACAGTCACATAATTACCTGTGGTTAAAACCTTTGCAAATGCAGCGGCTTT
GCCTTTCGCGTCT

G TAGTATCGTCACCGATAAACGTCATTTCTCTAACTCCTCTATTTAATACTTTACCCA
TGCAACTGAACG
CGTTCTTGGATATAGAATCCAATTTGTACGAATCCAATTTTTCAGATTTTGAATGAA
TGAATATAGATC
GAAAAATATAGTTCCATTATTGTTATTAACGTGAAACGTAGTATTGGCCATGCCGCC
TACTCCCTTATGA
CTAGACTGATTTCTCTCATAAATACAGAGATGTACAGCTTCCTTTTTGTCCGGAGATC
TAAAGATAATCT
TCTCTCCTGTTAATAACTCTAGACGATTAGTAATATATCTCAGATCAAAGTTATGTCC
GTTAAAGGTAAC
GACGTAGTCGAACGTTAGTTCCAACAATTGTTTAGCTATTCGTAACAAAAC TATTTC
AGAACATAGAACT
AGTTCTCGTTCGTAATCCATTTCCATTAGTGACTGTATCCTCAAACATCCTCTATCGA
CGGCTTCTTGTA
TTTCCTGTTCCGTTAACATCTCTTCATTAATGAGCGTAACAATAATCGTTTACCACT
TAAATCGATATA
ACAGTAACTTGTATGCGAGATTGGGTAAATAAATACAGAAGGAACTTCTTATCGA
AGTGACACTCTATA
TCTAGAAATAAGTACGATCTTGGGATATCGAATCTAGGTATTTTTTTAGCGAAACAG
TTACGTGGATCGT
CACAATGATAACATCCATTGTTAATCTTTGTCAAATATTGCTCGTCCAACGAGTAAC
ATCCGTCTGGAGA
TATCCCGTTAGAAATATAAAACCAACTAATATTGAGAAATTCATCCATGGTGGCATT
TTGTATGCTGCGT
TTCTTTGGCTCTTCTATCAACCACATATCTGCGACGGAGCATTTTCTATCTTTAATAT
CTAGATTATAAC
TTATTGTCTCGTCAATGTCTATAGTTCTCATCTTTCCCAACGGCCTCGCATTAATGG
AGGAGGAGACAA
TGACTGATATATTTTCGTCCGTCAC TACGTAATAAAAGTAATGAGGAAATCGTATAAA
TACGGTCTCACCA
TTTCGACATCTGGATTTTCAGATATAAAAATCTGTTTTACCGTGACTTTCAAACCAAT
TAATGCACCGAA
CATCCATTTATAGAATTTAGAAATATATTTTCATTTAAATGAATCCCAAACATTGGG
GAAGAGCCGTATG

GACCATTATTTTTATAGTACTTTCGCAAGCGGGTTTAGACGGCAACATAGAAGCGTG
TAAACGAAAATA
TATACTATAGTTAGCACTCTTCCATGTCCTGCATGTAGACGGCACGCGACTATTGCT
ATAGAGGACAATA
ATGTCATGTCTAGCGATGATCTGAATTATATTTATTATTTTTTCATCAGATTATTTAA
CAATTTGGCATC
TGATCCCAAATACGCAATCGATGTGTCAAAGGTTAAACCTTTATAAACTTAACCCAT
TATAAACTTATG
ATTAGTCACGACTGAAATAACCGCGTGATTATTTTTTGGTATAATTCTACACGGCAT
GGTTTCTGTGACT
ATGAATTCAACCCCCGTTACATTAGTGAAATCTTTAACAAACAGCAAGGGTTCGTCA
AAGACATAAACT
CATTGTTTACAATCGAAATAGACCCCCTATCACACTTAAAATAAAAAATATCCTTAT
CCTTTACCACCAA
ATAAAATTCTGATTGGTCAATGTGAATGTATTCACTTAACAGTTCCACAAATTTATTT
ATTAACCTCCGAG
GCACATACATCGTCGGTATTTTTTATGGCAAACCTTACTCTTCCAGCATCCGTTTCTA
AAAAAATATTAA
CGAGTTCCATTTATATCATCCAATATTATTGAAATGACGTTGATGGACAGATGATAC
AAATAAGAAGGTA
CGGTACCTTTGTCCACCATCTCCTCCAATTCATGCTCTATTTTGTCACTTAACCTTTAAT
GTATGAAAACAG
TACGCCACATGCTTCCATGACAGTGTGTAACACTTTGGATACAAAATGTTTGACATT
AGTATAATTGTTT
AAGACTGTCAATCTATAATAGATAGTAGCTATAATATATTCTATGATGGTATTGAAG
AAGATGACAATCT
TGGCATATTGATCATTTAACACAGACATGGTATCAACAGATAGCTTGAATGAAAGA
GAATCAGTAATTGG
AATAAGCGTCTTCTCGATGGAGTGTCCGTATACCAACATGTCTGATATTTTGATGTA
TTCCATTAAATTA
TTTAGTTTTTTCTTTTTATTCTCGTTAAACAGCATTTCTGTCAACGGACCCCAACATC
GTTGACCGATTA
AGTTTTGATTGATTTTTCCGTGTAAGGCGTATCTAGTCAGATCGTATAGCCTATCCAA
TAATCCATCATC

TGTGCGTAGATCACATCGTACACTTTTAAATTCTCTATAGAAGAGCGACAGACATCT
GGAACAATTACAG
ACAGCAATTTCTTTATTCTCTACAGATGTAAGATACTTGAAGACATTCCTATGATGA
TGCAGAATTTTGG
ATAACACGGTATTGATGGTATCTGTTACCATAATTCCTTTGATGGCTGATAGTGTCA
GAGCACAAGATTT
CCAATCTTTGACAATTTTTAGCACCATTATCTTTGTTTTGATATCTATATCAGACAGC
ATGGTGCGTCTG
ACAACACAGGGATTAAGACGGAAAGATGAAATGATTCTCTCAACATCTTCAATGGA
TACCTTGCTATTTT
TTCTGGCATTATCTATATGTGCGAGAATATCCTCTAGAGAATCAGTATCCTTTTTGAT
GATAGTGGATCT
CAATGACATGGGACGTCTAAACCTTCTTATTCTATCACCAGATTGCATGGTGATTG
TCTTCTTTCTTTT
ATCATAATGTAATCTCTAAATTCATCGGCAAATTGTCTATATCTAAAATCATAATAT
GAGATGTTTACCT
CTACAAATATCTGTTCGTCCAATGTTAGAGTATCTACATCAGTTTTGTATTCCAAATT
AAACATGGCAAC
GGATTTAATTTTATATTCCTCTATTAAGTCCTCGTCGATAATAACAGAATGTAGATA
ATCATTTAATCCA
TCGTACATGGTTGGAAGATGCTTGTTGACAAAATCTTTAATTGTCTTGATGAAGGTG
GGACTATATCTAA
CATCTTGATTAATAAAATTTATAACATTGTCCATAGGATACTTTGTAAGTAGTTTTAT
ACACATCTCTTC
ATCGGTAAGTTTAGACAGAATATCGTGAACAGGTGGTATATTATATTCATCAGATAT
ACGAAGAACAATG
TCCAAATCTATATTGTTTAATATATTATATAGATGTAGTGTAGCTCCTACAGGAATAT
CTTTAACTAAGT
CAATGATTTTCATCAACCGTTAGATCTATTTTAAAGTTAATCATATAGGCATTGATTTT
TAAAAGGTATGT
AGCCTTGACTACATTCTCATTAAATTAACCATTCOAAGTCACTGTGTGTAAGAAGATT
ATATTCTATCATA
AGCTTGACTACATTTGGTCCCGATACCATTAAAGAATTCTTATGATATAAGGAAACA
GCTTTTAGGTACT

CATCTACTCTACAAGAATTTTGGAGAGCCTTAACGATATCAGTGACGTTTATTATTTC
AGGAGGAAAAAA
CCTAACATTGAGAATGTCGGAGTTAATAGCTTCCAGATACAGTGATTTTGGCAATAG
TCCGTGTAATCCA
TAATCCAGTAACACGAGCTGGTGCTTGCTAGACACCTTTTCAATGTTTAATTTTTTTG
AAATAAGCTTTG
ATAAAGCCTTCCTCGCAAATTCCGGATACATGAACATGTCGGCGACATGATTAAGTA
TTGTTTTTTCATT
ATTTTTATATTTTCTCAACAAGTTCTCAATACCCCAATAGATGATAGAATATCACCCA
ATGCGTCCATGT
TGTCTATTTCCAACAGGTCGCTATATCCACCAATAGAAGTTTTCCCAAAAAAGATTC
TAGGAACAGTTCT
ACCACCAGTAATTTGTTCAAAATAATCCCGCAATTCATTTTCGGGTTTAAATTCTTTA
ATATCGACAATT
TCATACGCTCCTCTTTTGAACTAACTTATTTAGAATATCCAGTGCATTTCTACAAA
AAGGACATGTAT
ACTTGACAAAAATTGTCACCTTTGTTATTGGCCAACCTTTGTTGTACAAATTCCTCGGC
CATTTTAATATT
TAAGTGATATAAACTATCTCGACTTATTTAACTCTTTAGTCGAGATATATGGACGC
AGATAGCTATATG
ATAGCCAACTACAGAAGGCAAACGCTATAAAAAACATAATTACGACGAGCATATTT
ATAAATATTTTTAT
TCAGCATTACTTGATATAGTAATATTAGGCACAGTCAAACATTCAACCACTCTCGAT
ACATTAACCTCTCT
CATTTTCTTTAACAAATTCTGCAATATCTTCGTAAAAAGATTCTTGAACTTTTTAGA
ATATCTATCGAC
TCTAGATGAAATAGCGTTCGTCAACATACTATGTTTTGTATACATAAAGGCGCCCAT
TTAACAGTTTCT
AGTGACAAAATGCTAGCGATCCTAGGATCCTTTAGAATCACATAGATTGACGATTCTG
TCTCTCTTAGTAA
CTCTAGTAAAATAATCATACAATCTAGTACGCGAAATAATATTATCCTTGACTTGAG
GAGATCTAAACAA
TCTAGTTTTGAGAACATCGATAAGTTCATCGGGAATGACATACATACTATCTTTAAT
AGAACTCTTTTCA

TCCAGTTGAATGGATTTCGTCCTTAACCAACTGATTAATGAGATCTTCTATTTTATCAT
TTTCCAGATGAT
ATGTATGTCCATTAAAGTTAAATTGTGTAGCGCTTCTTTTTAGTCTAGCAGCCAATAC
TTTAACATCACT
AATATCGATATACAAAGGAGATGATTTATCTATGGTATTAAGAATTCGTTTTTCGAC
ATCCGTCAAAACC
AATTCCTTTTTGCCTGTATCATCCAGTTTTCCATCCTTTGTAAAGAAATTATTTTCTAC
TAGACTATTAA
TAAGACTGATAAGGATTCCTCCATAATTGCACAATCCAACTTTTTACAAAAGTAG
ACTTTACGAGATC
TACAGGAATGCGTACTTCAGGTTTCTTAGCTTGTGATTTTTTCTTTTGCGGACATTTT
CTTGTGACCAAC
TCATCTACCATTTCAATTGATTTTAGCAGTGAAATAAGCTTTCAATGCACGGGCACTG
ATACTATTGAAAA
CGAGTTGATCTTCAAATTCCGCCATTTAAGTTCACCAAACAACTTTTAAATACAAAT
ATATCAATAGTAG
TAGAATAAGAACTATAAAAAAATAATAATTAACCAATACCAACCCCAACAACCGG
TATTATTAGTTGAT
GTGACTGTTTTCTCATCACTTAGAACAGATTTAACAATTTCTATAAAGTCTGTCAAAT
CATCTTCCGGAG
ACCCCATAAATACACCAAATATAGCGGCGTACAACCTTATCCATTTATACATTGAATA
TTGGCTTTTCTTT
ATCGCTATCTTCATCATATTCATCATCAATATCAACAAGTCCCAGATTACGAGCCAG
ATCTTCTTCTACA
TTTTCAGTCATTGATACACGTTCACTATCTCCAGAGAGTCCGATAACGTTAGCCACC
ACTTCTCTATCAA
TGATTAGTTTCTTGAGTGCGAATGTAATTTTTGTTTCCGTTCCGGATCTATAGAAGAC
GATAGGTGTGAT
AATTGCCTTGGCCAATTGTCTTTCTCTTTTACTGAGTGATTCTAGTTCACCTTCTATA
GATCTGAGAATG
GATGATTCTCCAGCCGAAACATATTCTACCATGGCTCCGTTTAATTTGTTGATGAAG
ATGGATTCATCCT
TAAATGTTTTCTCTGTAATAGTTTCCACCGAAAGACTATGCAAAGAATTTGGAATGC
GTTCTTGTGCTT

AATGTTTCCATAGACGGCTTCTAGAAGTTGATACAACATAGGACTAGCCGCGGTAAC
TTTTATTTTATAGA
AAGTATCCATCGCTTCTATCTTGTTTAGATTTATTTTTATAAAGTTTAGTCTCTCCTTC
CAACATAATAA
AAGTGGAAGTCATTTGACTAGATAAACTATCAGTAAGTTTTATAGAGATAGACGAA
CAATTAGCGTATTG
AGAAGCATTTAGTGTAACGTATTCGATACATTTTGCATTAGATTTACTAATCGATTTT
GCATACTCTATA
ACACCCGCACAAGTCTGTAGAGAATCGCTAGATGCAGTAGGTCTTGGTGAAGTTTCA
ACTCTCTTCTTGA
TTACCTTACTCATGATTAAACCTAAATAATTGTACTTTGTAATATAATGATATATATT
TTCACTTTATCT
CATTTGAGAATAAAAAATGTTTTTGTTTAACCCTGCATGATGTACAGATTTCGGAAT
CGCAAACCACCAG
TGGTTTTATTTTATCCTTGTCCAATGTGAATTGAATGGGAGCGGATGCGGGTTTCGTA
CGTAGATAGTAC
ATTCCCGTTTTTATAGACCGAGACTCCATCCGTAAAAATGCATACTCGTTAGTTTGGAA
TAACTCGGATCTG
CTATATGGATATTCATAGATTGACTTTGATCGATGAAGGCTCCCCTGTCTGCAGCCA
TTTTTATGATCGT
CTTTTGTGGAATTTCCCAAATAGTTTTATAAACTCGCTTAATATCTTCTGGAAGGTTT
GTATTCTGAATG
GATCCACCATCTGCCATAATCCTATTCTTGATCTCATCATTCATAATTTTCTCTCGG
TTAAAACTCTAA
GGAGATGCGGATTAATACTACTTGAAATTCTCCAGACAATACTCTCCGAGTGTAATAT
TACTGGTATACGG
TTCCACCGACTCATTATTTCCCAAATTTGAGCAGTTGATGCAGTCGGCATAGGTGC
CACCAATAAACTA
TTTCTAAGACCGTATGTTCTGATTTTATCTTTTAGAGGTTCCCAATTCCAAAGATCCG
ACGGTACAACAT
TCCAAAGATCATATTGTAGAATACCGTTACTGGCGTACGATCCTACATATGTATCGT
ATGGTCCTTCCTT
CTCAGCTAGTTCACAACTCGCCTCTAATGCACCGTAATAAATGGTTTCGAAGATCTT
CTTATTTAGATCT

TGTGCTTCCAGGCTATCAAATGGATAATTTAAGAGAATAAACGCGTCCGCTAATCCT
TGAACACCAATAC
CGATAGGTCTATGTCTCTTATTAGAGATTTGAGCTTCTGGAATAGGATAATAATTAA
TATCTATAATTTT
ATTGAGATTTCTGACAATTACTTTGACCACATCCTTCAGTTTGAGAAAATCAAATCG
CCCATCTATTACA
AACATGTTCAAGGCAACAGATGCCAGATTACAAACGGCTACCTCATTAGCATCCGC
ATATTGTATTATCT
CAGTGCAAAGATTACTACACTTGATAGTTCCTAAATTTTGTTGATTACTCTTTTTGTT
ACACGCATCCTT
ATAAAGAATGAATGGAGTACCAGTTTCAATCTGAGATTCTATAATCGCTTTCCAGAC
GACTCGAGCCTTT
ATTATAGATTTGTATCTCCTTTCTCTTTCGTATAGTGTATACAATCGTTCGAACTCGT
CTCCCCAAACAT
TGTCCAATCCAGGACATTCATCCGGACACATCAACGACCACTCTCCGTCATCCTTCA
CTCGTTTCATAAA
GAGATCAGGAATCCAAAGAGCTATAAATAGATCTCTGGTTCTATGTTCCCTCGTTTCC
TGTATTCTTTTTA
AGATCGAGGAACGCCATAATATCAGAATGCCACGGTTCCAAGTATATGGCCATAAC
TCCAGGCCGTTTGT
TTCCTCCCTGATCTATGTATCTAGCGGTGTTATTATAAACTCTCAACATTGGAATAAT
ACCGTTTGATAT
ACCATTGGTACCGGAGATATAGCTTCCACTGGCACGAATATTACTAATTGATAGACC
TATTCCCCCTGCC
ATTTTAGAGATTAATGCGCATCGTTTTAACGTGTCATAGATACCCTCTATGCTATCAT
CGATCATGTAA
GTAAAAAACAGCTAGACATTTGGTGACGACTAGTTCCCGCATTAAATAAGGTAGGA
GAAGCGTGCGTAAA
CCATTTTTCAGAAAGTAGATTGTACGTCTCAATAGCTGAGTCTATATCCCATTGATG
AATTCCTACTGCG
ACACGCATTAACATGTGCTGAGGTCTTTCAACGATCTTGTTGTTTATTTTCAACAAGT
AGGATTTTTCCA
AAGTTTTAAACCAAATAGTTGTATGAAAAGTCTCGTTTCGTAAATAATAACCGAGT
TGAGTTTATCCTT

ATATTTGTAACTATATCCATGGTGATACTTGAAATAATCGGAGAATGTTTCCCATT
TTAGGATTAACA
TAGTTGAATAAATCCTCCATCACTTCACTAAATAGTTTTTTTGTTCCTTGTGTAGAT
TTGATACGGCTA
TTCTGGCGGCTAGAATGGCATAATCCGGATGTTGTGTAGTACAAGTGGCTGCTATTT
CGGCTGCCAGAGT
GTCCAATTCTACCGTTGTTACTCCATTATATATTCCTTGAATAACCTTCATAGCTATT
TTAATAGGATCT
ATATGATCCGTGTTTAAGCCATAACATAATTTTCTAATACGAGACGTGATTTTATCA
AACATGACATTTT
CCTTGTATCCATTTTCGTTTAATGACAAACATTTTTGTTGGTGTAATAAAAAAATTATT
TAACTTTTCATT
AATAGGGATTTGACGTATGTAGCGTACAAAATTATCGTTCCTGGTATATAGATAAAG
AGTCCTATATATT
TGAAAATCGTTACGGCTCGATTAACTTTAATGATTGCATAGTGAATATATCATTAG
GATTTAACTCCTT
GACTATCATGGCGGCCAGAAATTACCATCAAAAGCATTAAATACAGTTATGCCGA
TCGCAGTTAGAACG
GTTATAGCATCCACCATTATATCTAAAAATTAGATCAAAGAATATGTGACAAAGTC
CTAGTTGTATACT
GAGAATTGACGAAACAATGTTTCTTACATATTTTTTTTCTTATTAGTAACTGACTTAAT
AGTAGGAACTGG
AAAGCTAGACTTGATTATTCTATAAGTATAGATACCCTTCCAGATAATGTTCTCTTTG
ATAAAAGTTCCA
GAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTTATCTTTTGCTATTACCAAGATTGTGTTTAGAC
GCTTATTATTAA
TATGAGTAATGAAATCCACACCGCCTCTAGATATCGCCTTTATTTCCACATTAGATG
GTAAATCCAATAG
TGAAACTATCTTTTTAGGAATGTATGGACTCGCGTTTAGAGGAGTGAACGTCTTGGG
CGTCGGAAAGGAT
GATTCGTCAAACGAATAAACAATTTACAAATGGATGTTAATGTATTAGTAGGAAAT
TTCTTGACGCTAG
TGGAGTTGAAGATTCTAATGGATGATGTTCTACCTATTTTCATCCGATAACATGTAA
TTTCCGACACCAA

CGGTTTTAATATTTTCGATGATATACGGTAGTCTCTCTTTTCGGACTTATATAGCTTATT
CCACAATACGAG
TCATTATATACTCCAAAAACAAAATAACTAGTATAAAATCTGTATCGAATGGGAA
AAACGAAATTATCG
ACATAGGTATAGAATCCGGAACATTGAACGTATTAATACTTAATTCTTTTTCTGTGG
TAAGTACCGATAG
GTTATTGACATTGTATGGTTTTAAATATTCTATAACTTGAGACTTGATAGATATTAGT
GATGAATTGAAA
ATTATTTTTATCACCACGTGTGTTTCAGGATCATCGTCGACGCCCGTCAACCAACCG
AATGGAGTAAAAT
AAATATCATTAAATATATGCTCTAGATATTAGTATTTTTATCAATCCTTTGATTATCAT
CTTCTCGTAGGC
GAATGATTCCATGATCAAGAGTGATTTAAGAACATCCTCCGGAGTATTAATGGGCTT
AGTAAACAGTCCA
TCGTTGCAATAATAAAAGTTATCCAAGTTAAAGGATATTATGCATTTCGTTTAAAGAT
ATCACCTCATCTG
ACGGAGACAATTTTTTGGTAGGTTTTAGAGACTTTGAAGCTACTTGTTTAAACAAAGT
TATTCATCGTCGT
CTACTATTCTATTTAATTTTTGTAGTTAATTTATCACATATCACATTAATTGACTTTTTG
GTCCATTTTTTC
CATACGTTTATATTCTTTTAATCCTGCGTTATCCGTTTCCGTTATATCCAGTGATAGA
TCGTGCAGGTTA
AATAGAATGCTCTTAAATAATGTCATTTTTTTTATCCGCTAAAAATTTAAAGAATGTA
TAAACCTTTTTCA
GAGATTTGAAACTCTTAGGTGGTGTCTAGTACACAATATCATAAAACAACTAATAA
ACATTCCACATTC
AGATTCCAACAGCTGATTAACCTCCACATTAATACAGCCTATTTTCGCTCCAAATGT
ACATTCGAAAAAT
CTGAATAAAACATCGATGTCACAATTTGTATTATCCAATACAGAATGTCTGTGATTC
GTGTTAAAACCAT
CGGAGAAGGAATAGAAATAAAAATTATTATAGTGGTGGAATTCAGTTGGAATATTG
CCTCCGGAGTCATA
AAAGGATACTAAACATTGTTTTTTATCATAAATTACACATTTCCAATGAGACAAATA
ACAAAATCCAAAC

ATTACAAATCTAGAGGTAGAACTTTTAATTTTGTCTTTAAGTATATACGATAAGATA
TGTTTATTCATAA
ACGCGTCAAATTTTTCATGAATCGCTAAGGAGTTTAAGAATCTCATGTCAAATTGTC
CTATATAATCCAC
TTCGGATCCATAAGCAAACCTGAGAGACTAAGTTCTTAATACTTCGATTGCTCATCCA
GGCTCCTCTCTCA
GGCTCTATTTTCATCTTGACGACCTTTGGATTTTCACCAGTATGTATTCCTTTACGTG
ATAAATCATCGA
TTTTCAAATCCATTTGTGAGAAGTCTATCGCCTTAGATACTTTTTCCCGTAGTCGAGG
TTTAAAAAATA
CGCTAACGGTATACTAGTAGGTAACCTCAAAGACATCATATATAGAATGGTAACGCG
TCTTTAACTCGTCG
GTAACTCTTTCTTTTGATCGAGTTCGTCGCTACTATTGGGTCTGCTCAGGTGCCCCG
ACTCTACTAGTT
CCAACATCATACCGATAGGAATACAAGACACTTTGCCGGCGGTTGTAGATTTATCAT
ATTTCTCCACTAC
ATATCCGTTACAATTTGTAAAAATTTAGATACATCTATATTGCTACATAATCCAGCT
AGTGAATATATA
TGACATAATAAATTGGTAAATCCTAGTTCTGGTATTTTACTAATTACTAAATCTGTAT
ATCTTTCCATTT
ATCATGGAAAAGAATTTACCAGATATCTTCTTTTTTCCAAACTGCGTTAATGTATTCT
CTTACAAATATT
CACAAGATGAATTCAGTAATATGAGTAAAACGGAACGTGATAGTTTCTCATTGGCC
GTGTTTCCAGTTAT
AAAACATAGATGGCATAACGCACACGTTGTAAAACATAAAGGAATATACAAAGTTA
GTACAGAAGCACGT
GGAAAAAAAGTATCTCCTCCATCACTAGGAAAACCCGCACACATAAACCTAACCAC
GAAACAATATATAT
ACAGTGAACACACAATAAGCTTTGAATGTTATAGTTTTCTAAAATGTATAACAAATA
CAGAAATCAATTC
GTTCGATGAGTATATATTAAGAGGACTATTAGAAGCTGGTAATAGTTTACAGATATT
TTCCAATTCCGTA
GGTAAACGAACAGATACTATAGGTGTACTAGGGAATAAGTATCCATTTAGCAAAAT
TCCATTGGCCTCAT

TAACTCCTAAAGCACAAACGAGAGATATTTTCAGCGTGGATTCTCATAGACCTGTAG
TTTAACTGGAGG
AACTGGAGTGGGTAAGACGTCACAGGTACCCAAGTTATTGCTTTGGTTTAATTATTT
ATTTGGTGGATTC
TCTACTCTAGATAAAATCACTGACTTTTCACGAAAGACCAGTCATTCTATCTCTTCCTA
GGATAGCTTTAG
TTAGATTGCATAGCAATACCATTTTAAAATCATTGGGATTTAAGGTACTAGATGGAT
CTCCTATTTCTTT
ACGGTACGGATCTATACCGGAAGAATTAATAAACAAACAACCAAAAAAATATGGAA
TTGTATTTTCTACC
CATAAGTTATCTCTAACAAAACCTATTTAGTTATGGCACTCTTATTATAGACGAAGTT
CATGAGCATGATC
AAATAGGAGATATTATTATAGCAGTAGCGAGAAAGCATCATACGAAAATAGATTCT
ATGTTTTTAATGAC
TGCCACGTTAGAGGATGACAGGGAACGGCTAAAAGTATTTTTACCTAATCCCGCATT
TATACATATTCCT
GGAGATACACTGTTTAAAATTAGCGAGGTATTTATTCATAATAAGATAAATCCATCT
TCCAGAATGGCAT
ACATAGAAGAAGAAAAGAGAAATTTAGTTACTGCTATACAGATGTATACTCCTCCT
GATGGATCATCCGG
TATAGTCTTTGTGGCATCCGTTGCACAGTGTCACGAATATAAATCATATTTAGAAAA
AAGATTACCGTAT
GATATGTATATTATTCATGGTAAGGTCTTAGATATAGACGAAATATTAGAAAAAGTG
TATTCATCACCTA
ATGTATCGATAATTATTTCTACTCCTTATTTGGAATCCAGCGTTACTATACGCAATGT
TACACACATTTA
TGATATGGGTAGAGTTTTTGTCCCCGCTCCTTTTGGAGGATCGCAAGAATTTATTTCT
AAATCTATGAGA
GATCAACGAAAAGGAAGAGTAGGAAGAGTTAATCCTGGGACATACGTATATTTCTA
TGATCTGTCTTATA
TGAAGTCTATACAGCGAATAGATTCAGAATTTCTACATAATTATATATTGTACGCTA
ATAAGTTTAATCT
AACACTCCCCGAAGATTTGTTTATAATCCCTACAAATTTGGATATTCTATGGCGTAC
AAAGGAATATATA

GACTCGTTCGATATTAGTACAGAAACATGGAATAAATTATTATCCAATTATTATATG
AAGATGATAGAGT
ATGCTAAACTTTATGTACTAAGTCCTATTCTCGCTGAGGAGTTGGATAACTTTGAGA
GGACGGGAGAATT
AACTAGTATTGTACGAGAAGCCATTTTATCTCTAAATTTACGAATTAAGATTTTAAA
TTTTAAACATAAA
GATGATGATACGTATATACACTTTTGTA AAAATATTATTCGGTGTCTATAACGGAACA
AACGCTACTATAT
ATTATCATAGACCTCTAACGGGATATATGAATATGATTTTCAGATACTATATTTGTTCC
TGTAGATAATAA
CTAAAAATCAAACCTCTAATGACCACATCTTTTTTTAGAGATGAAAAATTTTCCACAT
CTCCTTTTGTAGA
CACGACTAAACATTTTGCAGAAAAAAGTTTATTAGTGTTTAGATAATCGTATACTTC
ATCAGTGTAGATA
GTAAATGTGAACAGATAAAAGGTATTCTTGCTCAATAGATTGGTAAATTCCATAGAA
TATATTAATCCTT
TCTTCTTGAGATCCACATCATTTC AACCAGAGACGTTTTATCCAATGATTTACCTCG
TACTATACCACA
TACAAAAC TAGATTTTGCAGTGACGTCGTACCTGGTATTCCTACCAAACAAAATTTT
ACTTTTAGTTCTT
TTAGAAAATTCTAAGGTAGAATCTCTATTTGCCAATATGTCATCTATGGAATTACCA
CTAGCAAAAAATG
ATAGAAATATATATTGATACATCGCAGCTGGTTTTGATCTACTATACTTTAAAAACG
AATCAGATTCCAT
AATTGCCTGTATATCATCAGCTGAAAAACTATGTTTTACACGTATTCCTTCGGCATT
CTTTTAAATGAT
ATATCTTGTTTAGACAATGATAAAGTTATCATGTCCATGAGAGACGCGTCTCCGTAT
CGTATAAATATTT
CATTAGATGTTAGACGCTTCATTAGGGGTATACTTCTATAAGGTTTCTTAATCAGTCC
ATCATTGGTTGC
GTCAAGAACTACTATCGGATGTTGTTGGGTATCTCTAGTGTTACACATGGCCTTACT
AAAGTTTGGGTAA
ATAACTATGATATCTCTATTAATTATAGATGCATATATTCATTCGTCAAGGATATTA
GTATCGACTTGC

TATCGTCATTAATACGTGTAATGTAATCATATAAATCATGCGATAGCCAAGGAAAAT
TCAAATAGATGTT
CATCATATAATCGTCGCTATAATTCATATTAATACTTTGACATTGACTAATTTGTAAT
ATAGCCTCGCCA
CGAAGAAAGCTCTCGTATTCAGTTTCATCGATAAAGGATACCGTTAAATATAACTGG
TTGCCGATAGTCT
CATAGTCTATTAAGTGGTAAGTTTCGTACAAATACAGAATCCCTAAAATATTATCTA
ATGTTGGATTAAT
CTTTACCATAACTGTATAAAATGGAGACGGAGTCATAACTATTTTACCGTTTGTACT
TACTGGAATAGAT
GAAGGAATAATCTCCGGACATGCTGGTAAAGACCCAAATGTCTGTTTGAAGAAATC
CAATGTTCCAGGTC
CTAATCTCTTAACAAAAATTACGATATTCGATCCCGATATCCTTTGCATTCTATTTAC
CAGCATATCACG
AACTATATTAAGATTATCTATCATGTCTATTCTCCCACCGTTATATAAATCGCCTCCG
CTAAGAAACGTT
AGTATATCCATACAATGGAATACTTCATTTCTAAAATAGTATTCGTTTTCTAATTCTT
TAATGTGAAATC
GTATACTAGAAAGGGAAAAATTATCTTTGAGTTTTCCGTTAGAAAAGAACCACGAA
ACTAATGTTCTGAT
TGCGTCCGATTCCGTTGCTGAATTAATGGATTTACACCAAAAACATCATATAACTTCT
AGATGTAGAAGCA
TTCGCTAAAAAATTAGTAGAATCAAAGGATATAAGTAGATGTTCCAACAAGTGAGC
AATTCCCAAGATTT
CATCTATATCATTCTCGAATCCGAAATTAGAAATTCCCAAGTAGATATCCTTTTTTCAT
CCGATCATTGAT
GAAAATACGAACTTTATTCGGTAAGACAATCATTTACTAAGGAGTAAAATAGGAAG
TAATGTTTCGTATGT
CGTTATCATCGTATAAATTAAGGTGTGTTTTTTACCATTAAGTGACATTATAATTTT
ACCAATATTGGA
ATTATAATATAGGTGTATTTGCGCACTCGCGACGGTTGATGCATCGGTAAATATAGC
TGTATCTAATGTT
CTAGTCGGTATTTTCATCATTTTCGCTGTCTAATAATAGCGTTTTCTCTATCTGTTTCCAT
TACAGCTGCCT

GAAGTTTATTGGTCGGATAATATGTAAAATAATAAGAAATACATACGAATAACAAA
AATAAAATAAGATA
TAATAAAGATGCCATTTAGAGATCTAATTTTGTTCAACTTGTCCAAATTCCTACTTAC
AGAAGATGAGGA
ATCGTTGGAGATAGTGTCTTCCTTATGTAGAGGATTTGAAATATCTTATGATGACTT
GATAACTTACTTT
CCAGATAGGAAATACCATAAATATATTTCTAAAGTATTTGAACATGTAGATTTATCG
GAGGAATTAAGTA
TGGAATTCCATGATACAACTTTGCGAGATTTAGTTTATCTTAGATTGTACAAGTATTC
CAAGTGTATACG
GCCGTGTTATAAATTAGGAGATAATCTAAAAGGCATAGTTGTTATAAAGGACAGGA
ATATTTATATTAGG
GAAGCAAATGATGACTTGATAGAATATCTCCTCAAGGAATACACTCCTCAGATTTAT
ACATATTCTAATG
AGCGCGTCCCCATAACTGGTTCAA AATTAATTCTTTGTGGATTTTCTCAAGTTACATT
TATGGCGTATAC
AACGTCGCATATAACAACAAATAAAAAGGTAGATGTTCTCGTTTCCAAAAAATGTA
TAGATGAACTAGTC
GATCCAATAAATTATCAAATACTTCAA AATTTATTTGATAAAGGAAGCGGAACAAT
AAACAAAATACTCA
GGAAGATATTTTATTCGGTAACAGGTGGCCAACTCCATAGGTAGCTTTTTCTATTT
CGGATTTTAGAAT
TTCCAAATTCACCAGCGATTTATCGGTTTTGGTGAAATCCAAGGATTTATTAATGTCC
ACAAATGCCATT
TGTTTTGTCTGTGGATTGTATTTGAAAATGGAAACGATGTAGTTAGATAGATGCGCT
GCGAAGTTTCCTA
TTAGGGTTCCGCGCTTCACGTCACCCAGCATACTTGAATCACCATCCTTTAAAAAAA
ATGATAAGATATC
AACATGGAGTATATCATACTCGGATTTTAATTCTTCTACTGCATCACTGACATTTTCA
CAAATACTACAA
TACGGTTTACCGAAAATAATCAGTACGTTCTTCATTTATGGGTATCAAAAACCTTAA
ATCGTTACTGCTG
GAAAATAAATCACTGACGATATTAGATGATAATTTATACAAAGTATACAATGGAAT
ATTTGTGGATACAA

TGAGTATTTATATAGCCGTCGCCAATTGTGTCAGAACTTAGAAGAGTTAACTACGG
TATTCATAAAATA
CGTAAACGGATGGGTAAAAAAGGGAGGGCATGTAACCCTTTTTATCGATAGAGGAA
GTATAAAAATTAAA
CAAGACGTTAGAGACAAGAGACGTAAATATTCTAAATTAACCAAGGACAGAAAAAT
GCTAGAATTAGAAA
AGTGTACATCCGAAATACAAAATGTTACCGGATTTATGGAAGAAGAAATAAAGGCA
GAAATGCAATTAAA
AATCGATAAACTCACATTTCAAATATATTTATCTGATTCTGATAACATAAAAAATATC
ATTGAATGAGATA
CTAACACATTTCAACAATAATGAGAATGTTACATTATTTTATTGTGATGAACGAGAC
GCAGAATTCGTTA
TGTGTCTCGAGGCTAAAACACATTTCTCTACCACAGGAGAATGGCCGTTGATAATAA
GTACCGATCAGGA
TACTATGCTATTTGCATCTACTGATAATCATCCTAAGATGATAAAAACTTAACTCA
ACTGTTTAAATTT
GTTCCCTCGGCAGAGGATAACTATTTAGCAAATTAACGGCGTTAGTGAATGGATGT
GATTTCTTTCCTG
GACTCTATGGGGCATCTATAACACCCAACAACCTTAAACAAAATACAATTGTTTAGTG
ATTTTACAATCGA
TAATATAGTCACTAGTTTGGCAATTAAAAATTATTATAGAAAGACTAACTCTACCGT
AGACGTGCGTAAT
ATTGTTACGTTTATAAACGATTACGCTAATTTAGACGATGTCTACTCGTATGTTCTC
CTTGTC AATGCA
CTGTTCAAGAATTTATATTTTCCGCATTAGATGAAAAATGGAACAATTTTAAATCAT
CTTATTTAGAGAC
CGTTCCGTTACCCTGTCAATTAATGTACGCGTTAGAACCACGCAAGGAGATTGATGT
TTCAGAAGTTAAA
ACTTTATCATCTTATATAGATTTTCGAAAATACTAAATCAGATATCGATGTTATAAAA
TCTATATCCTCGA
TCTTCGGATATTCTAACGAAAACGTAAACACGATAGTATTCGGCATCTATAAGGATA
ATTTACTACTGAG
TATAAATAATTCATTTTACTTTAACGATAGTCTGTTAATAACCAATACTAAAAGTGA
TAATATAATAAAT

ATAGGTTACTAGATTAAAAATGGTGTTCCTCACTCGTGTGCTCTACATGCGGTAAAGA
TATTTCTCACGAA
CGATATAAATTGATTATACGAAAAAATCATTAAAGGATGTACTCGTCAGTGTA
GAACGAATGTTGTA
GGTTAAAATTATCTACACAAATAGAACCTCAACGTAACCTAACAGTGCAACCTCTAT
TGGATATAAACTA
ATATGGATCCGGTTAATTTTATCAAGACATATGCGCCTAGAGGTTCTATTATTTTAT
TAATTATACCAT
GTCATTAACAAGTCATTTGAATCCATCGATAGAAAAACATGTGGGTATTTATTATGG
TACGTTATTATCG
GAACACTTGGTAGTTGAATCTACCTATAGAAAAGGAGTTCGAATAGTCCCATGGAT
AGTTTTTTTGAAG
GATATCTTAGTGCAAAAGTATACATGTTAGAGAATATTCAAGTTATGAAAATAGCA
GCTGATACGTCATT
AACTTTATTGGGTATTCCGTATGGATTTGGTCATAATAGAATGTATTGTTTTAAATTG
GTAGCTGACTGT
TATAAAAATGCCGGTGTGAAACATCGTCTAAACGAATATTAGGTAAAGATATTTT
CTGAGCCAAAACCT
TCACAGACGATAATAGATGGATAAAGATATATGATTCTAATAATTTAACATTTTGGC
AAATTGATTACCT
TAAAGGGTGAGTTAATATGCATAACTACTCCTCCGTTGTTTTTCCCTCGTTCTTTTT
CTTAACGTTGTT
TGCCATCACTCTCATAATGTAAAGATATTCTAAAATGGTAACTTTTGCATATCGGA
CGCAGAAATTGGT
ATAAATGTTGTAATTGTATTATTTCCCGTCAATGGACTAGTCACAGCTCCATCAGTTT
TATATCCTTTAG
AGTATTTCTCACTCGTGTCTAGCATTCTAGAGCATTCCATGATCTGTTTATCGTTGAT
ATTGGCCGGA
GATAGATTTTTTATTTTTTATTATATTACTATTGGCAATTGTAGATATAAATTCTGGT
AAATATTTTTCT
ACCTTTTCAATTTCTTCTATTTTCAAGCCGGCTATATATTCTGCTATATTGTTGCTAGT
ATCAATACCTT
TTCTGGCTAAGAAGTCATATGTGGTATTCATATATCAGTTTTAACTGGTAGTTCCAT
TAGCCTTTCCAC

TTCTGCAGAATAATCAGAAATTGGTTCTTTACCAGAAAATCCAGCTACTATAATAGG
CTCACCGATGATC
ATTGGCAAAATCCTATATTGTACCAGATTAATGAGAGCATATTTTCATTTCCAATAAT
TCTGCTAGTTCTT
GAGACATTGATTTATTTGATGAATCTAGTTGGTTCTCTAGATACTCTACCATTTCTGC
CGCATACAATAA
CTTGTTAGATAAAAATCAGGGTTATCAAAGTGTTTAGCGTGGCTAGAATAGTGGGCTT
GCATGTATTAAAG
AATGCGGTAGTATGAGTAAACCGTTTTAACGAATTATATAGTCTCCAGAAATCTGTG
GCGTTACATACAT
GAGCCGAATGACATCGAAGATTGTCCAATATTTTAAATAGCTGCTCTTTGTCCATTAT
TTCTATATTTGA
CTCGCAACAATTGTAGATAACCATTAATCACTGATTCCTTTTTTCGATGCCGGACAATA
GCACAATTGTTTA
GCTTTGGACTCTATGTATTCAGAATTAATAGATATATCTCTTAATACAGATTGCACTA
TACATTTTGAAA
CTATGTCAAAAATTGTAGAACGACGCTGTTCTGCAGCCATTTAACTTTAAATAATTT
ACAAAAATTTAAA
ATGAGCATCCGTATAAAAATCGATAAACTGCGCCAAATTGTGGCATATTTTTCAGAG
TTCAGTGAAGAAG
TGTCTATAAATGTAGACTCGACGGATGAGTTAATGTATATTTTTGCCGCCTTGGGCG
GATCTGTAAACAT
TTGGGCCATTATACCTCTCAGTGCATCAGTGTTCTACCGAGGAGCCGAAAACATTGT
GTTTAATCTTCCT
GTGTCCAAGGTAAAATCGTGTTTGTGTAGTTTTCACAAATGATGCCATCATAGATATA
GAACCTGATCTGG
AAAATAATCTAGTAAACCTTTCTAGTTATCATGTAGTAAGTGTCGATTGTAATAAGG
AACTGATGCCTAT
TAGGACAGATACTACTATTTGTCTAAGTATAGATCAAAGAAATCTTATGTGTTTAA
TTTTCACAAGTAT
GAAGAAAAATGTTGTGGTAGAACCGTCATTCATTTAGAATGGTTGTTGGGCTTTATC
AAGTGTATTAGTC
AGCATCAGCATCTGGCTATTATGTTTAAAGATGACAATATTATTATGAAGACTCCTG
GTAATACTGATGC

ATTTTCCAGGGAATATTCTATGACTGAATGTTCTCAAGAACTACAAAAGTTTTCTTTC
AAAATAGCTATC
TCGTCTCTCAACAAACTACGAGGATTCAAAAAGAGAGTCAATGTTTTTGAACTAGA
ATCGTAATGGATA
ATGACGATAACATTCTAGGAATGTTGTTTTTCGGATAGAGTTCAATCCTTTAAGATCA
ACATCTTTATGGC
GTTTTTAGATTAATACTTTCAATGAGATAAATATGGGTGGCGGAGTAAGTGTTGAGC
TCCCTAACGGGA
TCCGCCTCCGGGAGTACCCACTGATGAGATGTTATTAAACGTGGATAAAATGCATGA
CGTGATAGCTCCC
GCTAAGCTTTTAGAATATGTGCATATAGGACCACTAGCAAAAGATAAAGAGGATAA
AGTAAAGAAAAGAT
ATCCAGAGTTTAGATTAGTCAACACAGGACCCGGTGGTCTTTCGGCATTGTTAAGAC
AATCGTATAATGG
AACCGCACCCAATTGCTGTCGCACTTTTAATCGTACTCATTATTGGAAAAAGGATGG
AAAGATATCAGAT
AAGTATGAAGAGGGTGCAGTATTAGAATCGTGTTGGCCAGACGTTACGACACTGG
AAAATGCGATGTTG
ATTTATTGACTGGTGTGAGGGGGATACGTTGATAGAAACATATGCCATCAGTGGA
TCGGTTCAGCCTT
TAATAGGAGTAATAGAACTGTAGAGGGTCAACAATCGTTAATAAATCTGTATAATA
AGATGCAAACATTA
TGTAGTAAAGATGCTAGTGTACCAATATGTGAATCATTTTTGCATCATTTACGCGCA
CACAATACAGAAG
ATAGCAAAGAGATGATCGATTATATTCTAAGACAACAGTCTGCGGACTTTAAACAG
AAATATATGAGATG
TAGTTATCCCACTAGAGATAAGTTAGAAGAGTCATTAAAATATGCGGAACCTCGAG
AATGTTGGGATCCA
GAGTGTTCTGAATGCCAATGTTAATTTCTTGCTAACACGTAATTATAATAATTTAGGA
CTTTGCAATATTG
TACGATGTAATACTAGCGTGAACAACCTTACAGATGGATAAAACTTCCTCATTAAGAT
TGTCATGTGGATT
AAGCAATAGTGATAGATTTTCTACTGTTCCCGTCAATAGAGCAAAAGTAGTTCAACA
TAATATTAAACAC

TCGTTTCGACCTAAAATTGCATTTGATCAGTTTATTATCTCTCTTGGTAATATGGATAC
TAATTGTAGCTA
TTTAAATGGGTGCCGCAGCAAGCATACAGACGACGGTGAATACACTCAGCGAACGT
ATCTCGTCTAAATT
AGAACAAGAAGCGAATGCTAGTGCTCAAACAAAATGTGATATAGAAATCGGAAATT
TTTATATCCGACAA
AACCATGGATGTAACCTCACTGTTAAAAATATGTGCTCTGCGGACGCGGATGCTCAG
TTGGATGCTGTGT
TATCAGCCGCTACAGAAACATATAGTGGATTAACACCGGAACAAAAAGCATACGTG
CCAGCTATGTTTAC
TGCTGCGTTAAACATTCAGACGAGTGTAACACTGTTGTTAGAGATTTTGAAAATTA
TGTAACAACT
TGTAATTCTAGCGCGGTCGTCGATAACAAATTAAAGATACAAAACGTAATCATAGA
TGAATGTTACGGAG
CCCCAGGATCTCCAACAAATTTGGAATTTATTAATACAGGATCTAGCAAAGGAAATT
GTGCCATTAAGGC
GTTGATGCAATTGACTACTAAGGCCACTACTCAAATAGCACCTAGACAAGTTGCTGG
TACAGGAGTTCAG
TTTTATATGATTGTTATCGGTGTTATAATATTGGCAGCGTTGTTTATGTACTATGCCA
AGCGTATGCTGT
TCACATCCACCAATGATAAAATCAAACCTATTTTAGCCAATAAGGAAAACGTCCATT
GGACTACTTACAT
GGACACATTCTTTAGAACTTCTCCGATGGTTATTGCTACCACGGATATGCAAACTG
AAAATATATTGAT
AATATTTTAATAGATTAACATGGAAGTTATCGCTGATCGTCTAGACGATATAGTGAA
ACAAAATATAGCG
GATGAAAAATTTGTAGATTTTGTATACACGGTCTAGAGCATCAATGTCCTGCTATA
CTTCGACCATTA
TTAGGTTGTTTATTGATATACTATTATTTGTTATAGTAATTTATATTTTACGGTACGT
CTAGTAAGTAG
AAATTATCAAATGTTGTTGGCGTTGGTGGCGCTAGTCATCACATTAACATTTTTTAT
TACTTTATACTA
TAATAGTACTAGACTGACTTCTAACAAACATCTCACCTGCCATAAATAAATGCTTGA
TATTAAAGTCTTC

TATTTCTAACACTATTCCATCTGTGGAAAATAATACTCTGACATTATCGCTAATTGAC
ACATCGGTGAGT
GATATGCCTATAAAGTAATAATCTTCTTTGGGCACATATAACCAGTGTACCAGGTTCT
AACAACTATTTA
CTGGTGCTCCTGTAGCATACTTTTTCTTTACCTTGAGAATATCCATCGTTTGCTTGGT
CAATAGCGATAT
GTGATTTTTTATCAACCACTCGAAAAAGTAATTGGAGTGTTTCATATCCTCTACGGGC
TATTGTCTCATGG
CCGTGTATGAAATTTAAGTAACACGACTGTGGTAGATTTGTTCTATAGAGCCGGTTG
CCGCAAATAGATA
GAACTACCAATATGTCTGTACAAATGTTAAACATTAATTGATTAACAGAAAAACA
ATGTTTCGTTCTGGG
AATAGAAACCAGATCAAAACAAAATTCGTTAGAATATATGCCACGTTTATACATTG
AATATAAAATAACT
ACAGTTTGAAAAATAACAGTATCATTTAAACATTTAACTTGCGGGGTAAATTCACA
ACTTTACTGTTTT
TAACTGTTCAAATATAGCATCGATCCATGAGAAATACGTTTAGCCGCCTTTAATA
GAGGAAATCCCAC
CGCCTTTCTGGATCTCACCAACGACGATAGTTCTGACCAGCAACTCATTTCTTCATCA
TCCACCTGTTTT
AACATATAATAGGCAGGAGATAGATATCCGTCATTGCAATATTCCTTTTCGTAGGCA
CACAATCTAATAT
TGATAAAATCTCCATTCTCTTCTCTGCATTTATTATCTTGTTTCGGTGGCTGATTAGG
CTGTAGTCTTGG
TTTAGGCCTTGGTCTATCGTTGTTGAATCTATTTTGGTCATTAAATCTTTCATTTCTTC
CTGGTATATTT
CTATCACCTCGTTTGGTTGGATTTTTGTCTATATTATCGTTTGTAACATCGGTACGGG
TATTCATTTATC
ACAAAAAAACTTCTCTAAATGAGTCTACTGCTAGAAAACCTCATCGAAGAAGATA
CCATATTTTTTGCA
GGAAGTATATCTGAGTATGATGATTTACAAATGGTTATTGCCGGCGCAAAATCCAAA
TTTCCAAGATCTA
TGCTTTCTATTTTTAATATAGTACCTAGAACGATGTCAAATATGAGTTGGAGTTGA
TTCATAACGAAAA

TATCACAGGAGCAATGTTTACCACAATGTATAATATAAGAAACAATTTGGGTCTAGG
AGATGATAAACTA
ACTATTGAAGCCATTGAAAACATTTTCTTGGATCCTAACAATGAAGTTATGCCTCTT
ATTATTAATAATA
CGGATATGACTGCCGTCATTCCTAAAAAAAGTGGTAGGAGAAAGAATAAGAACATG
GTTATCTTCCGTCA
AGGATCATCACCTATCTTGTGCATTTTCGAAACTCGTAAAAAGATTAATATTTATAA
AGAAAATATGGAA
TCCGCATCGACTGAGTATACACCTATCGGAGACAACAAGGCTTTGATATCTAAATAT
GCGGGAATTAATG
TCCTGAATGTGTATTCTCCTTCCACATCCATGAGATTGAATGCCATTTACGGATTAC
CAATAAAAATAA
ACTAGAGAACTTAGTACTAATAAGGAACTAGAATCGTATAGTTCTAGCCCTCTTCA
AGAACCCATTAGG
TTAAATGATTTTCTGGGACTATTGGAATGTGTTAAAAAGAATATTCCTCTAACAGAT
ATTCCGACAAAGG
ATTGATTACTATAAATGGAGAATGTTCTAATGTATACTTTAATCCTGTGTTTATAGA
GCCCACGTTTAA
ACATTCTTTATTAAGTGTTTATAAACACAGATTAATAGTTTTATTGGAAGTATTCGTT
GTATTCATTCTA
ATATATGTATTTTTTTAGATCTGAATTAAATATGTTCTTCATGCCTAAACGAAAAATAC
CCGATCCTATTG
ATAGATTACGACGTGCTAATCTAGCGTGTGAAGACGATAAATTAATGATCTATGGAT
TACCATGGATGAC
AACTCAAACATCTGCGTTATCAATAAATAGTAAACCGATAGTGTATAAAGATTGTGC
AAAGCTTTTGCGA
TCAATAAATGGATCACAACCAGTATCTCTTAACGATGTTCTTCGCAGATGATGATTC
ATTTTTTAAGTAT
TTGGCTAGTCAAGATGATGAATCTTCATTATCTGATATATTGCAAATCACTCAATAT
CTAGACTTTCTGT
TATTATTATTGATCCAATCAAAAAATAAATTAGAAGCCGTGGGTCATTGTTATGAAT
CTCTTTCAGAGGA
ATACAGACAATTGACAAAATTCACAGACTCTCAAGATTTTAAAAAACTGTTTAACAA
GGTCCCTATTGTT

ACAGATGGAAGGGTCAAACCTTAATAAAGGATATTTGTTCTGACTTTGTGATTAGTTTG
ATGCGATTCAAAA
AAGAATCCTCTCTAGCTACCACCGCAATAGATCCTATTAGATACATAGATCCTCGTC
GCGATATCGCATT
TTCTAACGTGATGGATATATTAAGTCGAATAAAGTGAACAATAATTAATTCTTTAT
TGTCATCATGAAC
GGCGGACATATTCAGTTGATAATCGGCCCCATGTTTTTCAGGTAAAAGTACAGAATTA
ATTAGACGAGTTA
GACGTTATCAAATAGCTCAATATAAATGCGTGACTATAAAATATTCTAACGATAATA
GATACGGAACGGG
ACTATGGACGCATGATAAGAATAATTTTGAAGCATTGGAAGCAACTAACTATGTG
ATGTCTTGGAATCA
ATTACAGATTTCTCCGTGATAGGTATCGATGAAGGACAGTTCTTTCCAGACATTGTT
GAATTCTGTGAGC
GTATGGCAAACGAAGGAAAAATAGTTATAGTAGCCGCACTCGATGGGACATTTCAA
CGTAAACCGTTTAA
TAATATTTTGAATCTTATTCCATTATCTGAAATGGTGGTAAACTAACTGCTGTGTGT
ATGAAATGCTTT
AAGGAGGCTTCCTTTTCTAAACGATTGGGTGAGGAAACCGAGATAGAAATAATAGG
AGGTAATGATATGT
ATCAATCGGTGTGTAGAAAGTGTTACATCGACTCATAATATTATATTTTTTATCTAAA
AACTAAAAATA
AACATTGATTAAATTTTAATATAATACTTAAAAATGGATGTTGTGTCGTTAGATAAA
CCGTTTATGTATT
TTGAGGAAATTGATAATGAGTTAGATTACGAACCAGAAAGTGCAAATGAGGTCGCA
AAAAAACTGCCGTA
TCAAGGACAGTTAAACTATTACTAGGAGAATTATTTTTTCTTAGTAAGTTACAGCG
ACACGGTATATTA
GATGGTGCCACCGTAGTGTATATAGGATCGGCTCCTGGTACACATATACGTTATTTG
AGAGATCATTCT
ATAATTTAGGAATGATTATCAAATGGATGCTAATTGACGGACGCCATCATGATCCTA
TTCTAAATGGATT
GCGTGATGTGACTCTAGTGACTCGGTTCTGTTGATGAGGAATATCTACGATCCATCAA
AAAACAACTGCAT

CCTTCTAAGATTATTTTAATTTCTGATGTAAGATCCAAACGAGGAGGAAATGAACCT
AGTACGGCGGATT
TACTAAGTAATTACGCTCTACAAAATGTCATGATTAGTATTTTAAACCCCGTGGCAT
CTAGTCTTAAATG
GAGATGCCCGTTTCCAGATCAATGGATCAAGGACTTTTATATCCCACACGGTAATAA
AATGTTACAACCT
TTTGCTCCTTCATATTCAGCTGAAATGAGATTATTAAGTATTTATACCGGTGAGAAC
ATGAGACTGACTC
GAGTTACCAAATCAGACGCTGTAAATTATGAAAAAAGATGTACTACCTTAATAAG
ATCGTCCGTAACAA
AGTAGTTGTAACTTTGATTATCCTAATCAGGAATATGACTATTTTCACATGTACTTT
ATGCTGAGGACC
GTGTACTGCAATAAAACATTTCTACTACTAAAGCAAAGGTACTATTTCTACAACAA
TCTATATTTTCGTT
TCTTAAATATTCCAACAACATCAACTGAAAAAGTTAGTCATGAACCAATACAACGTA
AAATATCTAGCAA
AAATTCTATGTCTAAAAACAGAAATAGCAAGAGATCCGTACGCGGTAATAAATAGA
AACGTACTACTGAG
ATATACTACCGATATAGAGTATAATGATTTAGTTACTTTAATAACCGTTAGACATAA
AATTGATTCTATG
AAAACGTGTGTTTCAGGTATTTAACGAATCATCCATAAATTATACTCCGGTTGATGAT
GATTATGGAGAAC
CAATCATTATAACATCGTATCTTCAAAAAGGTCATAACAAGTTTCCTGTAAATTTTCT
ATACATAGATGT
GGTAATATCTGACTTATTTCTAGCTTTGTTAGACTAGATACTACAGAACTAATAT
AGTTAATAGTGTA
CTACAAACAGGCGATGGTAAAAAGACTCTTCGTCTTCCCAAATGTTAGAGACGGA
AATAGTTGTCAAGA
TTCTCTATCGCCCTAATATACCATTAAAAATTGTTAGATTTTTCCGCAATAACATGGT
AACTGGAGTAGA
GATAGCCGATAGATCTGTTATTTTCAGTCGCTGATTAATCAATTAGTAGAGATGAGAT
AAGAACATTATAA
TAATCAATAATATATCTTATATCTTATATCTTATATCTTGTTTAGAAAAATGCTAATA
TTAAAATAGCTA

ACGCTAGTAATCCAATCGGAAGCCATTTGATATCTATAATAGGGTATCTAATTCCT
GATTTAAATAGCG
GACAGCTATATTCTCGGTAGCTACTCGTTTGGAATCACAAACATTATTTACATCTAA
TTTACTATCTGTA
ATGGAAACGTTTCCCAATGAAATGGTACAATCCGATACATTGCATTTTGTTATATTTT
TTTTTAAAGAGG
CTGGTAACAACGCATCGCTTCGTTTACATGGCTCGTACCAACAATAATAGGGTAATC
TTGTATCTATTCC
TATCCGTAATGCTTTTATCAGGATAAATACATTTACATCGTATATCGTCTTTGTTA
GCATCACAGAAT
GCATAAATTTGTTTCGTCCGTCATGATAAAAATTTAAAGTGTAATATAACTATTATT
TTTATAGTTGTAA
TAAAAAGGGAAATTTGATTGTATACTTTCGGTCTTTAAAAGAACTGACTTGATAA
AAATGGCTGTAAT
CTCTAAGGTTACGTATAGTCTATATGATCAAAAAGAGATTAATGCTACAGATATTAT
CATAGTCATGTT
AAAAATGACGACGATATCGGTACCGTTAAAGATGGTAGACTAGGTGCTATGGATGG
GGCATTATGTAAGA
CTTGTGGGAAAACGGAATTGGAATGTTTCGGTCACTGGGGTAAAGTAAGTATTTATA
AACTCATATAGT
TAAGCCTGAATTTATTTTCAGAAATTATTCGTTTACTGAATCATATATGTATTCACTGC
GGATTATTGCGT
TCACGAGAACCGTATTCCGACGATATTAACCTAAAAGAGTTATCGGGACACGCTCTT
AGGAGATTAAAGG
ATAAAATATTATCCAAGAAAAAGTCATGTTGGAACAGCGAATGTATGCAACCGTAT
CAAAAATTACTTT
TTCAAAGAAAAAGGTTTGTTTCGTCAACAAGTTGGATGATATTAACGTTCCCTAATTC
TTCATCTATCAA
AAGTTAATTTCTATTCATGAAAAGTTTTGGCCATTATTAGAAATTCATCAATATCCA
GCTAACTTATTTT
ATACAGACTACTTTCCCATCCCTCCGCTGATTATTAGACCGGCTATTAGTTTTTGGAT
AGATAGTATACC
CAAAGAGACCAATGAATTAACCTACTTATTAGGTATGATCGTTAAGAATTGTAACCT
GAATGCTGATGAA

CAGGTTATCCAGAAGGCGGTAATAGAATACGATGATATTAATAATTATTTCTAATAAC
ACTTCCAGTATCA
ATTTATCATATATTACATCCGGCAAAAATAATATGATTAGAAGTTATATTGTCGCCC
GACGAAAAGATCA
GACCGCTAGATCTGTAATTGGTCCCAGTACATCTATCACCGTTAATGAGGTAGGAAT
GCCCCGCATATATT
AGAAATACACTTACAGAAAAGATATTTGTTAATGCCTTTACAGTGGATAAAAGTTAAA
CAACTATTAGCGT
CAAACCAAGTTAAATTTTACTTTAATAAACGATTAAACCAATTAACAAGAATACGCC
AAGGAAAGTTTAT
TAAAAATAAAATACATTTATTGCCTGGTGATTGGGTAGAAGTAGCTGTTCAAGAATA
TACAAGTATTATT
TTTGAAGACAGCCGTCTCTACATAGATACAACGTCATCGCTTCATCTATCAGAGCT
ACCGAAGGAGATA
CTATCAAAATATCTCCCGGAATTGCCAACTCTCAAAATGCTGATTTTCGACGGAGATG
AAGAATGGATGAT
ATTGGAGCAAAATCCTAAAGCCGTAATTGAACAAAGTATTCTTATGTATCCGACGAC
GTTACTCAAACAC
GATATTCATGGAGCCCCCGTTTATGGATCTATTCAAGATGAAATCGTAGCAGCGTAT
TCATTGTTTAGAA
TACAAGATCTTTGTTTAGATGAAGTATTGAACATCTTGGGGAAATATGGAAGAAAGT
TCGATCCTAAAGG
TAAATGTAAATTCAGCGGTAAAGATATCTATACTTACTTGATAGGTGAAAAGATTAA
TTATCCGGGTCTC
TTAAAGGATGGTGAAATTATTGCAAACGACGTAGATAGTAATTTTGTGTGGCTATG
AGGCATCTGTCAT
TGGCTGGACTCTTATCCGATCATAAGTCGAACGTGGAAGGTATCAACTTTATTATCA
AGTCATCTTATGT
TTTTAAGAGATATCTATCTATTTACGGTTTTGGGGTGACATTCAAAGATCTGAGACC
AAATTCGACGTTC
ACTAATAAATTGGAGGCCATCAACGTAGAAAAAATAGAACTTATCAAAGAAGCATA
CGCCAAATATCTCA
ACGATGTAAGAGACGGGAAAATAGTTCCATTATCTAAAGCTTTAGAGGCGGACTAT
GTGGAATCCATGTT

ATCCAACCTTGACAAATCTTAATATCCGAGAGATAGAAGAACATATGAGACAAACGC
TGATAGATGATCCA
GATAATAACCTCCTGAAAATGGCCAAAGCGGGTTATAAAGTAAATCCCACAGAACT
AATGTATATTCTAG
GTACTTATGGACAACAGAGGATTGATGGTGAACCAGCAGAGACTCGAGTATTGGGT
AGAGTCTTACCTTA
CTATCTTCCAGACTCTAAGGATCCAGAAGGAAGAGGTTATATTCTTAATTCTTTAAC
AAAAGGATTAACA
GGTTCTCAATATTACTTTTCGATGCTGGTTGCCAGATCTCAATCTACTGATATCGTCT
GTGAAACATCAC
GTACCGGAACACTGGCTAGAAAAATCATTAAAAAGATGGAGGATATGGTGGTCGAC
GGATACGGACAAGT
AGTTATAGGTAATACGCTCATCAAGTACGCCGCCAATTATACCAAATTCTAGGCTC
AGTATGTAAACCT
GTAGATCTTATCTATCCAGATGAGTCCATGACTTGGTATTTGGAAATTAGTGCTCTGT
GGAATAAAATAA
AACAGGGATTTCGTTTACTCTCAGAAACAGAACTTGCAAAAAAGACATTGGCGCCG
TTTAATTTCTTAGT
ATTCGTCAAACCCACCACTGAGGATAATGCTATTAAGGTTAAGGATCTGTACGATAT
GATTCATAACGTC
ATTGATGATGTGAGAGAGAAATACTTCTTTACGGTATCTAATATAGATTTTATGGAG
TATATATTCTTGA
CGCATCTTAATCCTTCTAGAATTAGAATTACAAAAGAAACGGCTATCACTATCTTTG
AAAAGTTCTATGA
AAAACCTCAATTATACTCTAGGTGGTGGAACTCCTATTGGAATTATTTCTGCACAGGT
ATTGTCTGAGAAG
TTTACACAACAAGCCCTGTCCAGTTTTTCACACTACTGAAAAAAGTGGTGCCGTCAA
CAAAAACCTTGGTT
TCAACGAGTTTAATAACCTGACTAATTTGAGTAAGAATAAGACCGAAATTATCACTC
TGGTATCCGATGA
TATCTCTAAACTTCAATCTGTTAAGATTAATTTCAATTTGTATGTTTGGGAGAATTA
AATCCAAACATC
ACTCTTCGAAAAGAAACAGATAGGTATGTAGTAGATATAATAGTCAATAGATTATA
CATCAAGAGAGCAG

AAATTACCGAATTAGTCGTCGAATATATGATTGAACGATTTATCTCCTTTAGCGTCA
TTGTAAAGGAATG
GGGTATGGAGACATTCATTGAGGACGAGGATAATATTAGATTTACTGTCTACCTAAA
TTTCGTTGAACCG
GAAGAATTGAATCTTAGTAAGTTTATGATGGTTCTTCCGGGTGCCGCCAACAAGGGC
AAGATTAGTAAAT
TCAAGATTCCTATCTCTGACTATACGGGATATGACGACTTCAATCAAACAAAAAAGC
TCAATAAGATGAC
TGTAGAACTCATGAATCTAAAAGAATTGGGTCTTTTCGATTTGGAAAACGTCAACGT
GTATCCTGGAGTA
TGGAATACATACGATATCTTCGGTATCGAGGCCGCTCGTGAATACTTGTGCGAAGCC
ATGTTAAACACCT
ATGGAGAAGGGTTCGATTATCTGTATCAGCCTTGTGATCTTCTCGCTAGTTTACTATG
TGCTAGTTACGA
ACCAGAATCAGTGAATAAATTCAAGTTCGGCGCAGCTAGTACTCTTAAGAGAGCTA
CGTTCGGAGACAAT
AAAGCATTGTTAAACGCGGCTCTTCATAAAAAGTCAGAACCTATTAACGATAATAGT
AGCTGCCACTTTT
TTAGCAAGGTCCTAATATAGGAACTGGATATTACAAATACTTTATCGACTTGGGTC
TTCTCATGAGAAT
GGAAAGGAACTATCTGATAAGATATCTTCTCAAAAGATCAAGGAAATGGAAGAAA
CAGAAGACTTTTAA
TTCTTATCAATAACATATTTTTCTATGATCTGTCTTTTAAACGATGGATTTTCCACAA
ATGCGCCTCTCA
AGTCCCTCATAGAATGATACACGTATAAAAAATATAGCATAGGCGATGACTCCTTAT
TTTTAGACATTAG
ATATGCCAAAATCATAGCCCCGCTTCTATTTACTCCCGCAGCACAAATGAACCAACAC
GGGCTCGTTTCGT
TGATCACATTTAGATAAAAAGGCGGTCACGTCGTCAAATATTTACTAATATCGGTA
GTTGTATCATCTA
CCAACGGTATATGAATAATATTAATATTAGAGTTAGGCAATGTATATTTATCCATCG
TCAAATTTAAAAC
ATATTTGAACTTAACTTCAGATGATGGTGCATCCATAGCATTTTTATAATTTCCCAA
TACACATTATTG

GTTACCCTTGTCAATTATAGTGGGAGATTTGGCTTTGTGCATATCTCCAGTTGAACGTA
GTAGTAAGTATT
TATACAAACTTTTCTTATCCATTTATAACGTACAAATGGATAAACTACTTTATCGGT
AAACGCGTGTA
TTTAGAATACGTTAGAGAAAAGGCTATAGTAGGCGTACAAGCAGCCAAAACATCAA
CACTTATATTCTTT
GTTATTATATTGGCAATTAGTGCGCTATTACTCTGGTTTCAGACGTCTGATAATCCAG
TCTTTAATGAAT
TAACGAGATATATGCGAATTAAAAATACGGTTAACGATTGGAAATCATTAAACGGAT
AGCAAAACAAAATT
AGAAAGTGATAGAGGTAACTTCTAGCCGCTGGTAAGGATGATATATTCGAATTCA
AATGTGTGGATTTC
GGCGCCTATTTTATAGCTATGCGATTGGATAAGAAAACATATCTGCCGCAAGCTATT
AGGCGAGGTACTG
GAGACGCGTGGATGGTTAAAAAGGCGGCAAAGGTCGATCCATCTGCTCAACAATTT
TGTCAGTATTTGAT
AAACACAAGTCTAATAATGTTATTACTTGTGGTAATGAGATGTTAAATGAATTAGG
TTATAGCGGTTAT
TTTATGTCACCGCATTGGTGTTCCGATTTTAGTAATATGGAATAGTGTTAGATAAAT
GCGGTAACAAATG
TTCCTGTAAGGAACCATAACAGCTTAGATTTAACGTTAAAGATGAGCATAAACATA
ATAAACAAAATTAC
AATCAAACCTATAACATTAATATCAAACAATCCAAAAAATGAAATCAGTGGAGTAG
TAAACGCGTACATA
ACTCCTGGATAACGTTTAGCAGCTGCCGTTCTATTCTAGACCAAAAATTCGGTTTC
ATGTTTTTCGAAGC
GGTGTCTGCAACAAGTCGGGGATCGTGTTCTACATATTTGGCGGCATTATCCAGTA
TCTGCCTATTGAT
CTTCATTTGTTTTTCGATTCTGGCTATTTCAAATAAAATCCCGATGATAGACCTCCA
GACTTTATAATT
TCATCTACGATGTTTACGCGCCGTAGTAACTCTAATAATATAGGCTGATAAGCTAACA
TCATACCCTCCTG
TATATGTGAATATGGTATGATTTTTGTCCATTACAAGCTCGGTTTTAACTTTATTGCC
TGTAATAATTTT

TCTCATCTGTAGGATATCTATTTTTTTGTCATGCATTGCCTTCAAGACGGGACGAAGA
AACGTAATATCC
TCAATAACGTTATCGTTTTCTACAATAACTACATATTCTACCTTTTTATTTTCTAACTC
GGTAAAAAAAT
TAGAATCCCATAGGGCTAAATGTCTAGCGATATTTCTTTTCGTTTCCTCTGTACACAT
AGTGTTACAAAA
CCCTGAAAAGAAGTGAGTATACTTGTCATCATTTCTAATGTTTCCTCCAGTCCACTGT
ATAAACGCATAA
TCCTTGTAATGATCTGGATCATCCTTGACTACCACAACATTTCTTTTTTCTGGCATAA
CTTCGTTGTCCT
TTACATCATCGAACTTCTGATCATTAATATGCTCATGAACATTAGGAAATGTTTCTG
ATGGAGGTCTATC
AATAACTGGCACAACAATAACAGGAGTTTTACCCGCCGCCATTTAGTTATTGAAATT
AATCATATACAAC
TCTTTAATACGAGTTATATTTTCGTCTATCCATTGTTTCACATTTACATATTTGACA
AAAAGATATAAA
ATGCGTATTCCAATGCTTCTCTGTTTAATGAATTACTAAAATATACAAACACGTCAC
TGTCTGGCAATAA
ATGATATCTTAGAATATTGTAACAATTTATTTTGTATTGCACATGTTTCGTGATCTATG
AGTTCTTCTTCG
AATGGCATAGGATCTCCGAATCTGAAAACGTATAAATAGGAGTTAGAATAATAATA
TTTGAGAGTATTGG
TAATATATAAACTCTTTAGCGGTATAATTAGTTTTTTTCTCTCAATTTCTATTTTAGA
TGTGATGGAAA
AATGACTAATTTTGTAGCATTAGTATCATGAACTCTAATCAAAATCTTAATATCTTCG
TCACACGTTAGC
TCTTTGAAGTTTTTAAGAGATGCATCAGTTGGTTCTACAGATGGAGTAGGTGCAACA
ATTTTTTGTTCTA
CACATGTATGTACTGGAGCCATTGTTTTAACTATAATGGTGCTTGTATCGAAAACT
TTAATGCAGATAG
CGGAAGCTCTTCGCCGCGACTTTCTACATCGTAATTGGGTTCTAACGCCGATCTCTG
AATGGATACTAGT
TTTCTAAGTTCTAATGTGATTCTCTGAAAATGTAAATCCAATTCCTCCGGCATTATAG
ATGTGTATACAT

CGGTAAATAAACTATAGTATCCAACGATCCCTTCTCGCAAATTCTAGTCTTAACCA
AAAAATCGTATAT
AACCACGGAGATGGCGTATTTAAGAGTGGATTCTTCTACCGTTTTGTTCTTGGATGT
CATATAGGAACT
ATAAAGTCCGCACTACTGTTAAGAATGATTACTAACGCAACTATATAGTTCAAATTA
AGCATTTTGGAAA
CATAAAATAACTCTGTAGACGATACTTGACTTTCGAATAAGTTTGCAGACAAACGAA
GAAAGAACAGACC
TCTCTTAATTTTCAGAAGAAAACCTTTTTTTCGTATTCCTGACGTCTAGAGTTTATATCA
ATAAGAAAGTTA
AGAATTAGTCGGTTAATGTTGTATTTTCATTACCCAAGTTTGAGATTTTCATAATATTAT
CAAAAGACATGA
TAATATTAAAGATAAAGCGCTGACTATGAACGAAATAGCTATATGGTTCGCTCAAA
AATATAGTCTTGTT
AAACGTGGAAACGATAACTGTATTTTTAATCACGTCAGCGGCATCTAAATTAAATAT
AGGTATATTTATT
CCACACACTCTACAATATGCCACACCATCTTCATAATAAATAAATTCGTTAGCAAAA
TTATTAATTTTAG
TGAAATAGTTAGCGTCAACTTTCATAGCTTCCTTCAATCTAATTTGATGCTCACACGG
TGCGAATTCTAC
TCTAACATCCCTTTTCCATGCCTCAGGTTCATCGATCTCTATAATATCTAGTTTTTTGC
GTTTCACAAAC
ACAGGCTCGTCTCTCGCGATGAGATCTGTATAGTAACTATGTAAATGATAACTAGAT
AGAAAGATGTAGC
TATATAGATGACGATCCTTTAAGAGAGGTATAATAACTTTACCCCAATCAGATAGAC
TGTTGTTATGGTC
TTCGGAAAAAGAATTTTTATAAATTTTTCCAGTATTTTCCAAATATACGTAATAACA
TCTAAAAAATCC
TTAATGATAATAGGAATGGATAATCCGTCTATTTTATAAAGAAATACATATCGCACA
TTATACTTTTTTTT
TGGAATGGGAATACCGATGTGTCTACATAAATATGCAAAGTCTAAATATTTTTTAG
AGAATCTTAGTTG
GTCCAAATTCTTTTCCAAGTACGGTAATAGATTTTTCATATTGAACGGTATCTTCTTA
ATCTCTGGTTCT

AGTTCCGCATTAAATGATGAACTAAGTCACTATTTTTATACTAACGATTACATCA
CCTCTAACATCAT
CATTTACCAGAATACTGATCTTCTTTTGTCGTAAATACATGTCTAATGTGTAAAAAA
AAGATCATACAA
GTTATACGTCATTTTCATCTGTGGTATTCTTGTCATTGAAGGATAAACTCGTACTAATC
TCTTCTTTAACA
GCCTGTTCAAATTTATATCCTATATACGAAAAAATAGCAACCAGTGTTTGATCATCC
GCGTCAATATTCT
GTTCTATCGTAGTGTATAACAATCGTATATCTTCTTCTGTGATAGTCGATACGTTATA
AAGGTTGATAAC
GAAAATATTTTTATTTTCGTGAAATAAAGTCATCGTAGGATTTTGGACTTATATTCGC
GTCTAGTAGATAT
GCTTTTATTTTTGGAATGATCTCAATTAGAATAGTCTCTTTAGAGTCCATTTAAAGTT
ACAAACAAC TAG
GAAATTGGTTTATGATGTATAATTTTTTTTAGTTTTTATAGATTCTTTATTCTATACTTA
AAAAATGAAAA
TAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTAAATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAA
TTATTTTCATTATCG
CGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTAATGGCGTGGTCAATTACAAATAAAGCGGATAC
TAGTAGCTTCACA
AAGATGGCTGAAATCAGAGCTCATCTAAAAAATAGCGCTGAAAATAAAGATAAAAA
CGAGGATATTTTCC
CGGAAGATGTAATAATTCCATCTACTAAGCCCAAACCAAACGAGCCACTACTCCTC
GTAAACCAGCGGC
TACTAAAAGATCAACCAAAAAGGAGGAAGTGGAAGAAGAAGTAGTTATAGAGGAA
TATCATCAAACACT
GAAAAAAATTCTCCATCTCCTGGAGTCGGCGACATTGTAGAAAGCGTGGCTGCTGTA
GAGCTCGATGATA
GCGACGGGGATGATGAACCTATGGTACAAGTTGAAGCTGGTAAAGTAAATCATAGT
GCTAGAAGCGATCT
TTCTGACCTAAAGGTGGCTACCGACAATATCGTTAAAGATCTTAAGAAAATTATTAC
TAGAATCTCTGCA
GTATCGACGGTTCTAGAGGATGTTCAAGCAGCTGGTATCTCTAGACAATTTACTTCT
ATGACTAAAGCTA

TTACAACACTATCTGATCTAGTCACCGAGGGAAAATCTAAAGTTGTTTCGTAAAAAAG
TTAAAACCTTGTA
GAAGTAAATGCGTGCACCTTTTTTATAAAGATGGTAAACTCTTTACCGATAATAATTT
TTTAAATCCTGTA
TCAGACGATAATCCAGCGTATGAGGTTTTGCAACATGTTAAAATTCCTACTCATTTA
ACAGATGTAGTAG
TATATGAACAAACGTGGGAAGAGGCATTAAGTAGATTAATTTTTGTGGGAAGCGAT
TCAAAGGACGTAG
ACAATACTTTTACGGAAAAATGCATGTACAGAATCGCAACGCTAAAAGAGATCGTA
TTTTTGTTAGAGTA
TATAACGTTATGAAACGAATTAATTGTTTTATAAACAAAAATATAAAGAAATCGTCC
ACAGATTCCAATT
ATCAGTTGGCGGTTTTTATGTTAATGGAAACTATGTTTTTTATTAGATTTGGTAAAAT
GAAATATCTTAA
GGAGAATGAAACAGTAGGGTTATTAACACTAAAAAATAAACACATAGAAATAAGTC
CCGATGAAATAGTT
ATCAAGTTTGTAGGAAAGGACAAAGTTTCACATGAATTTGTTGTTTCATAAGTCTAAT
AGACTATATAAAC
CGCTATTGAAACTGACGGATGATTCTAGTCCCGAAGAATTTCTGTTCAACAACTAA
GTGAACGAAAGGT
ATACGAATGTATCAAACAGTTTGGTATTAGAATCAAGGATCTCCGAACGTATGGAGT
CAATTATACGTTT
TTATATAATTTTTGGACAAATGTAAAGTCCATATCTCCTCTTCCGTCACCAAAAAAG
TTAATAGCGTTAA
CTATCAAACAACTGCTGAAGTGGTAGGTCATACTCCATCAATTTCAAAAAGAGCTT
ACATGGCAACGAC
TATTTTAGAAATGGTAAAGGATAAAAATTTTTTAGATGTAGTATCTAAAACCTACGTT
CGATGAATTCCTA
TCTATAGTCGTAGATCACGTTAAATCATCTACGGATGGATGATATAGATCTTTACAC
AAATAATTACAAG
ACCGATAAATGGAAATGGATAAGCGTATAAAATCTCTCGCAATGACAGCTTTCTTCG
GAGAGCTAAACAC
ATTAGATATTATGGCATTGATAATGTCTATATTTAAACGCCATCCAAACAATACCAT
TTTTTCAGTGGAT

AAGGATGGTCAGTTTATGATTGATTTCTGAATACGATAATTATAAGGCTTCTCAATAT
TTGGATCTGACCC
TCACTCCGATATCTGGAGATGAATGCAAGACTCACGCATCGAGTATAGCCGAACAA
TTGGCGTGTGCGGA
TATTATTAAAGAGGATATTAGCGAATATATCAAACTACTCCCCGTCTTAAACGATT
TATAAAAAAATAC
CGCAATAGATCAGATACTCGCATCAGTCGAGATACAGAAAAGCTTAAAATAGCTCT
AGCTAAAGGCATAG
ATTACGAATATATAAAAGACGCTTGTTAATAAGTAAATGAAAAAACTAGTCGTT
TATAATAAAACACG
ATATGGATGCCAACGTAGTATCATCTTCTACTATTGCAACGTATATAGACGCTTTAG
CGAAGAATGCTTC
AGAATTAGAACAGAGGTCTACCGCATACGAAATAAATAATGAATTGGAAGTAGTAT
TTATTAAGCCGCCA
TTAATTACTTTGACAAATGTAGTGAATATCTCTACGATTCAGGAATCGTTTATTCGAT
TTACCGTTACTA
ATAAGGAAGGTGTTAAAATTAGAACTAAGATTCCATTATCTAAGGTACATGGTCTAG
ATGTAAAAAATGT
ACAGTTAGTAGATGCTATAGATAACATAGTTTGGGAAAAGAAATCATTAGTGACGG
AAAATCGTCTTCAC
AAAGAATGCTTGTTGAGACTATCGACAGAGGAACGTCATATATTTTTGGATTACAAG
AAATATGGATCCT
CTATCCGACTAGAATTAGTCAATCTTATTCAAGCAAAAACAAAAAATTTACGATAG
ACTTTAAGCTAAA
ATATTTTCTAGGATCCGGTGCCCAGTCTAAAAGTTCTTTATTACACGCTATTAATCAT
CCAAAGTCAAGG
CCTAATACATCTCTGGAAATAGAATTCACACCTAGAGACAATGAAAAAGTTCCATAT
GATGAACATAATAA
AGGAATTGACGACTCTATCACGTCATATATTTATGGCTTCTCCAGAGAATGTAATTC
TTTCTCCGCCTAT
TAACGCACCTATAAAGACTTTTATGTTGCCTAAACAAGATATAGTAGGTCTGGATCT
GGAAAATCTATAC
GCTGTAACATAAGACTGACGGCATTCTATAACTATCAGAGTTACATCAAACGGGTTG
TATTGTTATTTTA

CACATCTTGGTTATATTATTAGATATCCTGTAAAGAGAATAATAGATTCCGAAGTAG
TAGTCTTTGGTGA
GGCAGTTAAGGATAAGAACTGGACCGTATATCTCATTAAGCTAATAGAGCCTGTGA
ATGCAATCAATGAT
AGACTAGAAGAAAGTAAGTATGTTGAATCTAACTAGTGGATATTTGTGATCGGAT
AGTATTCAAGTCAA
AGAAATACGAAGGTCCGTTTACTACAACTAGTGAAGTCGTCGATATGTTATCTACAT
ATTTACCAAAGCA
ACCAGAAGGTGTTATTCTGTTCTATTCAAAGGGACCTAAATCTAACATTGATTTTAA
AATTAAAAAGGAA
AATACTATAGACCAAAGTCAAAATGTAGTATTTAGGTACATGTCCAGTGAACCAATT
ATCTTTGGAGAAT
CGTCTATCTTTGTAGAGTATAAGAAATTTAGCAACGATAAAGGCTTTCCTAAAGAAT
ATGGTTCTGGTAA
GATTGTGTTATATAACGGCGTTAATTATCTAAATAATATCTATTGTTTGGGAATATATT
AATACACATAAT
GAAGTGGGTATTAAGTCCGTGGTGTACCTATTAAGTTTATAGCAGAATTCTTAGTT
AATGGAGAAATAC
TTAAACCTAGAATCGATAAAACCATGAAATATATTAAGTCAAGATTATTATGGA
AATCAACATAATAT
CATAGTCGAACATTTAAGAGATCAAAGCATCAAAATAGGAGATATCTTTAACGAGG
ATAAACTATCGGAT
GTGGGACATCAATACGCCAATAATGATAAATTTAGATTAAATCCAGAAGTTAGTTAT
TTTACGAATAAAC
GAACTAGAGGACCGTTGGGAATTTTATCAAAGTCAAGACTCTTCTTATTTCTA
TGTATTGTTCCAA
AACATTTTGTAGACGATTCCAACAAACGAAAGGTATTGGCGATTGATTTTGGAAACGG
TGCTGACCTGGAA
AAATACTTTTATGGAGAGATTGCGTTATTGGTAGCGACGGATCCGGATGCTGATGCT
ATAGCTAGAGGAA
ATGAAAGATACAACAAATTAACTCTGGAATTAAAACCAAGTACTACAAATTTGAC
TACATTCAGGAAAC
TATTCGATCCGATACATTTGTCTCTAGTGTCAGAGAAGTATTCTATTTTGGAAAGTTT
AATATCATCGAC

TGGCAGTTTGCTATCCATTATTCTTTTCATCCGAGACATTATGCTACCGTCATGAATA
ACTTATCCGAAC
TAACTGCTTCTGGAGGCAAGGTATTAATCACTACCATGGACGGAGACAAATTATCA
AAATTAACAGATAA
AAAGACTTTTATAATTCATAAGAATTTACCTAGTAGCGAAAACCTATATGTCTGTAGA
AAAAATAGCTGAT
GATAGAATAGTGGTATATAATCCATCAACAATGTCTACTCCAATGACTGAATACATT
ATCAAAAAGAACG
ATATAGTCAGAGTGTTTAACGAATACGGATTTGTTCTTGTAGATAACGTTGATTTTCG
CTACAATTATAGA
ACGAAGTAAAAAGTTTATTAATGGCGCATCTACAATGGAAGATAGACCGTCTACAA
AAAACCTTTTTTCGAA
CTAAATAGAGGAGCCATTAAATGTGAAGGTTTAGATGTCGAAGACTTACTTAGTTAC
TATGTTGTTTATG
TCTTTTCTAAGCGGTAAATAATAATATGGTATGGGTCTGATATCCCCGTTCTAAATG
CATTAAATAATT
CCAATAGAGCGATTTTTGTTCCCTATAGGACCTTCCAACGTGGATACTCTGTATTGTT
AATAGATATATT
AATACTTTTGTCTGGGTAACAGAGGTTCTACGTCTTCTAAAAATAAAAGTTTGATAAC
ATCTGGCCTGTTC
ATAAATAAAAACTTGGCGATTCTATATATACTCTTATTATCAAATCTAGCCATTGTCT
TATAGATGTGAG
CTACTGTAGGTGTACCATTGATTTTCTTTCTAATACTATATATTTCTCTCGAAGAAG
TTCTTGACATC
ATCTGGGAATAAAATACTACTGTTGAGTAAATCAGTTATTTTTTTTATATCGATATTG
ATGGACATTTTT
ATAGTTAAGGATAATAAGTATCCCAAAGTCGATAACGACGATAACGAAGTATTTAT
ACTTTTAGGAAATC
ACAATGACTTTATCAGATTAAAATTAACAAAATTAAGGAGCATGTATTTTTTTCTG
AATATATTGTGAC
TCCAGATACATATGGATCTTTATGCGTCGAATTAAATGGGTCTAGTTTTTCAGCACGG
TGGTAGATATATA
GAGGTGGAGGAATTTATAGATGCTGGAAGACAAGTTAGATGGTGTCTACATCCAA
TCATATATCTGAAG

ATATACCCGAAGATATACACACTGATAAATTTGTCATTTATGATATATACACTTTTG
ACGCTTTCAAGAA
TAAACGATTGGTATTCGTACAGGTACCTCCGTCGTTAGGAGATGATAGTCATTTGAC
TAATCCGTTATTG
TCTCCGTATTATCGTAATTCAGTAGCCAGACAAATGGTCAATGATATGATTTTTAAT
CAAGATTCATTTT
TAAAATATTTATTAGAACATCTGATTAGAAGCCACTATAGAGTTTCTAAACATATAA
CAATAGTTAGATA
CAAGGATACCGAAGAATTAAATCTAACGAGAATATGTTATAATAGAGATAAGTTTA
AGGCGTTTGTATTC
GCTTGGTTTAACGGCGTTTCGGAAAATGAAAAGGTACTAGATACGTATAAAAAGGT
ATCTAATTTGATAT
AATGAATTCAGTGACTGTATCACACGCGCCATATACTATTACTTATCACGATGATTG
GGAACCAGTTATG
AGTCAATTGGTAGAGTTTTATAACGAAGTAGCCAGTTGGCTGCTACGAGACGAGAC
GTCGCCTATTCCTG
ATAAGTTCTTTATACAGTTGAAACAACCGCTTAGAAATAAACGAGTATGTGTGTGTG
GTATAGATCCGTA
TCCGAAAGATGGAACCTGGTGTACCGTTCGAATCACCAAATTTTACAAAAAATCAA
TTAAGGAGATAGCT
TCATCTATATCTAGATTAACCGGAGTAATTGATTATAAAGGTTATAACCTTAATATA
ATAGACGGGGTTA
TACCTGGAATTATTACTTAAGTTGTAAATTAGGAGAAACAAAAAGTCACGCGATCT
ACTGGGATAAGAT
TTCCAAGTTACTGCTGCAGCATATAACTAAACACGTTAGTGTTCTTTATTGTTTGGGT
AAAACAGATTTT
TCGAATATACGGGCAAAGTTAGAATCCCCGGTAACTACCATAGTGGGATATCATCC
AGCGGCTAGAGACC
GCCAATTCGAGAAAGATAGATCATTGAAATTATCAACGTTTTACTGGAATTAGACA
ACAAGGTACCTAT
AAATTGGGCTCAAGGGTTTATTTATTAATGCTTTAGTGAAATTTTAACTTGTGTTCTA
AATGGATGCGGC
TATTAGAGGTAATGATGTTATCTTTGTCCTTAAGACTATAGGTGTCCCATCAGCATGT
AGACAAAATGAA

GATCCAAGATTTCGTAGAAGCATTAAATGCGACGAGTTAAAAAGATATATTGATAA
TAATCCAGAATGTA
CACTATTCGAAAGTCTTAGGGATGAGGAAGCATACTCTATAGTCAGAATTTTCATGG
ATGTAGATTTAGA
CGCGTGTCTAGACGAAATAGATTATTTAACGGCTATTCAAGATTTTATTATCGAGGT
GTCAAACGTGTGA
GCTAGATTTCGCGTTTACAGAATGCGGTGCCATTCATGAAAATGTAATAAAATCCATG
AGATCTAATTTTT
CATTGACTAAGTCTACAAATAGAGATAAAACAAGTTTTTCATATTATCTTTTTAGACA
CGTATACCACTAT
GGATACATTGATAGCTATGAAACGAACACTATTAGAATTAAGTAGATCATCTGAAA
ATCCACTAACAAGA
TCGATAGACACTGCCGTATATAGGAGAAAAACAACCTCTTCGGGTGTAGGTACTAG
GAAAAATCCAAATT
GCGACACTATTCATGTAATGCAACCACCGCATGATAATATAGAAGATTACCTATTCA
CTTACGTGGATAT
GAACAACAATAGTTATTACTTTTCTCTACAACGACGATTGGAGGATTTAGTTCCTGA
TAAGTTATGGGAA
CCAGGGTTTATTTCAATTCGAAGACGCTATAAAAAGAGTTTCAAAAATATTCATTAAT
TCTATAATAAACT
TTAATGATCTCGATGAAAATAATTTTACAACGGTACCACTGGTCATAGATTACGTAA
CACCTTGTGCATT
ATGTAAAAAACGATCGCATAAACATCCGCATCAACTATCGTTGGAAAATGGTGCTA
TTAGAATTTACAAA
ACTGGTAATCCACATAGTTGTAAAGTTAAAATTGTTCCGTTGGATGGTAATAAACTG
TTAATATTGCAC
AAAGAATTTTAGACACTAACTCTGTTTTATTAACCGAACGAGGAGACTATATAGTTT
GGATTAATAATTC
ATGGAAATTTAACAGCGAAGAACCCTTGATAACAAAATAATTCTGTCAATAAGAC
ATCAACTACCTAAG
GAATATTCAAGCGAATTACTCTGTCCGAGGAAACGAAAGACTGTAGAAGCTAACAT
ACGAGACATGTTAG
TAGATTCAGTAGAGACCGATACCTATCCGGATAAACTTCCGTTTAAAAATGGTGTAT
TGGACCTGGTAGA

CGGAATGTTTTACTCTGGAGATGATGCTAAAAAATATACGTGTACTGTATCAACCGG
ATTTAAATTTGAC
GATACAAAGTTCGTCTGAAGACAGTCCAGAAATGGAAGAGTTAATGAATATCATTA
CGATATCCAACCAT
TAACGGATGAAAATAAGAAAAATAGAGAGCTATATGAAAAAACATTATCTAGTTGT
TTATGTGGTGCTAC
CAAAGGATGTTTAACATTCTTTTTTGGAGAACTGCAACTGGAAAGTCGACAACCAA
ACGTTTGTAAAG
TCTGCTATCGGTGACCTGTTTGTGAGACGGGTCAAACAATTTTAACAGATGTATTG
GATAAAGGACCTA
ATCCATTTATCGCTAACATGCATTTGAAAAGATCTGTATTCTGTAGCGAACTACCTG
ATTTTGCCCTGTAG
TGGATCAAAGAAAATTAGATCTGATAATATTA AAAAGTTGACAGAACCTTGTGTCAT
TGGAAGACCGTGT
TTCTCCAATAAAATTAATAATAGAAACCATGCTACAATCATTATCGATACTAATTAC
AAACCTGTCTTTG
ATAGGATAGATAACGCATTAATGAGAAGAATTGCCGTCGTGCGATTCAGAACACAC
TTTTCTCAACCTTC
TGGTAGAGAGGCTGCTGAAAATAATGACGCGTACGATAAAGTCAAACCTATTAGACG
AGGGGTTAGATGGT
AAAATACAAAATAATAGATATAGATTTGCATTTCTATACTTGTTGGTGAAATGGTAC
AAAAAATATCATG
TTCCTATTATGAACTATATCCTACACCCGAAGAGATTCCTGACTTTGCATTCTATCT
CAAATAGGTAC
TCTGTTAGTATCTAGCTCTGTAAAGCATATTCCATTAATGACGGACCTCTCCAAAAA
GGGATATATATTG
TACGATAATGTGGTTACTCTTCCGTTGACTACTTTCCAACAGAAAATATCCAAGTAT
TTAATTCTAGAC
TATTTGGACACGATATAGAGAGCTTCATCAATAGACATAAGAAATTTGCCAATGTTA
GTGATGAATATCT
GCAATATATATTCATAGAGGATATTTTCATCTCCGTAAATATATGCTCATATATTTATA
GAAGATATCACA
TATCTAAATGAATACCGGAATTATAGATTTATTTGATAATCATGTTGATAGTATACC
AACTATATTACCT

CATCAGTTAGCTACTCTAGATTATCTAGTTAGAACTATCATAGATGAGAACAGAAGC
GTGTTATTGTTCC
ATATTATGGGATCAGGTAAAACAATAATCGCTTTGTTGTTTCGCCTTGGTAGCTTCCA
GATTTAAAAAGGT
TTACATTCTAGTGCCGAACATCAACATCTTAAAAATTTTCAATTATAATATGGGTGT
AGCTATGAACTTG
TTTAATGACGAATTCATAGCTGAGAATATCTTTATTCATTCCACAACAAGTTTTTATT
CTCTTAATTATA
ACGATAACGTCATTAATTATAACGGATTATCTCGCTACAATAACTCTATTTTTATCGT
TGATGAGGCACA
TAATATCTTTGGGAATAATACTGGGAGAACTTATGACCGTGATAAAAAATAAAAAACA
AGATTCCTTTTCTA
CTATTGTCTGGATCTCCCATTAACACACCTAATACTCTGGGTCATATTATAGATT
TAATGTCCGAAG
AGACGATAGATTTTGGTGAAATTATTAGTCGTGGTAAGAAAGTAATTCAGACACTTC
TTAACGAACGAGG
TGTGAATGTACTTAAGGATTTGCTTAAAGGAAGAATATCATATTACGAAATGCCTGA
TAAAGATCTACCA
ACGATAAGATATCACGGACGTAAGTTTCTAGATACTAGAGTAGTATATTGTCACATG
TCTAAACTTCAAG
AGAGAGATTATATGATTACTAGACGACAGCTATGTTATCATGAAATGTTTGATAAAA
ATATGTATAACGT
GTCAATGGCAGTATTGGGACAACCTTAATCTGATGAATAATTTAGATACTTTATTTCA
GGAACAGGATAAG
GAATTGTACCCAAATCTGAAAATAAATAATGGCGTGTTATACGGAGAAGAATTGGT
AACGTTAAACATTA
GTTCCAAATTTAAGTACTTTATCAATCGGATACAGACACTCAACGGAAAACATTTTA
TATACTTTTCTAA
TTCTACATATGGTGGATTGGTAATTAAATATATCATGCTCAGTAATGGATATTCTGA
ATATAATGGTTCT
CAGGGAACATAATCCACATATGATAAACGGCAAACCAAAAACATTTGCTATCGTTAC
TAGTAAAATGAAAT
CGTCTTTAGAGGATCTATTAGATGTGTATAATTCTCCTGAAAACGATGATGGTAGTC
AATTGATGTTTTT

GTTTTATCAAAACATTATGTCCGAATCCTATACTCTGAAAGAGGTAAGGCATATTTG
GTTTATGACTATC
CCAGATACTTTTTCTCAATACAACCAAATTCTTGGACGATCTATTAGAAAATTCTCTT
ACGCCGATATTT
CTGAACCAGTTAATGTATATCTTTTAGCCGCCGTATATTCCGATTTCAATGACGAAG
TAACGTCATTAAA
CGATTACACACAGGATGAATTAATTAATGTTTTACCATTTGACATCAAAAAGCTGTT
GTATCTAAAATTT
AAGACGAAAGAAACGAATAGAATATACTCTATTCTTCAAGAGATGTCTGAAACGTA
TTCTCTTCCACCAC
ATCCATCAATTGTAAAAGTTTTATTGGGAGAATTGGTCAGACAATTTTTTTATAATA
ATTCTCGTATTAA
GTATAACGACTCCAAGTTACTTAAAATGGTTACATCAGTTATAAAAAATAAAGAAG
ACGCTAGGAATTAC
ATAGATGATATTGTAAACGGTCACTTCTTTGTATCGAATAAAGTATTTGATAAATCT
CTTTTATACAAAT
ACGAAAACGATATTATTACAGTACCGTTTAGACTTTCCTACGAACCATTTGTTTGGG
GAGTTAACTTTTCG
TAAAGAATATAACGTGGTATCTTCTCCATAAAACTGATGAGATATATAAAGAAATA
AATGTCGAGCTTTG
TTACCAATGGATACCTTTCCGTTACATTGGAACCTCATGAGCTGACGTTAGACATAA
AAACTAATATTAG
GAATGCCGTATATAAGACGTATCTCCATAGAGAAATTAGTGGTAAAATGGCCAAGA
AAATAGAAATTCGT
GAAGACGTGGAATTACCTCTCGGCGAAATAGTTAATAATTCTGTAGTTATAAACGTT
CCGTGTGTAATAA
CCTACGCGTATTATCACGTTGGGGATATAGTCAGAGGAACATTAAACATCGAAGAT
GAATCAAATGTAAC
TATTCAATGTGGAGATTTAATCTGTAAACTAAGTAGAGATTCGGGTACTGTATCATT
TAGCGATTCAAAG
TACTGCTTTTTTTCGAAATGGTAATGCGTATGACAATGGCAGCGAAGTCACTGCCGTT
CTAATGGAGGCTC
AACAAGGTATCGAATCTAGTTTTGTTTTTCTCGCGAATATCGTCGACTCATAAGAAA
GAGAATAGCGGTA

AGTATAAACACGAATACTATGGCAATAATTGCGAATGTTTTATTCCCTTCGATATAT
TTTTGATAATATG
AAAAACATGTCTCTCTCAAATCGGACAACCATCTCATAAAATAGTTCTCGCGCGCTG
GAGAGGTAGTTGC
TGCTCGTATAATCTCCCCAGAATAATATACTTGCGTGTCGTCGTTCAATTTATACGGA
TTTCTATAGTTC
TCTGTTATATAATACGGTTTTCCATCATGATTAGACGACGACAATAGTGTTCTAAATT
TAGATAGTTGAT
CAGAATGAATGTTTATTGGCGTTGGAAAAATTATCCATACAGCGTCTGCAGAGTGCT
TGATAGTTGTTCC
TAGATATGTAAAATAATCCAACGTACTAGGTAGCAAATTGTCTAGATAAAATACTG
AATCAAACGGCGCA
GACGTATTAGCGGATCTAATGGAATCCAATTGATTGACTATCTTTTGAAAATATACA
TTTTTATGATCCG
ATACTTGTAAGAATATAGAAATAATGATAAGTCCATCATCGTGTTTTTTTGCCTCTTC
ATAAGAACTATA
TTTTTTCTTATTCCAATGAACAAGATTAATCTCTCCAGAGTATTTGTACACATCTATC
AAGTGATTGGAT
CCATAATCGTCTTCCTTTCCCAATATATATGTAGTGATGATAACACATATTCATTGG
GGAGAAACCCTC
CACTTATATATCCTCCTTTAAAATTAATCCTTACTAGTTTTCCAGTGTTCTGGATAGT
GGTTGGTTTCGA
CTCATTATAATGTATGTCTAACGGCTTCAATCGCGCGTTAGAAATTGCTTTTTTTAGTT
TCTATATTAATA
GGAGATAGTTGTTGCGGCATAGTAAAAATGAAATGATAACTGTTTAAAAATAGCTC
TTAGTATGGGAATT
ACAATGGATGAGGAAGTGATATTTGAAACTCCTAGAGAATTAATATCTATTAAACG
ATAAAAAGATATTC
CAAGATCAAAAGACACGCATGTGTTTGCTGCGTGTATAACAAGTGACGGATATCCG
TTAATAGGAGCTAG
AAGAACTTCATTCGCGTTCCAGGCGATATTATCTCAACAAAATTCAGATTCTATCTTT
AGAGTATCCACT
AAACTATTACGGTTTATGTACTACAATGAACTAAGAGAAATCTTTAGACGGTTGAGA
AAAGGTTCTATCA

ACAATATCGATCCTCACTTCGAAGAGTTAATATTATTGGGTGGTAAACTAGATAAAA
AGGAATCTATTAA
AGATTGTTTAAGAAGAGAATTA AAAAGAGGAAAGTGATGAACGTATAACAGTAAAA
GAATTTGGAAATGTA
ATTCTAAAACCTTACAACACGGGATAAATTATTTAATAAAGTATATATAAGTTATTGC
ATGGCGTGTTTTA
TTAATCAATCGTTGGAGGATTTATCGCATACTAGTATTTACAATGTAGAAATTAGAA
AGATTAAATCATT
AAATGATTGTATTAACGACGATAAATACGAATATCTGTCTTATATTTATAATATGCT
AGTTAATAGTAAA
TGAACTTTTACAGATCTAGTATAATTAGTCAGATTATTAAGTATAATAGACGACTAG
CTAAGTCTATTAT
TTGCGAGGATGACTCTCAAATTATTACACTCACGGCATTTCGTTAACCAATGCCTATG
GTGTCATAAACGA
GTATCCGTGTCCGCTATTTTATTA ACTACTGATAACAAAATATTAGTATGTAACAGA
CGAGATAGTTTTTC
TCTATTCTGAAATAATTAGAACTAGAAACATGTTTAGAAAGAAACGATTATTTCTGA
ATTATTCCAATTA
TTTGTCCAAACAGGAAAGAAGTATACTATCGTCATTTTTTTCTCTATATCCAGCTACT
GCTGATAATGAT
AGAATAGATGCTATTTATCCGGGTGGCATACCCAAAGGGGTGAGAATGTTCCAGA
GTGTTTATCCAGGG
AAATTAAAGAAGAAGTTAATATAGACAATTCTTTTGTATTCATAGACACTCGGTTTT
TTATTCATGGCAT
CATAGAAGATACCATTATTAATAAATTTTTTGAGGTAATCTTCTTTGTCGGAAGAAT
ATCTCTAACGAGT
GATCAAATCATTGATACATTTAAAAGTAATCATGAAATCAAGGATCTAATATTTTTA
GATCCGAATTCAG
GTAATGGACTCCAATACGAAATTGCAAAATATGCTCTAGATACTGCAAAACTCAA
TGTTATGGCCATAG
AGGATGTTATTACGAATCATTA AAAAAAATTA ACTGAGGATGATTGATTAGAAAATA
TAAATTAATTTACC
ATCGTGTATTTTTATAACGGGATTGTCCGGCATATCATGTAGATAGTTACCGTCTAC
ATCGTATACTCGA

CCATCTACGCCTTTAAATCCTCTATTTATTGACATTAATCTATTAGAATTGGAATACC
AAATATTAGTAC
CCTCAATTAGTTTATTGGTAATATTTTTTTTAGACGATAGATCGATGGCTCTTGAAAC
CAAGGTTTTCCA
ACCGGACTCATTGTGATCGGTGAGAAGTCTTTTTCATTAGCATGAATCCATTCTAA
TGATGTATGTTA
AACACTCTAAACAATTGGACAAATTCTTTTGATTTGCTTTGAATGATTTCAAATAGG
TCTTCGTCTACAG
TAGGCATACCATTAGATAATCTAGCCATTATAAAGTGCACGTTTACATATCTACGTT
CTGGAGGAGTAAG
AACGTGACTATTGAGACGAATGGCTCTTCCTACTATCTGACGAAGAGACGCCTCGTT
CCAAGTCATATCT
AGAATGAAGATATCATTGATTGAGAAGAAGCTAATACCCTCGCCTCCACTAGAAGA
GAATACGCATGTTT
TAATGCATTCTCCGTTAGTGTTTGATTCTTGGTTAAACTCAGCCACCGCCTTGATTCT
AGTATCTTTTGT
TCTAGATGAGAACTCTATATTAGAGATACCAAAGACTTTGAAATATAGTAATAAGAT
TTCTATTCCTGAC
TGATTAACAAATGGTTCAAAGACTAGACATTTACCATGGGATGCTAATATTCCCAAA
CATACATCTATAA
ATTTGACGCTTTTCTCTTTTAATTCAGTAAATAGAGAGATATCAGCCGCACTAGCAT
CCCCTTTCAATAG
TTCTCCCTTTTTAAAGGTATCTAATGCGGATTTAGAAACTCTCTATTTCTTAATGAA
TTTTTAAAATCA
TTATATAGTGTTGCTATCTCTTGCGCGTATTGCCCCGGATCACGATTTTGTCTTTCAG
GAAAGCTATCGA
ACGTAAACGTAGTAGCCATACGTCTCAGAATTCTAAATGATGATATACCTGTTTTTA
TTTCAGCGAGTTT
AGCCTTTTGATAAATTTCTTCTTGCTTTTTTCGACATATTAACGTATCGCATTAACT
GTTTTCTTAGCG
AATGATGCAGACCCTTCTACGTCATCAAAAATAGAAAACCTCGTTATTAACATGTAC
GAACATAGGCCTC
CTAGTTTGGAGACTAATTCTTTCTCATCAACTAGACGTTTATTCTCAAATAGCGATTG
GTGTTGTAAGGA

TCCTGGTCGTAGTAAGTTAACCAACATGGTGAATTCTTGCACACTATTGACGATAGG
TG TAGCCGATAAA
CAAATCATCTTATGGTTTTTTAACGCAATGGTTTTAGATAAAAAATTATATACTGAA
CGAGTAGGACGGA
TCTTACCATCTTCTTTGATTAATGATTTAGAAATGAAGTTATGACATTCATCAATAAT
GACGCATATTCT
ACTCTTGGAATTAATAGTTTTGATATTAGTAAAAAATTTATTTCTAAAATTTTGATCA
TCGTAATTAATA
AAAATACAATCCTTCGTTATCTCTGGAGCGTATCTGAGTATAGTGTTTCATCCAAGGA
TCTTCTATCAAAG
CCTTTTTACCAATAAGATAATAGCCCAATTCGTATAAATATCCTTAAGATGTTTGA
GAATATATACAGT
AGTCATTGTTTTACCGACACCCGTTTCATGGAACAATAAAAGAGAATGCATACTGTC
TAATCCTAAGAAA
ACTCTTGCTACAAAATGTTGATAATCCTTGAGGCGTACTACGTCCGACCCCATCATT
TCAACAGGCATAT
TAGTAGTTCTGCGCAATGCATAATCGATATAGGCCGCGTGTGATTTACTCATTTATG
AGTGATAAGTAAT
AACTATGTTTTAAAAATCACAGCAGTAGTTTAACTAGTCTTCTCTGATGTTTGTTTC
GATACTTTTCGA
ATCAGAAGTCATACTAGAATAAAGCAGCGAGTGAACGTAATAGAGAGCTTCGTATA
CTCTATTCGAAAAC
TCTAAGAAGTTATTAATGAATTCCGTATCCACTGGATCGTTTAAAATACTAAATTGA
ACACTGTTACAT
CCTTCCAAGAAGAAGACTTAGTGACGGACTTAACATGAGACATAAATAAATCCAAA
TTTTTTTTACAAAC
ATCACTAGCCACCATAATGGCGCTATCTTTCAACCAGCTATCGCTTACGCATTTTAG
CAGTCTAACATTT
TTAAAGAGACTACAATATATTCTCATAGTATCGATTACACCTCTACCGAATAAAGTT
GGAAGTTTAATAA
TACAATATTTTTCGTTTACAAAATCAAATAATGGTCGAAACACGTCGAAGGTTAACA
TCTTATAATCGCT
AATGTATAGATTGTTTTTCAGTGAGATGATTATTAGATTTAATAGCATCTCGTTCACGT
TTGAACAGTTTA

TTGCGTGCGCTGAGGTCGGCAACTACGGCGTCCGCTTTAGTACTCCTCCCATAATAC
TTTACGCTATTAA
TCTTTAAAATTTTCATAGACTTTATCTAGATCGCTTTCTGGTAACATGATATCATGTGT
AAAAAGTTTTAA
CATGTCGGTCGGCATTCTATTTAGATCATTAACTCTAGAAATCTGAAGAAAGTAATT
AGCTCCGTATTCC
AGACTAGGTAATGGGCTTTTACCTAGAGACAGATTAAGTTCTGGCAATGTTTCATAA
AATGGAAGAAGGA
CATGCGTTCCCTCCCGGATATTTTTTACAATTTTCATCCATTTACAACCTCTATAGTTTG
TTTTCATTATTA
TTAGTTATTATCTCCCATAATCTTGGTAATACTTACCCCTTGATCGTAAGATACCTTA
TACAGGTCATTA
CATACAACCTACCAATTGTTTTTGTACATAATAGATTGGATGGTTGACATCCATGGTG
GAATAAACTACTC
GAACAGATAGTTTATCTTTCCCCCTAGATACATTGGCCGTAATAGTTGTCGGCCTAA
AGAATATCTTTGG
TGTAAGTTAAAAGTTAGGGTTCTTGTTCCATTATTGCTTTTTTGTGAGTAGTTCATTA
TAAATTCTCGAG
ATGGGTCCGTTCTCTGAATATAGAACATCATTTCCAAATCTAACTTCTAGTCTAGAA
ATAATATCGGTCT
TATTCTTAAAATCTATTCCCTTGATGAAGGGATCGTTAATGAACAAATCCTTGGCCTT
TGATTCGGCTGA
TCTATTATCTCCGTTATAGACGTTACGTTGACTAGTCCAAAGACTTACAGGAATAGA
TGTATCGATGATG
TTGATACTATGTGATATGTGAGCAAAGATTGTTCTCTTAGTGGCATCACTATATGTTC
CAGTAATGGCGG
AAAACTTTTTAGAAATGTTATATATAAAAGAATTTTTTCGTGTTCCAAACATTAGCA
GATTAGTATGAAG
ATAAACACTCATATTATCAGGAACATTATCAATTTTTACATACACATCAGCATCTTG
AATAGAAACGATA
CCATCTTCTGGAACCTCTACGATCTCGGCAGACTCCGGATAACCAGTCGGTGGGCCA
TCACTAACAATAA
CTAGATCATCCAACAATCTACTCACATATGCATCTATATAATCTTTTTTCATCTTGTGA
GTACCCTGGATA

CGAAATAAATTTATTATCCGTATTTCCATAATAAGGTTTAGTATAAACAGAGAGCGA
TGTTGCCGCATGA
ACTTCAGTTACAGTCGCCGTTGGTTGGTTTATTTGACCTATTACTCTCCTAGGTTTCT
CTATAAACGATG
GTTTAATTTGTACATTCTTAACCATATATCCAATAAAGCTCAATTCAGGAACATAAA
CAAATTCTTTGTT
GAACGTTTCAAAGTCGAACGAAGAGTCACGAATAACGATATCGGATACTGGATTGA
AGGTTACCGTTACG
GTAATTTTTGAATCGGATAGTTTAAGACTGCTGAATGTATCTTCCACATCAAACGGA
GTTTTAATATAAA
CGTATACTGTAGATGGTTCTTTAATAGTGTCATTAGGAGTTAGGCCAATAGAAATAT
CATTAAAGTTCACT
AGAATATCCAGAGTGTTTCAAAGCAATTGTATTATTGATACAATTATTATATAATTC
TTCGCCCTCAATT
TCCCAAATAACACCGTTACACGAAGAGATAGATACGTGATTAATACATTTATATCCA
ACATATGGTACGT
AACCGAATCTTCCCATACCTTTAACTTCTGGAAGTTCCAAACTCAGAACCAAATGAT
TAAGCGCAGTAAT
ATACTGATCCCTAATTTCGAAGCTAGCGATAGCCTGATTGTCTGGACCATCGTTTGT
CATAACTCCGGAT
AGAGAAATATATTGCGGCATATATAAAGTTGGAATTTGACTATCGACTGCGAAGAC
ATTAGACCGTTTAA
TAGAGTCATCCCCACCGATCAAAGAATTAATGATAGTATTATTCATTTTCTATTTAA
AATGGAAAAAGCT
TACAATAAACTCCGTAGAGAAATATCTATAATTTGTGAGTTTTCTTAAAGTAACAG
CTTCCGTAAACGC
CGTCTTTATCTCTTAGTAAGTTTATTGTATTTATAACCTTTTCCTTATCTTCATAGAAT
ACTAAAGGCAA
CAAAGAAATTTTTGGTTCTTCTCTAAGAGCTACGTGAGACTTAACCATAGAAGCCAA
CGAATCCCTACAT
ATTTTAGAACAGAAATACCCTACTTCACCACCCTTGTATGTCTCAATACTAATAGGT
CTAAAAACCAAAT
CTTGATTACAAAACCAACACTTATCAATTACACTATTTGTCTTAATAGACACATCTG
CCATAGATTTATA

ATACTTTGGTAGTATACAAGCGAGTGCTTCTTCTTTAGCGGGCTTAAAGACTGCTTT
AGGTGCTGAAATA
ACCACATCTGGAAGGCTTACTCGCTTAGCCATTTAATTACGGAACATTTTTTTTATAC
TTCTAATGAGCA
AGTAGAAAACCTCTCATCTACAAAAACGTACTCGTGTCCATAATCCTCTACCATAGT
AACACGTTTTTTA
GATCTCATATGTGCTAAAAAGTTTTCCCATACTAATTGGTTACTATTATTTTTTCGTAT
AATTTTTAACAG
TTTGAGGTTTTAGATTTTTAGTTACAGAAGTGATATCGAATATTTTATCCAAAAAGA
ATGAGTAATTAAT
TGTCTTAGAAGGAGTGTTTTCTTGGCAAAAGAATACCAAGTGCTTAAATATTTCTAC
TACTTCATTAATC
TTTTCTGTACTCAGATTCAGTTTCTCATCTTTTACTTGATTGATTATTTCAAAGACTAA
CTTATAATCCT
TTTTATTTATTCTCTCGTTAGCCTTAAGAAAACCTAGATACAAAATTTGCATCTACATC
ATCCGTGGATAT
TTGATTTTTTTCCATGATATCCAAGAGTTCCGAGATAATTTCTCCAGAACATTGATGA
GACAATAATCTC
CGCAATACATTTCTCAAATGAATAAGTTTATTAGACACGTGGAAGTTTGACTTTTTTT
GTACCTTTGTAC
ATTTTTGAAATACCGACTCGCAAAAAATACAATATTCATATCCTTGTTTCAGATACTA
TACCGTTGTGTCT
ACAACCGCTACATAATCGTAGATTCATGTTAACACTCTACGTATCTCGTCGTCCAAT
ATTTTATATAAAA
ACATTTTATTTCTAGACGTTGCCAGAAAATCCTGTAATATTTTTAGTTTTTTGGGCTG
TGAATAAAGTAT
CGCCCTAATATGGTTACCGTCCTCCGCCAATATAGTAGTTAAATTATCCGCACATGC
AGAAGAACACCGC
TTAGGCGGATTCAGTACAATGTTATATTTTTTCGTACCAACTCATTTAAATATCATAAT
CTAAAATAGTTC
TGTAATATGTCTAGCGCTAATATATTGATCATAATCCTGTGCATAAATTAAGATACA
ACAATGTCTCGAA
ATCATCGACATGGCTTCTTCCATAGTTAGAAGATCGTCGTCAAAGTTAGCAACGTGA
TTCATCAACATTT

GCTGTTTTGAGGCAGCAAATACTGAACCATCGCCATTCAACCATTCAAAAAACCAT
CGTCTGAATCCAT
TGATAATTTCTTGTACTGGTTTTTGAGAGCTCGCATCAATCTAGCATTTCTAGCTCCC
GGATTGAAAACA
GAAAGAGGATCGTACATCCAGGGTCCATTTTCTGTAAATAGAATCGTATAATGTCCC
TTCAAGAAGATAT
CAGACGATCCACAATCAAAGAATTGGTCTCCGAGTTTGTAACAAACTGCGGACTTTA
ACCTATACATGAT
ACCGTTTAGCATAATTTCTGGTGATACGTCAATCGGAGTATCATCTATTAGAGATCT
AAAGCCGGTGTA
CATTCTCCACCAAACATATTCTTATTCTGACGTCGTTCTACATAAAACATCATTGCTC
CATTAAACGATAA
CAGGGGAATGAACAGCACTACCCATCACATTAGTTCCCAATGGATCAATGTGTGTA
ACTCCAGAACATCT
TCCATATCCTATGTTAGGAGGAGCGAACACCACTCTTCCACTATTGCCATCGAATGC
CATAGAATAAATA
TCCTTGGAATTGATAGAAATCGGACTGTCTGGATGTTGTGATCATCTTCATAGGATTA
ACAACGATGTATG
GTGCCGCCTGAAGTTTCATATCGTAACTGATGCCGTTTATAGGTCTAGCCACAGAAA
CCAACGTAGGTCT
AAATCCAACCTATAGACAAAATAGAAGCCAATATCTGTTCCCTCATCTGTCATAACTTG
AGAGCATCCAGTA
TGAATAATCTTCATTAGATGGGGATCTACCGCATCATCATCGTTACAATAAAAAATT
CCCATTCTAATGT
TCATAATTGCTTTTCTAATCATGGTATGCATGTTTGCTCTCTGAATCTCTGTGGAAAT
TAGATCTGATAC
ACCTGTAATCACTATCGGATTATCCTCCGTAAGACGATTAACCAACAACATATAATT
ATAAGACTTTACT
TTTCTAAATTCATAAAGTTGCTGGATTAGGCTATAGGTGTCTCCATGTACATACGCG
TTCTCGAGCGCAG
GAAGTTTAATACCGAATAGTGCCATCAGAATAGGATGAATATAGTAATTAGTTTCTG
GTTTTCTATAAAT
AAAAGACAAATCTTGTGAACTAGACATATCGGTAAAATGCATGGATTGGAATCGTG
TAGTCGACAGAAGA

ATATGATGATTAGATGGAGAGTATATTTTATCTAACTCTTTGAGTTGGTCACCGATTC
TAGGACTAGCTC
GAGAATGAATAAGTACTAAAGGATGAGTACATTTACAGAAACACTAGCATTGTTC
AATGTGCTCTTTAC
ATGGGTAAGGAGTTGAAATAGCTCGTTTCTATTTGTTCTGACAATATTTAGTTTATTC
ATAATGTTAAGC
ATATCCTGAATAGTAAAGTTAGATGTGTCATACTTGTTAGTAGTTAGATATTTAGCA
ATTGCATTCCCAT
CATTTCTCAATCTCGTACTCCAATCATGTGTAGATGCTACTTCATCTATAGAAACCAT
ACAATCCTTTTT
GATAGGCTGTTGAGATTGATTATTTCTGCACGTTTAGGTTTGGTACGTTGATTTCTA
GCCCCTGCGGAT
ATAAAGTCATCGTCTACAATTTGGGACAATGAATTGCATACACTACAAGACAAAGA
TTTATCAGAAGTGT
GAATATGATCTTCATCTACCAAAGAAAGAGTTTGATTAGTATAACTAGATTTTAGTC
CTGCGTTAGATGT
TAAAAAACATCGCTATTGACCACGGCTTCCATTATTTATATTCGTAGTTTTTACTCG
AAAGCGTGATTT
TAATATCCAATCTTATTACTTTTGGGAATCGTTCAAAACCTTTGACTAGTTGTAGAATT
TGATCTATTGCC
CTACGCGTATACTCCCTTGCATCATATACGTTTCGTCACCAGATCGTTTGTTTCGGCCT
GAAGTTGGTGCA
TATCTTTTTCAACACTCGACATGAGATCCTTAAGGGCCATATCGTCTAGATTTTGTTG
AGATGCTGCTCC
TGGATTTGGATTTTGTTGTGCTGTTGTACATACTGTACCACCAGTAGGTGTAGGAGT
ACATACAGTGGCC
ACAATAGGAGGTTGAGGAGGTGTAACCGTTGGAGTAGTACAAGAAATATTTCCATC
CGATTGTTGTGTAC
ATGTAGTTGTTGGTAACGTCTGAGAAGGTTGGGTAGATGGCGGCGTCGTCGTTTTTT
GATCTTTATTA
TTTAGAGATAATATCCTGAACAGCATTGCTCGGCGTCAACGCTGGAAGGAGTGAAC
TCGCCGGCGCATCA
GTATCTTCAGACAGCCAATCAAAAAGATTAGACATATCAGATGATGTATTAGTTTGT
TGTCGTGGTTTTG

GTGTAGGAGCAGTACTACTAGGTAGAAGAATAGGAGCCGGTGTAGCTGTTGGAACC
GGCTGTGGAGTTAT
ATGAATAGTTGGTTGTAGCGGTTGGATAGGCTGTCTGCTGGCGGCCATCATATTATC
TCTAGCTAGTTGT
TCTCGCAACTGTCTTTGATAATACGACTCTTGAGACTTTAGTCCTATTTCAATCGCTT
CATCCTTTTTTCG
TATCCGGATCCTTTTCTTCAGAATAATAGATTGACGACTTTGGTGTAGAGGATTCTG
CCAGCCCCTGTGA
GAACTTGTTAAAGAAGTCCATTTAAGGCTTTAAAATTGAATTGCGATTATAAGATTAA
AATGGCAGACACA
GACGATATTATCGACTATGAATCCGATGATCTCACTGAATACGAGGATGATGAAGA
AGAGGAAGAAGATG
GAGAGTCACTAGAACTAGTGATATAGATCCCAAATCTTCTTATAAGATTGTAGAAT
CAGCATCCACTCA
TATAGAAGATGCGCATTCCAATCTTAAACATATAGGGAATCATATATCTGCTCTTAA
ACGACGCTATACT
AGACGTATAAGTCTATTTGAAATAGCGGGTATAATAGCAGAAAGCTATAACTTGCTT
CAACGAGGAAGAT
TACCTCTAGTTTCAGAATTTTCTGACGAAACGATGAAGCAAAATATGCTACATGTAA
TTATACAAGAGAT
AGAGGAGGGTTCTTGTCCTATAGTCATCGAAAAGAACGGAGAATTGTTGTGCGGTAA
ACGATTTTGACAAA
GATGGTCTAAAATTCCATCTAGACTATATTATCAAAATTTGGAACTTCAAAAACGA
TATTAGAATTTAT
ACGAATATCGTTCTCTAAATGTCACAATCAAGTCTCGCATGTTTCAGCAATTTATTGTC
GTACTTTATATC
GTGTTCATTAACGATATCTTGCAAAATAGTAATGATTCTATCTTCCTTCGATAGATAT
TCTTCAGAGATT
ATTGTCTTATATTCTTTCTTGTTATCAGATATGAATTTGATAAGACTTTGAACATTAT
TGATACCCGTCT
GTTTAATTTTTTCTACAGATATTTTAGTTTTGGCAGATTCTATCGTATCTGTCAATAG
ACATCCAACATC
GACATTCGACGTCAATTGTCTATAAATCAACGTATAAATTTTAGAAATAACATTAGC
GAATTGTTGTGCA

TTGATGTCGTTATTCTGAAACAGTATGATTTTAGGTAGCATTTTCTTAACAAAGAGA
ACGTATTTATTGT
TACTCAGTTGAACAGATGATATATCCAGATTACTAACGCATCTGATTCCGTATACCA
AACTTTCAGAAGA
AATGGTATACAATTGTTTGTATTCAATGTCTCTTTTTTCAGAAATTAGTTTAGAG
TCGAATACTGCA
ATAATTTTCAAGAGATAGTTTTCATCAGATAAGATTTTATTTAGTGTAGATATGATA
AACTATTGTTTT
GTTGGAGAACTTGATACGCCGCGTTCTCTGTAGTCGACGCTCTCAAATGGGAAACAA
TCTCCATTATTTT
TTTGGAAATCGGATACAATATCTTCGGTATCTTGACGCAGTCTAGTATACATAGAGTT
AAGAGAGATTAGA
GTTTGTACATTAAGCAACATGTCTCTAAATGTGGCTACAAACTTTTCCTTTTCCACAT
CATCTAGTTTAT
TATATACCGATTTCACAAACGGCACCAGATTTAAGGAACCAGAATGAAAACTCTGA
TAACTACAATATTT
CATCATAGTTACGATTTTATCATCTTCTATAGTTGGTGTGATAGCGCATACCTTTTTC
TCCAAGACTGGA
ACCAACGTCATAAAAATGTTTAAATCAAATCCATATCAACATCTGATGCGCTAAGA
CCAGTCTCGCGTT
CAAGATTATCTTTACTAATGGTGACGAACTCATCGTATAAACTCTAAGTTTGTCCA
TTATTTATTTACA
GATTTAGTTGTTTAAATTTATTTGTGCTCTTCCAGAGTTGGGATAGTATTTTCTAACG
TCGGTATTATAT
TATTAGGATCTACGTTTCATATGTATCATAATATTAATCATCCACGTTTTGATAAATCT
ATCTTTAGCTTC
TGAAATAACGTATTTAAACAAAGGAGAAAAATATTTAGCTACGGCATCAGACGCAA
TAACATTTTTTGTA
AATGTAACATATTTAGACGACAGATCTTCGTTAAAAAGTTTTCCATCTATGTAGAAT
CCATCAGTTGTTA
ACACCATTCGCCGTCAGATTGAATAGGAGTTTGAATAGTTTGTGTTTGGAAATAGAT
CCTTCAATAACTT
ATAGTTGGGTGGGAAAAAATCGATTTTATCACTAGACTCTTTCTTTTTTACTATCATT
ACCTCATGAACT

ATTTCTTGAATGAGTATATGTATTTTCTTTCCTATATCGGACGCGTTCATTGGAAAAT
ATACCATGTCGT
TAACTATAAGAATATTTTTATCCTCGTTTACAAACTGAATAATATCAGATGTAGTTC
GTAAACGAACTAT
ATCATCACCAGCACAAACATCTAACTATATGATATCCACTAGTTTCCTTTAGTCGTTTA
TTATCTTGTTCC
ATATTAGCAGTCATTCCATCATTTAAGAAGGCGTCAAAGATAATAGGGAGAAATGA
CATTTTGGATTCTG
TTACAACCTTTACCAAAATTAAGGATATACGGACTTACTATCTTTTTCTCAACGTCAAT
TTGATGAACACA
CGATGAAAATGTACTTCGATGAGATTGATCATGTAGAAAACAACAAGGGATACAAT
ATTTCCGCATATCA
TGAAATATATTAAGAAATCCCACCTTATTATATTTCCCCAAAGGATCCATGCACGTA
AACATTATGCCGT
TATCATTAATAAAGACTTCTTTCTCATCGGATCTGTAAAAGTTGTTACTGATTTTTTT
CATTCCAGGATC
TAGATAATTAATAATGATGGGTTTTCTATTCTTATTCTTTGTATTTTGGCATATCCTA
GACCAGTAAACA
GTTTCCACTTTGGTAAAATCAGCAGACTTTTGAACGCTATTAAACATGGCATTAAATG
GCAATAACTAAAA
ATGTAAAATATTTTTCTATGTTAGGAATATGGTTTTTCACTTTAATAGATATATGGTT
TTTGGCCAAAAT
GATAGATATTTTTTTATCCGAGGATAGTAAAATATTATTAGTCGCCGTCTCTATAAA
AATGAAGCTAGTC
TCGATATCCAATTTTATTCTAGAATTGATAGGAGTCGCCAAATGTACCTTATACGTT
ATATCTCCCTTGA
TGC GTTCCATTTGTGTATCTATATCGGACACAAGATCTGTAAATAGTTTTACGTTATT
AATCATCACGGT
ATCGCCGTCGCTAGATAATGCTAATGTACCATCCAAGTCCCAAATGGAGAGATTTAA
CTGTTTCATCGTTT
AGAATAAAATGATTACCGGTCATATTAATAAAAGTGTTTCATCGTATCTAGATAACAAC
GACTTATAATTAA
TGTCCAAGTCTTGAACGCTGAATGATCTTTTTTAACCCAGTTAGTTTTAGATTGGT
ACGAAATATATT

GTAAACTTTGATTCTACAGTAATGTCCAAATCTAGTTGTGGAAATACTTCCATCAA
CATTGTTTCAAAC
TTGATAATATTATTATCTACATCTTCGTACGATCCAAATTCCGGAATAGATGTATCGC
ACGCTCTGACCA
CCCAGATAACCAAAAAGTCACACGCTCCAGGATATACATTGTATAAAAAGCTATCG
TTTTTTAGTAGTGT
TTTTTTCTGAGTATATACGAAGGGATTAAAAATAGTATTATCAACGTAAGTATATTC
CAAATTATTCTTA
TGAGAATAGATAATAATATCGTCCTTAATATCTAACAATTTCTAAATATCCCTTT
AATTGAGTCATTC
GAAGCGTCAATAGAATATGTCTCTTAAGTATTTCCGGCTGTTGTATATTTAAATGACT
TCGTAAAAAATA
ATATATGGGCGACTTCTCATCTATGTAATCATATGGAGTGAGATATAGGGCTCGTTC
TACCTCCTGCCCC
TTACCCACCTGTAATACCAATTGCGGACTTACTATATATCGCATATTTATATCGTGGG
GTAAAGTGAAAA
TCTACTACCGATGATGTAAGTCTTACAATGTTCTGAACAGTACCAGATCTTAATTTG
GAGGCCTCCGTAG
AACTAGGGGAGGTAAATATAGATCAAACAACACCTATGATAAAGGAGAATAGCGGT
TTTATATCCCGCAG
TAGACGTCTATTCGCCCATAGATCTAAGGATGATGAGAGAAAAGTACTAGCACTACGAT
TCTTTTTACAAAGA
CTTTATTTTTTAGATCATAGAGAGATTTCATTATTTGTTTCAGATGCGTTGACGCTGTAA
AAGACGTCACTA
TTACCAAAAAAATAACATTATCGTGGCGCCTTATATAGCACTTTTAACTATCGCAT
CAAAGGATGCAA
ACTTACAGAAACAATGATTGAAGCATTCTTTCCAGAACTATATAATGAACATAGTAA
GAAATTTAAATTC
AACTCTCAAGTATCCATCATCCAAGAAAACTCGGATACCAGTTTGGAACTATCAC
GTTTATGATTTTG
AACCGTATTACTCTACAGTAGCTCTGGCTATTCGAGATGAACATTCATCTGGCATT
TAATATCCGTCA
AGAGAGTTATCTGGTAAGTTCATTATCTGAAATAACATATAGATTTTATCTAATTAA
TCTAAAATCTGAT

CTTGTTCAATGGAGTGCTAGTACGGGCGCTGTAATTAATCAAATGGTAAATACTGTA
TTGATTACAGTGT
ATGAAAAGTTACAACCTGGTCATAGAAAATGATTCACAATTTACATGTTCAATTGGCTG
TGGAATCAGAACT
TCCAATAAAATTACTTAAAGATAGAAATGAATTATTTACAAAATTCATTAACGAGTT
AAAAAAGACCAGT
TCATTCAAGATAAGCAAACGCGATAAGGATACGCTATTAAAATATTTTACTTAGGAC
TGGAGTTAGAATT
TATAGACGACTCATTTTCGTTTATCATTATTACTACCATCATTATTAGTATTCTTCTTGT
CATCTTGTTCA
GAAATATACAGCAATGCTATACCTAATACTAAATACATTATCATGCTCGCAATGGCT
CTAACAACAACGA
ACCAAATGAATTTGGTCGTAGCTTTTGTTACAAAAATACATAAAGAAATGTCTAC
ATAAATCTATGGC
GCCATTGGCTACTTGAAATAGCGCCAGTCCTCCTACAGATTTTAATATAGCTGTATA
ACATGACATTTAT
TCATCATCAAAGAGACAGAGTCACCATCTGTCATATTTAGATTTTTTTTCATGTGTT
CAAAGTATCCTC
TACTCATTTTCATTATAATAGTTTATCATACTTAGAATTTTAGGACGGATCAATGAGTA
AGACTTGACTAG
ATCGTCAGTAGTAATTTGTGCATCGTCTATTCTGCATCCGCTTCGTCGAATAATGTAT
AGCATCGCTTTG
AGATTCTCCATAGCTATCAAGTCTTTATACAATGACATGGAAATATCTGTGAATACT
TTATACTTCTCCA
ACATCGATGCCTTAACATCATCGCCTACTTTAGCATTGAAAATACGTTCTATTGTGTA
GATGGATGTAGC
AAGATTTTTAAACAACAATGCCATTTTACACGATGATTGCCTCAAGTCTCCAATCGT
TTGTTTAGAACGA
TTAGCTACAGAGTTCAACGCTTGGCTGACTAGCATATTATTATCTTTAGAAATTGTAT
TCTTCAATGAGG
CGTTTATCATATCTGTGATTTTCGTTAGTCATATTACAGTCTGACTGGGTTGTAATGTT
ATCCAACATATC
ACCTATGGATACGGTACACGTACCAGCATTTGTAAATAATCCTATCTAAGATGTTGTA
TGGCATTGCGCAG

AAAATATCTTCTCCTGTAATATCTCCACTCTCGATAAATCTACTCAGATTATTCTTAA
ATGCCTTATTCT
CTGGAGAAAAGATATCAGTGTCCATCATTTTCAATTAATAGTATACGCAGAAAAGATA
CCACGAGTATCAAT
TCTATCCAAGATACTTATCGGTTCCGAGTCACAGATAATGGTTTCCTCTCCTTCGGGA
GATCCTGCATAG
AAATATCTAGGACAATAGTTTCTATACTGTCTGTA ACTCTGATAATCTCTAAAGTCA
CTAACTGATACCA
TGAAATTGAGAAGATCAAACGCTGAAGTAATTAATTTTTCTGCCTCGTTTTTACTAC
AACTAGTTTTCAT
CAATGTAGTGACGATGTATTGTTTAGTTACTCTTGGTCTAATACTGATGATAGAGAT
ATTATTACTTCCC
ATAATGGATCTTCTAGTAGTCACCTTAAAGCCCATTGATGCAAATAGCAGATAGATA
AAGTCTTGGTATG
ACTCCTTTCTAATATAGTACGGACTACCTTTGTCACCCA ACTTTATACCCACATAAGC
CATAACAACCTC
TTTAATAGCCGTTTCATGAGGTTTATCAGCCATGAGCCTGAGTAGTTGGAAGAATCT
CATGAATCCCGTC
TCAGAAAGTCCTATATGCATGATAGATTTATCTTTCCTGGGAACTCTCGTATAGTC
ATAGATGAAATAC
TCTTCAAAGTTTCTGAAATAAGATTAGTAACAGTCTTACCTCCGACTACTCTAGGTA
ACAAACAACTCT
AATAGGTGTTTTCTCTGCGGAGATAATATCAGAAAGGATAGAGCAATAAGTAGTAT
TATTGTGATTATAA
AGACCGAATACATAACAGGTAGAATTTATAAACATCATGTCCTGAAGGTTTTTAGAC
TTGTATTCCTCGT
AATCCATACCGTCCCAAAACATGGATTTGGTAACTTTGATAGCCGTAGATCTTTGTT
CCTTCGCCAACAG
GTTAAAGAAATTAATAAAGAATTTGTTGTTTCTATTTATGTCCACAAATTGCACGTTT
GGAAGCGCCACG
GTTACATTCACTGCAGCATTTTGAGGATCGCGAGTATGAAGTACGATGTTATTGTTT
ACTGGTATATCTG
GAAAGAAATCTACCAGTCTAGGAATAAGAGATTGATATCGCATAGAAATACAAAAG
TTCATAATCTCATC

ATCGAAGAGCATT TTTGTTACCATTGTAATAAATATCCACTCTGTCATATGTATAAAT
GAAGTACTGTTCA
AACATGATGAGATGTTTATATGTTGGCATAGTAGTGAGATCGACGTTTGGTAATGGC
AATGTATTAAGAT
TAACTCCATAATGTCTAGCAGCATCTGCGATGTTATAAGTGTTGTCAAAGCGGGGTC
GATCTTGTGCTGT
TATATATTGTCTAACACCTATAAGATTATCAAAATCTTGTCTGCTTAATACACCGTTA
ACAATTTTTTGCC
TTGAATTCTTTTATTGGTGCATTAATAACATCCTTATAGAGGATGTTAAACAAATAA
GTATTATCAAAGT
TAAGATCTGGGTATTTCTTTTCTGCTAGAACATCCATTGAGTCGGAGCCATCTGGTTT
AATATAACCACC
GATAAATCTAGCTCTGTATTCTGTATCCGTCAATCTAATATTAAGAAGGTGTTGAGT
GAAAGGTGGAAGA
TCGTAAAAGCTGTGAGTATTAATGATAGGATTAGTTTCCGAACATAATGTTAATTGGG
GTATTAATAATAT
CTATATTTCCAGCGTTAAGTGTAACATTAAACAGTTTTAATTCACGTGACGTGGTAT
CAATTAAATAATT
AATGCCCAATTTGGATATAGCAGCCTGAAGCTCATCTTGTTTAGTTACGGATCCTAA
TGAGTTATTAAGC
AATATATCGAACGGATGAACGAAGGTTGTTTTGAGTTTGTTCGCATACTTTGTAATCT
AGACATAGATGCG
GAAGAACGGTAGAACTATACGAAATAAATATTCAGAGTCCTCTAATTGATCAAGA
GTAAC TATTGACTT
AATAGGCATCATTTATTTAGTATTAAATGACGACCGTACCAGTGACGGATATACAAA
ACGATTTAATTAC
AGAGTTTTTCAGAAGATAATTATCCATCTAACAAAAATTATGAAATAACTCTTCGTCA
AATGTCTATTCTA
ACTCACGTTAACAACGTGGTAGATAGAGAACATAATGCCGCCGTAGTGTCATCTCCA
GAGGAAATATCCT
CACAAC TTAATGAAGATCTATTTCCAGATGATGATTCTCCGGCCACTATTATCGAAA
GAGTACAACCTCA
TACTACTATTATTGACGATACTCCACCTCCTACGTTTCGTAGAGAGTTATTGATATCG
GAACAACGTCAA

CAACGAGAAAAAAGATTTAATATTACAGTATCGAAAAATGCTGAAGCAATAATGGA
ATCTAGATCTATGA
TATCTTCTATGCCAACACAAACACCATCCTTGGGAGTAGTTTATGATAAAGATAAAA
GAATTCAGATGTT
GGAGGATGAAGTGGTTAATCTTAGAAATCAACGATCTAATACAAAATCATCTGATA
ATTTAGATAATTTT
ACCAGAATACTATTTGGTAAGACTCCGTATAAATCAACAGAAGTTAATAAGCGTAT
AGCCATCGTTAATT
ATGCAAATTTGAACGGGTCTCCCTTATCAGTCGAGGACTTGGATGTTTGTTCAGAGG
ATGAAATAGATAG
AATCTATAAAACGATTAAACAATATCACGAAAGTAGAAAACGAAAAATTATCGTCA
CTAACGTGATTATT
ATTGTCATAAACATTATCGAGCAAGCATTGCTAAAACTCGGATTTGAAGAAATCAA
AGGACTGAGTACCG
ATATCACTTCAGAAATTATCGATGTGGAGATCGGAGATGACTGCGATGCTGTAGCAT
CTAAACTAGGAAT
CGGTAACAGTCCGGTTCTTAATATTGTATTGTTTATACTCAAGATATTCGTAAACGA
ATTAAAATTATT
TAATTTAATACATTCCCATATCCAGACAACAATCGTCTGGATTAATCTGTTCCGTGTCG
TCTCATACCGGA
CGACATATTAATCTTTTTATTAGTAGGCATCTTTTTAGATGGTTTCTTTTTCCCAGCAT
TAACTGAGTCG
ATACCTAGAAGATCGTGATTGATCTCTCCGACCATTCCACGAACTTCTAATTGGCCG
TCTCTGACGGTAC
CATAAACTATTTTACCAGCATTAGTAACAGCTTGGACAATCTGACCATCCATCGCAT
TGTACGATGTAGT
AGTAACTGTTGTTCTACGTCTAGGAGCACCAGAAGTATTTTTGGAGCCCTTGGAGGT
TGATGTAGAAGAA
GACGAGGATTTTGATTTTGGTTTACATGTAATACATTTTGAACCTTTTGATTTTGTAT
CACATGCGCCGG
CAGTCACATCTGTTTGAGAATTAAGATTATTGTTGCCTCCTTTGACGGCTGCATCTCC
ACCGATTTGCGC
TAGTAGATTTTTAAGCTGTGGTGTAATCTTATTAAGTGTTCGATATAATCATCGTAA
CTGCTTCTAACG

GCTAAATTTTTTTTATCCGCCATTTAGAAGCTAAAAATATTTTTATTTATACAGAAGA
TTTAACTAGATT
ATACAATGAACTAATATGATCCTTTTCCAGATTATTTACAACTTGGTATTTTTTGGT
TCTGGAGGAGGC
GAATTTAAATTCGGACTTGGATTTCGGATTTTGTGAGTTCTTGATCTTATTATACATCG
AGTATAGGATGG
CGACGGTAACTGCTACGCAAATACCGATCAACAAAAGAATACCAATCATTTATTGA
CAATAACTTCACTA
TTGATCAAGTATGCAATATATCATCTTTTCACTAAATAAGTAGTAATAATGATTCAA
CAATGTCGAGATA
TATGGACGATAATAATTTAGTTCATGGAAATATCGCTATGATTGGTATGAATGACTC
CGCTAACTCTGTG
GGGTGCGCAGTGCTTTCCCCACATAGAATAAATTAGCATTCCGACTGTGATAATAAT
ACCAAGTATAAAC
GCCATAATACTCAATACTTTCCATGTACGAGTGGGACTGGTAGACTTACTAAAGTCA
ATAAAGGCGAAGA
TACACGAAAGAATCAAAGAATGATTCCAGCGATTAGCACGCCGGAAAAATAATTT
CCAATCATAAGCAT
CATGTCCATTTAACTAATAAAAATTTTAAATCGCCGAATGAACAAAGTGGAATATAA
ACCATATAAAAAC
AATAGTTTGTACTGCAAAAATAATATCTATTTTTGTTCGAAGATATGGTAAAATT
AAATAGTAGTACA
CAGCATGTTATAACTAACAGCAGCAACGGCTCGTAATTACTTATCATTTACTAGACG
AAAAGGTGGTGGG
ATATTTTCTTGCTCAAATAATACGAATATATCACCCATCCATTTTATGCGATGTTTAT
ATACTCTAATCT
TTAATAGATCTATAGACGACGGGTTTACCAACAATATAGATTTTATCGATTCATCTA
ATTTAAACCCTTC
CTTAAACGTGAATGATCTATTATCTGGCATAACGATGACTCTACCTGATGAATCGGA
CAATGTACTGGGC
CATGTAGAATAAATTATCAACGAATTATCGTCTACGAACATTTATATCATTTGTTTTA
ATTTTAGGACGC
GAATAAATAGATATAAAATAGAAAATAACAGATATTACAACCAATGTTATGGCCGC
GCCCAACCAGGTAG

GCAGTTTTATTTTATCTTTTACTACAGGTTCTCCTGGATGATGTACGTCACCAACGGC
GGACGTAGTTCT
AGTACAATTAGACGTAAGTTCTGCTTGGGAATTTTTTAACGCTAAAGAGTTAACGTT
AATCGTGCACCCA
ACGTATTTACATCTAGTTCTTTGAACATCTTGATTATAATATAACCATTTTCTATCTC
TAGATTCGTCTGG
TGCACTCATGTAACCAACATACCCTAGGTCCTAAATATTTATCTCCGGAATTAGATT
TTGGATAATTCTGC
GCACCAACAATTTCTATTTCCCTTTATGATCGTTACAAAAGACGTATAATGCCGTATC
CCCAAAAGTAAAA
TAATCAGGACGAATAATTCTAATAAACTCAGAACAATATCTCGCATCCATATGTTTG
GAGCAAATATCTGG
AATAAGTAGACATAGCCGGTTTCCGTTTTGCACGTAACCATTCTAAACAATTGGGGT
TTCCAGGATCGTT
TCTACAAAATCCAGTCATGAAATCGTCACAATGTTCTGTCTTGTAATTATTATTAAAT
ATTTTTGGACAG
TGTTTGGTATTTGTCTTAGAACAACATTTTGCTACGCTATCACTATCGCCCAGGAGAT
AATCCTTTTTTA
TAAAATGACATCGTTGCCCGGATGCTATATAATCAGTAGCGTGTTTTAAATCCTTAA
TATATTCAGGAGT
TACCTCGTTCTGATAATAGATTAATGATCCAGGACGAAATTTGAAAGAACTACATGG
TTCTCCATGAATT
AATACATATTGTTTAGCAAATTCAGGAACTATAAACTACTACAATGATCTATCGAC
ATACCATCTATCA
AACAAAATTTGGGTTTAATTTCTCCCGGAGATGTTTCATAATAGTACGTATAACTTTC
TTCTGCAAACCT
AACAGCTCTATTATATTCAGGATAATTAACCTAATTCCATATATTTGTCTCGTATA
TCTGCTATTCCT
GGTGCTATTTTGATTCTATTAAGAGTAACAGCTGCCCCCATTCTTAATAATCGTCAGT
ATTTAAACTGTT
AAATGTTGGTATATCAACATCTACCTTATTTCCCGCAGTATAAGGTTTGTTGCAGGT
ATACTGTTTCAGGA
ATGGTTACATTTATACTTCTTCTATAGTCCTGTCTTTCGATGTTTCATCACATATGCAA
AGAACAGAATAA

ACAAAATAATGTAAGAAATAATATTAATATCTGTGAATTCGTAAATACATTGATTG
CCATAATAATTAC
AGCAGCTACAATACACACAATAGACATTCCCACAGTGTTGCCATTACCTCCACGATA
CATTTGAGTTACT
AAGCAATAGGTAATAACTAAGCTAGTAAGAGGCAATAGAAAAGATGAGATAAATA
TCATCAATATAGAGA
TTAGAGGAGGGCTATATAGAGCCAAGACGAACAAAATCAAACCGAGTAACGTTCTA
ACATCATTATTTTT
GAAGATTCCCAAATAATCATTTCCTCCATAATCGTTTTGCATCATACCTCCATCT
TTAGGCATAAAC
GATTGCTGCTGTTCTCTGTAAATAAATCTTTATCAAGCACTCCAGCACCCGCAGAG
AAGTCGTCAAGCA
TATTGTAATATCTTAAATAACTCATTTATATATTAATAAATGTCACTATTAAAGATG
GAGTATAATCTTT
ATGCCGAATAAAAAAATGACTTGTGGTCAACCCCTAAGTCTTTTTAACGAAGACG
GGGATTTTCGTAGA
AGTTGAACCGGGATCATCCTTTAAGTTTCTGATACCTAAGGGATTTTACGCCTCTCCT
TCCGTAAAGACG
AGTCTAGTATTCGAGACATTAACAACGACCGATAATAAAATCACTAGTATCAATCCA
ACAAATGCGCCAA
AGTTATATCCTCTTCAACGCAAAGTCGTATCTGAAGTAGTTTCTAATATGAGGAAAA
TGATCGAATCAAA
ACGTCCTCTATACATTACTCTTCACTTGGCGTGTGGATTTGGTAAGACTATTACCACG
TGTTATCTTATG
GCTACACACGGTAGAAAAACCGTCATTTGCGTACCCAATAAAATGTTAATACATCA
ATGGAAGACACAGG
TAGAGGCAGTCGGATTGGAACATAAGATATCCATAGATGGAGTAAGTAGTCTATTA
AAGGAACTAAAGAC
TCAAAGTCCGGATGTATTAATAGTAGTCAGTAGACATCTGACAAACGATGCCTTTTG
TAAATATATCAAT
AAGCATTATGATTTGTTTCATCTTGGATGAATCACATACGTATAATCTGATGAACAAT
ACAGCAGTTACAA
GATTTTTAGCGTATTATCCTCCGATGATGTGTTATTTTTTAAGTCTACACCTAGACC
AGCTAACCGAAT

TTATTGTAACAGTATTATTAATATTGCCAAGTTATCCGATCTAAAAAAACTATCTA
TGCGGTAGATAGT
TTTTTTGAGCCATATTCCACAGATAATATTAGACATATGATAAAACGATTAGATGGA
CCATCTAATAAAT
ATCATATATATACTGAGAAGTTATTATCTGTAGACGAGCCTAGAAATCAACTTATTC
TTGATACCCTGGT
AGAAGAATTCAAGTCAGGAACTATTAATCGAATTTTAGTTATTACTAAACTACGTGA
ACATATGGTATTC
TTCTACAAACGATTATTAGATCTTTTCGGACCAGAGGTTGTATTTATAGGAGACGCC
CAAAATAGACGTA
CTCCAGATATGGTCAAATCAATCAAGGAACTAAATAGATTTATATTCGTATCCACCT
TATTTTATTCGG
TACTGGTTTAGATATTCCTAGTTTGGATTTCGTTGTTTCAATTTGCTCGGCAGTAATCAAC
AATATGCAAATA
GAGCAATTACTAGGGAGGGTATGTCGAGAAACAGAACTATTAGATAGGACGGTATA
TGTATTTCTAGCA
CATCCATCAAAGAAATAAAGTACATGATAGGAAATTTTCATGCAACGAATTATTAGT
CTGTCTGTAGATAA
ACTAGGATTTAAACAAAAAAGTTATCGGAAACATCAAGAATCCGATCCCACTTCTGT
ATGTACAACATCC
TCCAGAGAAGAACGTGTATTAAATAGAATATTTAACTCGCAAAATCGTTAAGAAGT
TTAAGCGACGATCC
GCATGCTGCGCAGGCCAGTGTATTACCCCTCATAGTATTAATATAATCCAATGATAC
TTTTGTGATGTCG
GAAATCTTAACCAATTTAGACTGACAGGCAGAACACGTCATGCAATCATCATCGTCA
TCGATAACTGTAG
TCTTGGGCTTCTTTTTGCGGCTCTTCATTCCGGAACGCACATTGGTGCTATCCATT
GGTAGTAAAAA
TAAGTCAGAATATGCCCTATAGCACGATCGTGCAAAACCTGGTATATCGTCTCTATC
TTTATCACAATAT
AGTGTATCGACATCTTTATTATTATTGACTTCGTTTATCTTGGAACATGGAATGGGAA
CATTTTTGTTAT
CAACGGCCACCTTTGCCTTAATTCCAGATGTTGTAAAATTATAACTAAACAGTCTAT
CATCGACACAAAT

GAAATTCTTGTTTAGACGTTTGTAGTTTACGTATGCGGCTCGTTCGCGTCTCATT
TCAGATATTGCA
GGTACTATAATATTAATAAATAAGAATGAAATAACATAGGATTAAAAATAAAGTTAT
CATGACTTCTAGCG
CTGATTTAACTAACTTAAAAGAATTACTTAGTCTGTACAAAAGTTTGAGATTTTCAG
ATTCTGCGGCTAT
AGAAAAGTATAATTCTTTGGTAGAATGGGGAACATCTACTTACTGGAAAATAGGCG
TGCAAAAGGTAGCT
AATGTCGAGACGTCAATATCTGATTATTATGATGAGGTAAAAATAAACCGTTTAAT
ATTGATCCGGGCT
ATTACATTTTCTTACCGGTATATTTTGGGAGCGTCTTTATTTATTCGAAGGGTAAAA
TATGGTAGAACT
TGGATCTGGAACTCTTTTCAAATACCAGATGATATGCGAAGTGCGTGTAACAAAGT
ATTAGACAGCGAT
AACGGAATAGACTTTCTGAGATTTGTTTTGTAAACAATAGATGGATAATGGAAGAT
GCTATATCAAAAT
ATCAGTCTCCAGTTAATATATTTAACTAGCTAGTGAGTACGGATTAAACATACCCA
AATATTTAGAAAT
TGAAATAGAGGAAGACACATTATTTGACGACGAGTTATACTCTATTATAGAACGCTC
TTTTGATGATAAA
TTTCCAAAAATATCCATATCGTATATTAAGTTGGGAGAACTTAGACGGCAAGTTGTA
GACTTTTTCAAAT
TCTCGTTCATGTATATTGAGTCCATCAAGGTAGATCGTATAGGAGATAATTTTTTAT
TCCTAGCGTTAT
AACAAAATCAGGAAAAAAGATATTAGTAAAAGATGTAGACCATTTAATACGATCCA
AGGTTAGAGAACAT
ACATTTGTAAAAGTAAAAAAGAAAAACACATTTTCCATTTTATACGACTATGATGGA
AACGGAACAGAAA
CTAGAGGAGAAGTAATAAAACGAATTATAGACACTATAGGACGAGACTATTATGTT
AACGGAAGTATTT
CTCTAAGGTTGGTAGTGCAGGCTTAAAGCAATTGACTAATAAATTAGATATTAATGA
GTGCGCAACTGTC
GATGAGTTAGTTGATGAGATTAATAAATCCGGAAGTGTAAAACGAAAAATAAAAA
CCAATCAGCATTTG

ATTTAAGCAGAGAATGTTTGGGATATCCAGAAGCGGATTTTATAACGTTAGTTAATA
ACATGCGGTTCAA
AATAGAAAATTGTAAGGTTGTAAATTTCAATATTGAAAATACTAATTGTTTAAATAA
CCCGAGTATTGAA
ACTATATATAGAACTTTAACCAGTTCGTCTCAATCTTTAATGTCGTCACCGATGTCA
AAAAAAGATTAT
TCGAGTGAAATAATATGCGCCTTTGATATAGGTGCAAAAAATCCTGCCAGAACTGTT
TTAGAAGTCAAGG
ATAACTCCGTTAGGGTATTGGATATATCAAAATTAGACTGGAGTTCTGATTGGGAAA
GGCGCATAGCTAA
AGATTTGTCACAATATGAATACACTACAGTTCTTCTAGAACGTCAGCCTAGAAGGTC
GCCGTATGTTAAA
TTTATCTATTTTATTAAAGGCTTTTTATATCATACATCGGCTGCCAAAGTTATTTGCG
TCTCGCCTGTCA
TGTCTGGTAATTCATATAGAGATCGAAAAAAGAGATCGGTCTGAAGCATTCTTGATT
GGATGGACACATT
CGGATTGCGAGACTCCGTTCCGGATAGACGCAAATTAGACGATGTAGCGGATAGTT
TCAATTTGGCTATG
AGATACGTATTAGATAAATGGAATACTAATTATACACCTTATAATAGGTGTAAATCT
AGGAATTACATAA
AAAAAATGTAATAACGTTAGTAACGCCATTATGGATAATCTATTTACCTTTCTACAT
GAAATAGAAGATA
GATATGCCAGAACTATTTTAACTTTCATCTAATAAGTTGCGATGAAATAGGAGATA
TATATGGTCTTAT
GAAAGAACGAATTTCTCAGAGGATATGTTTGATAATATAGTGTATAATAAAGATAT
ACATCATGCCATT
AAGAACTAGTGTATTGCGACATCCAACCTTACTAAACACATTATTAATCAGAATACG
TATCCGGTATTTA
ACGATTCTTCACAAGTGAAATGTTGTCATTATTTTCGATATAAACTCAGATAATAGCA
ATATTAGCTCTCG
TACAGTAGAGATATTTGAGAGGGGAAAAGTCATCTCTTGTATCATATATTA AAACTAC
CAATAAGAAGAGA
AAGGTCAATTACGGCGAAATAAAGAAAACCTGTTTCATGGAGGCACTAATGCAAATTA
CTTTTCCGGTAAAA

AGTCTGATGAGTATCTGAGTACTACAGTTAGATCCAACATTAATCAACCTTGGATCA
AAACCATTTCTAA
GAGAATGAGAGTAGATATCATTAACTACTCTATAGTAACGCGTGGAAAAAGCTCTA
TATTACAAACTATA
GAAATTATTTTTACTAATAGAACATGTGTGAAAATATTCAAGGATTCTACTATGCAC
ATTATTCTATCCA
AGGACAAGGATGAAAAGGGGTGTATACACATGATTGACAAATTATTCTATGTCTATT
ATAATTTATTTCT
GTTGTTCGAAGATATCATCCAAAACGAGTACTTTAAAGAAGTAGCTAATGTTGTAAA
CCACGTACTTACG
GCTACGGCATTAGATGAGAAATTATTCCTAATTAAGAAAATGGCTGAACACGATGTT
TATGGAGTTAGCA
ATTTCAAAATAGGGATGTTTAACTGACATTTATTAAGTCGTTGGATCATACCGTTTT
CCCCTCTCTGTT
AGATGAGGATAGCAAAATAAAGTTTTTTAAGGGGAAAAAGCTCAATATTGTAGCAT
TACGATCTCTGGAG
GATTGTATAAATTACGTGACTAAATCCGAGAATATGATAGAAATGATGAAGGAAAG
ATCGACTATTTTAA
ATAGCATAGATATAGAAACGGAATCGGTAGATCGTCTAAAAGAATTGCTTCTAAAA
TGAAAAAAAACACT
GATTCAGAAATGGATCAACGACTCGGATATAAGTTTTTGGTGCCTGATCCTAAAGCC
GGAGTTTTTTTATA
GACCGTTACATTTCCAATATGTATCGTATTCTAATTTTATATTGCATCGATTGCATGA
AATCTTGACCGT
CAAGCGGCCACTCTTATCGTTTAAAGAATAATACAGAACGAATTATGATAGAAATTA
GCAATGTTAAAGTG
ACTCCTCCAGATTACTCACCTATAATCGCGAGTATTAAAGGTAAGAGTTATGACGCA
TTAGCCACGTTCA
CTGTAAATATCTTTAAAGAGGTAATGACCAAAGAGGGTATATCCATCACTAAAATA
AGTAGTTATGAGGG
AAAAGATTCTCATTTGATAAAAATTCCGCTACTAATAGGATACGGGAATAAAAATC
CACTTGATACAGCC
AAGTATCTTGTTCCCTAATGTCATAGGTGGAGTCTTTATCAATAAACAATCTGTCGAA
AAAGTAGGAATTA

ATCTAGTAGAAAAGATTACAACATGGCCAAAATTTAGGGTTGTTAAGCCAAACTCA
TTCACTTTCTCGTT
TTCCTCCGTATCCCCTCCTAATGTATTACCGACAAGATATCGCCATTACAAGATATCT
CTGGATATATCA
CAATTGGAAGCGTTGAATATATCATCGACAAAGACATTTATAACGGTCAATATTGTT
TTGCTGTCTCAAT
ATTTATCTAGAGTGAGTCTAGAATTCATTAGACGTAGCTTATCATACGATATGCCTC
CAGAAGTTGTCTA
TCTAGTAAACGCGATAATAGATAGTGCTAAACGAATTACTGAATCTATTACTGACTT
TAATATTGATACA
TACATTAATGACCTGGTGGAAGCTGAACACATTAAACAAAAATCTCAGTTAACGAT
CAACGAGTTCAAAT
ATGAAATGCTGCATAACTTTTTACCTCATATGAACTATACACCCGATCAACTAAAGG
GATTTTATATGAT
ATCTTTACTAAGAAAGTTTCTCTACTGTATCTACCACACTTCTAGATATCCAGATAGA
GATTCGATGGTT
TGTCATCGTATACTAACATACGGCAAATATTTTGAGACGTTGGCACATGATGAATTA
GAGAATTACATAG
GCAACATCCGAAACGATATCATGAACAATCACAAGAACAGAGGCACTTACGCGGTA
AACATTCATGTACT
AACAACTCCTGGACTTAATCATGCATTTTCTAGCTTATTGAGTGGAAAGTTCAAAAA
GTCAGACGGTAGT
TATCGAACACATCCTCACTATTCATGGATGCAGAATATTTCTATTCCTAGGAGTGTT
GGATTTTATCCGG
ATCAAGTAAAGATTTCAAAGATGTTTTCTGTCAGAAAATACCATCCAAGTCAATATC
TTTACTTTTGTTT
ATCAGACGTTCCGGAAGAGGTCCTCAGGTAGGTTTAGTATCTCAATTGTCTGTCTT
GAGTTCCATTACA
AATATACTAACGTCTGAGTATTTGGATTTGGAAAAGAAAATTTGTGAGTATATCAGA
TCATATTATAAAG
ATGATATAAGTTACTTTGAAACAGGATTTCCAATCACTATAGAAAATGCTCTAGTCG
CATCTCTTAATCC
AAATATGATATGTGATTTTGTAAGTACTTTAGACGTAGAAAACGGATGGGATTCTT
CGGTAAGTTGGAG

GTAGGTATTACTTTAGTTAGGGATCACATGAATGAAATTCGCATTAATATTGGAGCG
GGAAGATTAGTCA
GACCATTCTTGGTTGTGGATAACGGAGAGCTCATGATGGATGTGTGTCCGGAGTTAG
AAAGCAGATTAGA
CGATATGACATTCTCTGACATTCAGAAAGAGTTTCCACATGTCATCGAAATGGTAGA
TATAGAACAATTT
ACTTTTAGTAACGTATGTGAATCGGTTCAAAAATTTAGAATGATGTCAAAGGATGAA
AGAAAGCAATACG
ATTTATGTGACTTTCCTGCCGAATTTAGAGATGGATATGTGGCATCTTCATTAGTGG
GAATCAATCACAA
TTCTGGACCCAGAGCTATTCTTGGATGTGCTCAAGCTAAACAAGCTATCTCTTGTCT
GAGTTCGGATATA
CGAAATAAAATAGACAATGGAATTCATTTGATGTATCCAGAGAGGCCAATCGTGAT
TAGTAAGGCTTTAG
AAACTTCAAAGATTGCGGCTAATTGCTTCGGCCAACATGTTACTATAGCATTAAATGT
CGTACAAAGGTAT
CAATCAAGAGGATGGAATTATCATCAAAAAACAATTTATTCAGAGAGGCGGTCTCG
ATATAGTTACCGCA
AAGAAACATCAAGTAGAAATTCCGTTGGAAACTTTAATAACAAAGAAAGAGATAG
GTCTAATGCATATT
CGAAATTAGAAAGTAATGGATTAGTTAGACTGAATGCTTTCTTGGAATCCGGAGAC
GCTATGGCACGAAA
TATCTCATCAAGAACTCTTGAAGATGATTTTGCTAGAGATAATCAGATTAGCTTCGA
TGTTTCCGAGAAA
TATACCGATATGTACAAATCTCGCGTTGAACGAGTACAAGTAGAACTTACTGACAA
AGTTAAGGTACGAG
TATTAACCATGAAAGAAAGAAGACCCATTCTAGGAGACAAATTTACCACTAGAACG
AGTCAAAAGGGAAC
AGTCGCGTATGTCGCGGATGAAACGGAACCTCCATACGATGAAAATGGTATCACAC
CAGATGTCATTATT
AATTCTACATCCATCTTCTCTAGAAAACTATATCTATGTTGATAGAGGTTATTTTAA
CAGCCGCATATT
CTGCTAAGCCGTACAACAATAAGGGAGAAAACCGACCTGTCTGTTTTCTAGTAGTA
ACGAAACATCCAT

CGATACATATATGCAATTCGCTAAACAATGTTATGAGCATTCAAATCCGAAATTGTC
TGATGAAGAATTA
TCGGATAAAATCTTTTGTGAAAAGATTCTCTATGATCCTGAAACGGATAAGCCTTAT
GCATCCAAAGTAT
TTTTTGGACCAATTTATTACTTGCGTCTGAGGCATTCTAACTCAGGACAAGGCAACCG
TTAGATGTAGAGG
TAAAAAGACGAAGCTCATTAGACAAGCGAATGAGGGACGAAAACGTGGAGGAGGT
ATTAAGTTTGGAGAA
ATGGAGAGAGACTGTTTAATAGCGCATGGCGCAGCCAATACTATTACAGAAGTTTT
GAAAGATTTCGGAAG
AAGATTATCAAGATGTGTATGTTTGTGAAAATTGTGGAGACATAGCAGCACAAATC
AAGGGTATTAATAC
ATGTCTTAGATGTTCAAACTTAATCTCTCTCCTCTCTTAACAAAAATTGATACCACG
CACGTATCTAAA
GTATTTCTTACTCAAATGAACGCCAGAGGCGTAAAAGTCAAATTAGATTTTCGAACGA
AGGCCTCCTTCGT
TTTATAAACCATTAGATAAAGTTGATCTCAAGCCGTCTTTTCTGGTGTAATATTCTAG
TTTGGTAGTAGA
TACATATCAATATCATCAAATTCGAGATCCGAATTATAAAATGGGCGTGGATTGTTA
ACTATAGAATCGG
ACGTCTGATATTCGAAAATCTGTGGAGTTTCAGGTTTTGGTGGAGGTGTAAGTCTA
CTTGGGATACTGA
AGTCTGATATTCAGAAAGCTGGGGGATGTTCTGGTTCGACATCCACCGATGGTGTCA
CATCACTAATCGG
TTCGGTAACGTCTGTGGATGGAGGTGCTACTTCTACAGAACCTGTAGCCTCAGTTGT
CAACGGAGATACA
TTTTTAATGCGAGGAAATGTATAATTTGGTAATGGTTTCTCATGTGGATCTGAAGAA
GAGGTAAGATATC
TACTAGAAAGATACCGATCACGTTCTAGTTCTCTTTTGTAGAACTTAACTTTTTCTTT
CTCAGCATCTAG
TTGATATTCCAACCTCTTCACGTTACTACGTTTCAGATTTCAATTCACGTTTCGCATGGG
TTACCTCCGCAG
TTTTTACGAGCGATTTACGTTTCAGCCTTCATGCGTCTCTGTGATCCGTTTACGTAA
ACCATAAATACA

TGGGTGATCCTATAAACATGAATTTATTTCTAATTCTCAGAGCTATAGTTAATTGACC
GTGTAATATTTG
CTTACATGCATACTTGATACGCTCATTAATAAGATTTTTATCATTGCTCGTTATCTCA
GAATCGTATATA
TAAGGAGTACCATCGTGATTCTTACCAGATATTATACAAAATACTATATATAAAATA
TATTGACCAACGT
TAGTAATCATATAAATGTTTAAACGTTTTAAATTTTGTATTCAATGATCCATTATCATA
CGCTAGCATGGT
CTTATGATATTCATTCTTTAAAATATAATATTGTGTTAGCCATTGCATTGGAGCTCCT
AATGGAGATTTT
CTATTCTCGTCCATTTTAGGATATGCTTTCATAAAGTCCCTAATAACTTCGTGAATAA
TGTTTCTATGTT
TTCTACTGATGCATGTATTTGCTTCGATTTTTTTATCCCATGTTTCATCTATCATAGAT
TTAAACGCAGT
AATGCTCGCAACATTAACATCTTGAACCGTTGGTACAATTCCGTTCCATAAATTTAT
AATGTTGCGCCATT
TATATAACTCATTTTTTTGAATATACTTTTAATTAACAAAAGAGTTAAGTTACTCATAT
GGACGCCGTCCA
GTCTGAACATCAATCTTTTTAGCCAGAGATATCATAGCCGCTCTTAGAGTTTCAGCG
TGATTTTCCAACC
TAAATAGAACTTCATCGTTGCGTTTACAACACTTTTCTATTTGTTCAAACCTTTGTTGT
TACATTAGTAAT
CTTTTTTTCCAAATTAGTTAGCCGTTGTTTGAGAGTTTCCTCATTGTCGTCTTCATCGG
CTTTAACAATT
GCTTCGCGTTTAGCCTCTGGCTTTTTATCAGCCTTTGTAGAAAAAAATTCAGTTGCTG
GAATTGCAAGAT
CGTCATCTCCGGGGAAAAGAGTTCCGTCCATTTAAAGTACAGATTTTAGAAACTGAC
ACTCTGCGTTATT
TATATTTGGTACAACACATGGATTATAAATATTGATGTTAATAACATCAGAAAATGT
AAAGTCTATACAT
TGTTGCATCGTGTTAAATTTTCTAATGGATCTAGTATTATTGGGTCCAACCTTCTGCCT
GAAATCCAAATA
TGGAAGCGGATACAAAACCGTTTCCTGGATAAACCACACATCTCCACTTTTGCTTTA
CATCAGAAATTGT

GTCGTTGACATCTTGAACCTCTCCTATCTAATGCCGGTGTTCACCTATAGATTTTGAA
TATTCGAATGCT
GCATGAGTAGCATTAAATTCCTTAATATTGCCATAATTTTCATATATTGAGTAACCCT
GGATAAAAAGTA
AACACACCGCAGCCGTCGCTACCACAATAAAAAAAATTGATAGAGAGTTCATTTAT
AATCTATTAGAAGC
TGACAAAATTTTTTTTACACGCATCAGACAATGCTTTAATAAATAGTTCAACATCTAC
TTTTGTCATATCG
AACCGATGGTATGATTCTAACCTAGAATTACATCCGAAAAAGTTGACTATGTTCATA
GTCATTAAGTCAT
TAACAAACAACATTCCAGACTCTGGATTATAAGACGATACTGTTTCGTCACAATCAC
CTACCTTAATCAT
GTGATTATGAATATTGGCTATTAGAGCACCTTCTAAGAAATCTATAATATCTTTGAA
ACACGATTTAAAA
TCAAACCACGAATATACTTCTACGAAGAAAGTTAGTTTACCCATAGGAGAGATAAC
TATAAATGGAGATC
TAAATACAAAATCCGGATCTATGATAGTTTTAACATTATTATATTCTCTATTAAATAC
CTCCACATCTAA
AAATGTTAATTTTGAACTATGTCTTCGTTTATTACCGTACCTGAACTAAACGCTATA
AGCTCTATTGTT
TGAGAACTCTTTAAACGATATTCTTGAAATACATGTAACAAAGTTTCCTTTAACTCG
GTCGGTTTATCTA
CCATAGTTACAGAATTTGTATCCTTATCTATAATATAATAATCAAAATCGTATAAAG
TTATATAATTATC
GCGTTCAGATTGGGATCTTTTCAAATAGACTAAAAACCCCATTTCTCTAGTAAGTAT
CTTATGTATATGT
TTGTAAAATATCTTCATGGTGGGAATATGCTCTACCGCAGTTAGCCATTCCTCATTG
ACAGCGGTAGATG
TATTAGACAAAACCTATTCCAATGTTTAACAAGGGCCATTTTACGAGATTATTAAATC
CTTGTTTGATAAA
TGTAGCCAATGAGGGTTCGAGTTCAACGACGATTGAATTCTCTTCCCGCGGATGCTG
CATGATGAACGAC
GGGATGTTGTTTCGATTGATTTGGAATTCTTTTTCGACTTTTTGTTTATATTAAATATTT
TAAAATTTATA

GCTGATAGCAATTCATGTACCACGGATAATGTAGACGCGTATTGCGCATCGATATCT
TTATTATTAGATA
AATTTATCAATAAATGTGAGAAGTTTGCCTCGTTAAGGTCTTCCATTAAATATTATA
TAAACATTTGTG
TTTGTATCTTATTCGTCTTTTATGGAATAGTTTTTTACTAGTAAAGCTGCAATTACAC
ACTTTGTCCGTA
AAACATAAATATAAACACCAGCTTTTATCAATCGTTCCAAAAAGTCGACGGCGGAC
ATTTTAAACATGGC
ATCTATTTTAAATACACTTAGGTTTTTGGAAAAACATCATTTTATAATTGTAACGAT
TCAATAACTAAA
GAAAAGATTAAGATTAAACATAAGGGAATGTCATTTGTATTTTATAAGCCAAAGCA
TTCTACCGTTGTTA
AATACTTGTCTGGAGGAGGTATATATCATGATGATTTGGTTGTATTGGGGAAGGTAA
CAATTAATGATCT
AAAGATGATGCTATTTTACATGGATTTATCATATCATGGAGTGACAAGTAGTGGAGT
AATTTACAAATTG
GGATCGTCTATCGATAGACTTTCTCTAAATAGGACTATTGTTACAAAAGTTAATAAT
TATGATGATACAT
TTTTTGACGACGATGATTGATCGCTATTGCACAATTTTGTTTTTTTACTTTCTAATATA
GCGTTTAGATT
CTTTTTCATGTGCGAATATTGATTTACTAAAATATCGATGTTTAACTTTTGTTCTATG
ACGTCCTTATCG
GCGGTATCGGTACATATACGTAATTCACCTTCACAAAATACGGAGTCTTCGATAATA
ATAGCCAATCGAT
TATTGGATCTAGCTGTCTGTATCATATTCAACATGTTTAAATATATCCTTTCGTTTCCC
CTTTACAGGCAT
CGATCGTAGCATATTTTCCGCGTCTGAGATGGAAATGTTAAACTACAAAAATGCGT
AATGTTAGCCCGT
CCTAATATTGGTACGTGTCTATAAGTTTGGCATAGTAGAATAATAGACGTGTTTAAA
TGCCTTCCAAAGT
TTAAGAATTCTATTAGAGTATTGCATTTTGATAGTTTATCGCCTACATCATCAAAAAT
AAGTAAAAAGTG
TGCTGATTTTTTATGATTTTGTGCGACAGCAATACATTTTCTATGTTACTTTTAGTTC
GTATCAGATTA

TATTCTAGAGATTCCTGACTACTAACGAAATTAATATGATTTGGCCAAATGTATCCA
TCATAATCTGGGT
TATAAACGGGTGTAAACAAGAATATATGTTTATATTTTTTAACTAGTGTAGAAAACA
GAGATAGTAAATA
GATAGTTTTTCCAGATCCAGATCCTCCCGTTAAAACCATTCTAAACGGCATTTTTAAT
AAATTTTCTCTT
GAAAATTGTTTTTCTTGGAACAATTCATAATTATATTTACAGTTACTAAATTAATTT
GATAATAAATCA
AAATATGGAAAATAAGGTCGTTAGTAGGGAGGAGAACAAAGAAGGCATATCGTG
ATATAAATAACATTT
ATTATCATGATGACACCAGAAAACGACGAAGAGCAGACATCTGTGTTCTCCGCTACT
GTTTACGGAGACA
AAATTCAAGGAAAGAATAAACGCAAACGCGTGATTGGTCTATGTATTAGAATATCT
ATGGTTATTTCACT
ACTATCTATGATTACCATGTCCGCGTTTCTCATAGTGCGCCTAAATCAATGCATGTCT
GCTAACGAGGCT
GCTATTACTGACGCCGCTGTTGCCGTTGCTGCTGCATCATCTACTCATAGAAAGGTT
GCGTCTAGCACTA
CGCAATATGATCACAAAGAAAGCTGTAATGGTTTATATTACCAGGGTTCTTGTTATA
TATTACATTCAGA
CTACCAGTTATTCTCGGATGCTAAAGCAAATTGCACTGCGGAATCATCAACACTACC
CAATAAATCCGAT
GTCTTGATTACCTGGCTCATTGATTATGTTGAGGATACATGGGGATCTGATGGTAAT
CCAATTACAAAAA
CTACATCCGATTATCAAGATTCTGATGTATCACAAGAAGTTAGAAAGTATTTTTGTG
TTAAAACAATGAA
CTAATATTTATTTTTGTACATTAATAAATGAAATCGCTTAATAGACAAACTGTAAGT
ATGTTTAAGAAGT
TGTCGGTGCCGGCCGCTATAATGATGATACTCTCAACCATTATTAGTGGCATAGGAA
CATTTCTGCATTA
CAAAGAAGAAGTATGCTTAGTGCTTGCGCCAATGGATGGATACAATACGATAAAC
ATTGTTATCTAGAT
ACCAACATTAAAATGTCCACAGATAATGCGGTTTATCAGTGTCGTAAATTACGAGCT
AGATTGCCTAGAC

CTGATACTAGACATCTGAGAGTATTGTTTAGTATTTTTTATAAAGATTATTGGGTAA
GTTTAAAAAAGAC
CAATAATAAATGGTTAGATATTAATAATGATAAAGATATAGATATTAGTAAATTAAC
AAATTTTAAACAA
CTAAACAGTACGACGGATGCTGAAGCGTGTTATATATACAAGTCTGGAAAACCTGGT
TAAAACAGTATGTA
AAAGTACTCAATCTGTACTATGTGTTAAAAAATTCTACAAGTGACAACAAAAAATG
AATTAATAATAAGT
CGTTAACGTACGCCGCCATGGACGCCGCGTTTGTTATTACTCCAATGGGTGTGTTGA
CTATAACAGATAC
ATTGTATGATGATCTCGATATTTCAATCATGGACTTTATAGGACCATACATTATAGG
TAACATAAAAACT
GTCCAAATAGATGTACGGGATATAAAATATTCCGACATGCAAAAATGCTACTTTAGC
TATAAGGGTAAAA
TAGTTCCTCAGGATTCTAATGATTTGGCTAGATTCAACATTTATAGCATTTGTGCCGC
ATACAGATCAAA
AAATACCATCATCATAGCATGCGACTATGATATCATGTTAGATATAGAAGATAAAC
ATCAGCCATTTTAT
CTATTCCCATCTATTGATGTTTTTAACGCTACAATCATAGAAGCGTATAACCTGTATA
CAGCTGGAGATT
ATCATCTAATCATCAATCCTTCAGATAATCTGAAAATGAAATTGTCGTTTAATTCTTC
ATTCTGCATATC
AGACGGCAATGGATGGATTATAATTGATGGGAAATGCAATAGTAATTTTTTATCATA
AAAGTTGTAAAGT
AAATAATAAAACAATAAATATTGAACTAGTAGTACGTATATTGAGCAATCAGAAAT
GATGCTGGTACCTC
TTATCACGGTGACAGTAGTTGCGGGAACAATATTAGTATGTTATATATTATATATTT
GTAGGAAAAAGAT
ACGTA CTGTCTATAATGACAATAAAATTATCATGACAAAATTAAAAAAGATAAAGA
GTTCTAATTCCAGC
AAATCTAGTAAATCAACTGATAGCGAATCAGACTGGGAGGATCACTGTAGTGCTAT
GGAACAAAACAATG
ACGTAGATAATATTTCTAGGAATGAGATATTGGACGATGATAGCTTCGCTGGTAGTT
TAATATGGGATAA

CGAATCCAATGTTATGGCGCCTAGCACAGAACACATTTACGATAGTGTTGCTGGAAG
CACGCTGCTAATA
AATAATGATCGTAATGAACAGACTATTTATCAGAACACTACAGTAGTAATTAATGA
AACGGAGACTGTTG
AAGTACTTAATGAAGATACCAAACAGAATCCTAACTATTCATCCAATCCTTTCGTAA
ATTATAATAAAAC
CAGTATTTGTAGCAAGTCAAATCCGTTTATTACAGAACTTAACAATAAATTTAGTGA
GAATAATCCGTTT
AGACGAGCACATAGCGATGATTATCTTAATAAGCAAGAACAAGATCATGAACACGA
TGATATAGAATCAT
CGGTCGTATCATTGGTGTGATTAGTTTCCTTTTTATAAAATTGAAGTAATATTTAGTA
TTATTGCTGCCG
TCACGTTGTACAAATGGAGATATTCCCTGTATTCGGCATTCTCTAAAATTAGCAATTTT
ATTGCTAATAAT
GACTGTAGATATTATATAGATACAGAACATCAAAAAATTATATCTGATGAGATCAAT
AGACAGATGGATG
AAACGGTACTTCTTACCAACATCTTAAGCGTAGAAGTTGTAAATGACAATGAGATGT
ACCATCTTATTCC
CCATAGACTATCGACTATTATACTCTGTATTAGTTCTGTCGGAGGATGTGTTATCTCT
ATAGATAATGAC
GTCAATGGCAAAAATATTCTAACCTTTCCCATTGATCATGCTGTAATCATATCCCCA
CTGAGTAAATGTG
TCGTAGTTAGCAAGGGTCCTACAACCATATTGGTTGTAAAGCGGATATACCTAGCA
AACGATTGGTAAC
ATCGTTTACAAACGACATACTGTATGTAAACAATCTATCACTGATTAATTATTTGCC
GTTGTCTGTATTC
ATTATTAGACGAGTTACCGACTATTTGGATAGACACATATGCGATCAGATATTTGCG
AATAATAAGTGGT
ATTCCATTATAACCATCGACAATAAGCAGTTTCCTATTCCATCAAACGTATAGGTA
TGTCCCTCTGCCAA
GTACATAAATTCTAGCATCGAGCAAGATACTTTAATACATGTTTGTAACCTCGAGCA
TCCATTCGACTTA
GTATACAAAAAATGCAGTCGTACAATTCTGTACCTATCAAGGAACAAATATTGTAC
GGTAGAATTGATA

ATATAAATATGAGCATTAGTATTTCTGTGTATTAATAGATTTCTAGTATGGGGATCA
TTAATCATCTCTA
ATCTCTAAATACCTCATAAAACGAAAAAAAAAGCTATTATCAAATACTGTACGGAAT
GGATTCATTCTCTT
CTCTTTTTATGAAACTCTGTTGTATATCTACTGATAAACTGGAAGCAAAAAATCTG
ATAGAAAGAATAA
GAATAAGATCAAGATCAAGGATTATATGGAACACGATTATTATAAAATAACAATAG
TTCCTGGTTCCTCT
TCCACGTCTACTAGCTCGTGGTATTATACACATGCCTAGTAATAGTCTCTTTGCGTTG
ACGGAAAGCAGA
CTAGAAATAACAGGCTAAAATGTTTCAGACACCATAATAGTTCCCAACCCAGATAAT
AACAGAGTACCATC
AACACATTCCTTTAAACTCAATCCCAAACCCAAAACCGTTAAAATGTATCCGGCCAA
TTGATAGTAGATA
ATGAGGTGTACAGCGCATGATAATTTACACAGTAACCAAATGAAAATACTTTAGT
AATTATAAGAAATA
TAGATGGTAACGTCATCATCAACAATCCAATAATATGCCGGAGAGTAAACATTGAC
GGATAAAACAAAAA
TGCTCCGCATAACTCTATCATGGCAATAACACAACCAAATACTTGTAAGATTCCTAA
ATTAGTAGAAAAT
ACAACGGATATCGATGTATAAGTGATCTCGAGAAATAATAAGAATAAAGTAATGCC
CGTAAAGATAAACA
TCAACATTGTTTGGTAATCATTAAACCAATTAGTATGAAGTTGAACTAATTTACAG
TAGATTTTATTCC
AGTGTTATCCTCGCATGTATAAGTACCTGGTAAGATATCTTTATATTCTATAATCAAT
GAGACATCACTA
TCCGATAACGAATGAAGTCTAGCACTAGTATGCCATTTACTTAATATTGTCGTCTTG
GAAGTTTTATTAT
AAGTTAAAATATCATGGTTATCCAATTTCCATCTAATATACTTTGTCGGATTATCTAT
AGTACACGGAAT
AATGATGGTATCATTACATGCTGTATACTCTATGGTCTTTGTAGTTGTTATAACAACC
AACGTATAGAGG
TATATCAACGATATTCTAACTCTTGACATTTTTTTATTTATTTAAAATGATACCTTTGTT
ATTTATTTTAT

TCTATTTTGCTAACGGTATTGAATGGCATAAGTTTGAAACGAGTGAAGAAATAATTT
CTACTTACTTATT
AGACGACGTATTATACACGGGTGTTAATGGGGCGGTATACACATTTTCAAATAATAA
ACTAAACAAAACCT
GGTTTAACTAATAATAATTATATCACAACATCTATAAAAGTAGAGGATGCGGATAA
GGATACATTAGTAT
GCGGAACCAATAACGGAAATCCCAAATGTTGGAAAATAGACGGTTCAGACGACCCA
AACATAGAGGTAG
AGGATACGCTCCTTATCAAAATAGCAAAGTAACGATAATCAGTTACAACGAATGTG
TACTATCTGACATA
AACATATCAAAAGAAGGAATTAAACGATGGAGAAGATTTGACGGACCATGTGGTTA
TGATTTATACACGG
CGGATAACGTAATTCCAAAAGATGGTTTACGAGGAGCATTTCGTCGATAAAGATGGT
ACTTATGACAAAGT
TTACATTCTTTTCACTGATACTATCGGCTCAAAGAGAATTGTCAAATTCGGTATATA
GCACAAATGTGC
CTAAACGACGAAGGTGGTCCATCATCATTGTCTAGTCATAGATGGTCGACGTTTCTC
AAAGTCGAATTAG
AATGTGATATCGACGGAAGAAGTTATAGACAAATTATTCATTCTAGAACTATAAAA
ACAGATAATGATAC
GATACTATATGTATTCTTCGATAGTCCTTATTCCAAGTCCGCATTATGTACCTATTCT
ATGAATACCATT
AAACAATCTTTTTCTACGTCAAATTGGAAGGATATACAAAGCAATTGCCGTCTCCA
GCTCCTGGTATAT
GTTTACCAGCTGGAAAAGTTGTTTCACATACCACGTTTGAAGTCATAGAAAAATATA
ATGTACTAGATGA
TATTATAAAGCCTTTATCTAACCAACCTATCTTCGAAGGACCGTCTGGTGTAAATG
GTTCGATATAAAG
GAGAAGGAAAATGAACATCGGGAATATAGAATATACTTCATAAAAGAAAATTCTAT
ATATTCGTTTCGATA
CAAAATCTAAACAACTCGTAGCTCGCAAGTCGATGCGCGACTATTTTCAGTAATGG
TAACTTCGAAACC
GTTATTTATAGCAGATATAGGGATAGGAGTAGGAATGCCACAAATGAAAAAATAC
TTAAAATGTAATCT

TAATCGAGTACACCACACGACAATGAACAAACCTAAGACAGATTATGCTGGTTATG
CTTGCTGCGTAATA
TGCGGTCTAATTGTCGGAATTATTTTTACAGCGACACTATTAAAAGTTGTAGAACGT
AAATTAGTTCATA
CACCATCAATAGATAAAACGATAAAAGATGCATATATTAGAGAAGATTGTCCTACT
GACTGGATAAGCTA
TAATAATAAATGTATCCATTTATCTACTGATCGAAAAACCTGGGAGGAAGGACGTA
ATACATGCAAAGCT
CTAAATCCAAATTCGGATCTAATTAAGATAGAGACTCCAAACGAGTTAAGTTTTTTA
AGAAGCCTTAGAC
GAGGCTATTGGGTAGGAGAATCCGAAATATTAAACCAGACAACCCCATATAATTTT
ATAGCTAAAAATGC
CACGAAGAATGGAAATATATTTGTAGCACAAACGAATACTCCCAAACCTGCATTCGTGT
TACACTATATAAC
AATTACACTACATTTTTATCATACCACTACTTCGGTTAGATGTTTTAGAAAAAATA
AATATCGCCGTAC
CGTTCTTGTTTTTATAAAAATAACAATTAACAATTATCAAATTTTTCTTTAATATTTT
ACGTGGTTGAC
CATTCTTGGTGGTAAAATAATCTCTTAGTGTTGGAATGGAATGCTGTTTAATGTTTCC
GCACTCATCGTA
TATTTTGACGTATGCAGTCACATCGTTTACGCAATAGTCAGACTGTAGTTCTATCATG
CTTCCTACATCA
GAAGGAGGAACAGTTTTTAAAGTCTCTTGGTTTTAATCTATTGCCATTAGTTTTCATGA
AATCCTTTGTTT
TATCCACTTCACATTTTAAATAAATGTCCACTATACATTCTTCTGTTAATTTTACTAG
ATCGTCATGGGT
CATAGAATTTATAGGTTCCGTAGTCCATGGATCCAAACTAGCAAACCTTCGCGTATAC
GGTATCGCGATTA
GTGTATACACCAACTGTATGAAAATTAAGAAAACAGTTTAATAGATCAACAGAAAT
ATTTAATCCTCCGT
TTGATACAGATGCGCCATATTTATGGATTTTCGGATTCACACGTTGTTTGTCTGAGGG
GTTTCGTCTAGCGT
TGCTTCTACGTAAACTTCGATTCCCATATATTCTTTATTGTCAGAATCGCATACCGAT
TTATCATCATAC

ACTGTTTGAAAACATAAATGGTATACACATCAAAATAATAAATAAACGAGTACAT
TCTGCAATATTGTT
ATCGTAATTGGAAAAATAGTGTTTCGAGTGAGTTGGATTATGTGAGTATTGGATTGTA
TATTTTATTTTAT
ATTTTATATTTTATATTTTGTAAATAAGAATAAAATGCTAATGTCAAGTTTATTCCAAT
AGATGTCTTATT
AAAAAACATATATAATAAATAACAATGGCTGAATGGCATAAAATTATCGAGGATAT
CTCAAAAAATAATA
AGTTCGAGGATGCCGCCATCGTTGATTACAAGACTACAAAGAATGTTCTAGCTGCTA
TTCCTAACAGAAC
ATTTGCCAAGATTAATCCGGGTGAAATTATTCCTCTCATCTAATCGTAATATTCTA
AAACCTCTTATT
GGTCAGAAATATTGTATTGTATATACTAACTCTCTAATGGATGAGAACACGTATGCT
ATGGAGTTGCTTA
CTGGGTACGCCCCTGTATCTCCGATCGTTATAGCGAGAACTCATACCGCACTTATAT
TTTTGATGGGTAA
GCCAACAACATCCAGACGTGACGTGTATAGAACGTGTAGAGATCACGCTACCCGTG
TACGTGCAACTGGT
AATTAAAATAAAAAGTAATATTCATATGTAGTGTCAATTTTAAATGATGATGATGAA
ATGGATAATATCC
ATATTGACGATGTCAATAATGCCGGTATTGGCATAACAGCTCATCGATTTTTTAGATTT
CATTACAGAGGATG
TGGAATTATGTTATGGGCATTTGTATTTTGATAGGATCTATAATGTAGTAAATATAA
AATATAATCCGCA
TATTCCATATAGATATAATTTTATTAATCGCACGTTAACCGTAGATGAACTAGACGA
TAATGTCTTTTTT
ACACATGGTTATTTTTTTAAAACACAAATATGGTTCACTTAATCCTAGTTTGATTGTCT
CATTATCAGGAA
ACTTAAAATATAATGATATACAATGCTCAGTAAATGTATCGTGTCTCATTAATAAATT
TGGCAACGAGTAC
ATCTACTATATTAACATCTAAACATAAGACTTATTCTCTACATCGGTCCACGTGTATT
ACTATAATAGGA
TACGATTCTATTATATGGTATAAAGATATAAATGACAAGTATAATGACATCTATGAT
TTTACTGCAATAT

GTATGCTAATAGCGTCTACATTGATAGTGACCATATACGTGTTTAAAAAATAAAAA
TGAACCTCTTAATT
ATGCTATGCTATTAGAAATGGATAAAATCAAAATTACGGTTGATTCAAAAATTGGTA
ATGTTGTTACCAT
ATCGTATAACTTGGAAAAGATAACTATTGATGTTACACCAAAAAAGAAAAGGATGT
ATTATTAGCGCAAT
CAGTTGCTGTCGAAGAGGCCAAAAGATGTCAAGGTAGAAGAAAAAATATTATCGAT
ATTGAAGATGACGA
TGATATGGATGTAGAAAGCGCGTAATACTATCTATAAACATAAGTATATAATAAAT
ACTTTTTATTACG
GTA CTCTTGTAGTGGTGATACCCTACTCGATTATTTTTTTAAAAAAAATACTTATT
CTGATTCTTCTA
ACCATTTCCGTGTTTCGTTTGAATGCCACATCGACGTCAAAGATAGGGGAGTAGTTGA
AATCTAGTTCTGC
ATTGTTGGTACGCACCTCAAATGTAGTGTTGGATATCTTCAACGTATAGTTGTTGAG
TAGTGATGGTTTT
CTAAATAGAATTCTCTTCATATCATTCTTGCACGCGTACATTTTTTAGCATCCATCTTG
GAATCCTAGATC
CTTGTTCTATTCCCAATGGTTTCATCAATAGAAGATTAAACATATCGTACGAACACG
ATGGAGAGTAATC
GTAGCAAAAGTAAGCATTTCCTTTAATCTTAGATCCCGGATACTGGATATATTTTGC
AGCCAACACGTGC
ATCCATGCAGCATTTCCTACATATACCCGGCTATGTACCGCGTTATCATCGACTGTA
CGATACATAATGT
TACCGTGTTGCTTACATTGCTCGTAAAAGACTTTCGTCAATTTGTCTCCTTCTCCGTA
AATTCCAGTGGG
TCTTAGGCAACAAGTATACAATTTTGCTCCATTCATGATTACGGAATTATTGGCTTTC
ATAACCAGTTGC
TCGGCCATACGTTTACTTTTTGCGTATACATGTCCTGGTGATATATCATAAAGGGTAT
GCTCATGGCCGA
TGAATGGATCACCGTGTTTATTGGGTCCTATTGCTTCCATGCTACTAGTATAGATCAA
ATACTTGATTCC
TAGGTCCACACAAGCTGCCAATATAGTCTGTGTTCCATAATAGTTTACTTTCATGATT
TCATTATCGGTG

TATTTTCCAAATACATCCACTAGAGCAGCCGTATGAATAATCAGATTTACCCCATCT
AGCGCTTCTCTCA
CCTTATCAAAGTCGTTTATATCACATTGTATATAGTTTATAACCTTAACTTTCGAGGT
TATTGGTTGTGG
ATCTTCTACAATATCTATGACTCTGATTTCTTGAACATCATCTGCACTAATTAACAGT
TTTACTATATAC
CTGCCTAGAAATCCGGCACCACCAGTAACCGCGTACACGGCCATTGCTGCCACTCAT
AATATCAGACTAC
TTATTCTATTTTACTAAATAATGGCTGTTTGTATAATAGACCACGATAATATCAGAG
GAGTTATTTACTT
TGAACCAGTCCATGGAAAAGATAAAGTTTTAGGATCAGTTATTGGATTAAAATCCG
GAACGTATAGTTTG
ATAATTCATCGTTACGGAGATATTAGTCAAGGATGTGATTCCATAGGCAGTCCAGAA
ATATTTATCGGTA
ACATCTTTGTAAACAGATATGGTGTAGCATATGTTTATTTAGATACAGATGTAAATA
TATTTACAATTAT
TGGAAGGGCGTTATCTATTTCAAAAAATGATCAGAGATTAGCGTGTGAAGTTATTGG
TATTTCTTACATA
AATGAAAAGATAAATACATTTTCTTACAATTAACGAGAATGGCGTTTGATATATCAGT
TAATGCGTCTAAA
ACAATAAATGCATTAGTTTACTTTTCTACTCAGCAAAATAAATTAGTCATACGTAAT
GAAGTTAATGATA
CACACTACACTGTCGAATTTGATAGGGACAAAGTAGTTGACACGTTTATTTTCATATA
ATAGACATAATGA
CACCATAGAGATAAGAGGGGTGCTTCCAGAGGAACTAATATTGGTTGCGCGGTTA
ATACGCCGGTTAGT
ATGACTTACTTGTATAATAAGTATAGTTTTAACTGATTTTAGCAGAATATATAAGA
CACAGAAATACTA
TATCCGGCAATATTTATTCGGCATTGATGACACTAGATGATTTGGCTATTAAACAGT
ATGGAGACATTGA
TCTATTATTTAATGAGAACTTAAAGTAGACTCCGATTCGGGACTATTTGACTTTGTC
AACTTTGTAAAG
GATATGATATGTTGTGATTCTAGAATAGTAGTAGCTCTATCTAGTCTAGTATCTAAA
CATTGGGAATTGA

CAAATAAAAAGTATAGGTGTATGGCATTAGCCGAACATATATCTGATAGTATTCCAA
TATCTGAGCTATC
TAGACTACGATACAATCTATGTAAGTATCTACGCGGGCACACTGAGAGCATAGAGG
ATGAATTTGATTAT
TTTGAAGACGATGATTCGTCTACATGTTCTGCCGTAACCGACAGGGAAACGGATGTA
TAATTTTTTTTAT
AGCGTGAAGGATATGATAAAAAATATAATTGTTGTATTTATCCCATTCCAATCACCT
TATATGATTCTGT
AAAAAAATTATACTGTAAACACAATAAAGGAGTCTTATAGATGTATAGAGGTCAGAT
ACTGGTTTGATAAA
CTGTTTATTCCACATAAGTATGTTTGACTTTATGGTTAGACCCGCATACTTTAACAAA
TCACTGAAAATT
GGAGTTAGGTATTGACCTCTCAGAATCAGTTGCCGTTCTGGAACATTAAATGTATTT
TTTATGATATACT
CCAACGCATTTATGTGGGCATACAACAAGTCATTACTAATGGAGTATTCCAAGAGTT
TTAGTTGTCTAGT
ATTTAACAAGAGAAGAGATTTCAACAGACTGTTTATGAACTCGAATGCCGCCTCATT
GTCGCTTATATTG
ATGATGTCGAATTCTCCCAATATCATCACCGATGAGTAGCTCATCTTGTTATCGGGA
TCCAAGTTTTCTA
AAGATGTCATTAAACCCTCGATCATGAATGGATTTATCATCATCGTTTTTTATGTTGGA
CATGAGCTTAGT
CCGTTTGTCCACATCTATAGACGACGATTTCTGAATTATTTTCATATATCCCTCTCTTT
AACTCCAGGAAC
TTGTCAGGATGGTCTACTTTAATATGTTCTCGTCTAAGAGATGAAAATCTTTGGATG
GTTGCACGCGACT
TTTCTCTAAAGGATGACGTTGCCCAAGATCCTCTCTTAAATGAATCCATCTTATCCTT
GGACAAGATGGA
CAGTCTATTTTCCTTAGATGGTTTAATATTTTTGTTACCCATGATCTATAAAGGTAGA
CCTAATCGTCTC
GGATGACCATATATTTATTTTCAGTTTTATTATACGCATAAATTGTAAAAAATATGTT
AGGTTTACGAAA
ATGTCTCGTGGGGCATTAAATCGTTTTTTGAAGGATTGGACAAATCTGGAAAAACAACA
CAATGTATGAACA

TCATGGAATCTATACCGGCAAACACGATAAAATATCTTAACTTTCCTCAGAGATCCA
CTGTCACTGGAAA
GATGATAGATGACTATCTAACTCGTAAAAAACCTATAATGATCATATAGTTAATCT
ATTATTTTGTGCA
AATAGATGGGAGTTTGCATCTTTTATACAAGAACAACCTAGAACAGGGAATTACTTTA
ATAGTTGATAGAT
ACGCATTTTCTGGAGTAGCGTATGCCGCCGCTAAAGGCGCGTCAATGACTCTCAGTA
AGAGTTATGAATC
TGGATTGCCTAAACCCGACTTAGTTATATTCTTGGAATCTGGTAGCAAAGAAATTAA
TAGAAACGTCGGC
GAGGAAATTTATGAAGATGTTACATTCCAACAAAAGGTATTACAAGAATATAAAAA
AATGATTGAAGAAG
GAGATATTCATTGGCAAATTATTTCTTCTGAATTCGAGGAAGATGTAAAGAAGGAGT
TGATTAAGAATAT
AGTTATAGAGGCTATACACACGGTTACTGGACCAGTGGGGCAACTGTGGATGTAAT
AGTGAAATTACATT
TTTTATAAATAGATGTTAGTACAGTGTTATAAATGGATGAAGCATATTACTCTGGCA
ACTTGGAATCAGT
ACTCGGATACGTGTCCGATATGCATACCGAACTCGCATCAATATCTCAATTAGTTAT
TGCCAAGATAGAA
ACTATAGATAATGATATATTAAACAAGGACATTGTAAATTTTATCATGTGTAGATCA
AACTTGGATAATC
CATTTATCTCTTTCCTAGATACTGTATATACTATTATAGATCAAGAGAACTATCAGAC
TGAGTTGATTAA
TTCATTAGACGACAATGAAATTATCGATTGTATAGTTAATAAGTTTATGAGCTTTTAT
AAGGATAACCTA
GAAAATATAGTAGATGCTATCATCACTCTAAAATATATAATGAATAATCCAGATTTT
AAACTACGTATG
CCGAAGTACTCGGTTCCAGAATAGCCGATATAGATATTAAACAAGTGATACGTAAG
AATATACTACAATT
GTCTAATGATATCCGCGAACGATATTTGTGAAAAATATTAAAAAAAATACTTTTTT
TATTAAATGACGT
CGCTTCGCGAATTTAGAAAATTATGCTGTGATATATATCACGCATCAGGATATAAAG
AAAAATCTAAATT

AATTAGAGACTTTATAACAGATAGGGATGATAAATATTTGATCATTAAAGCTATTGCT
TCCCGGATTAGAC
GATAGAATTTATAACATGAACGATAAACAAATTATAAAATTATATAGTATAATATTT
AAACAATCTCAGG
AAGATATGCTACAAGATTTAGGATACGGATATATAGGAGACACTATTAGGACTTTCT
TCAAAGAAAACAC
AGAAATCCGTCCAAGAGATAAAAGCATTTTAACTTTAGAAGACGTGGATAGTTTCTT
AACTACGTTATCA
TCCGTAATAAAGAATCGCATCAAATAAAATTATTGACTGATATCGCATCCGTTTGT
ACATGTAATGATT
TAAAATGTGTAGTCATGCTTATTGATAAAGATCTAAAAATTAAAGCGGGTCCTCGGT
ACGTACTIONAACGC
TATTAGTCCTAATGCCTATGATGTGTTTAGAAAATCTAATAACTTGAAAGAGATAAT
AGAAAATTCATCT
AAACAAAATCTAGACTCTATATCTATTTCTGTTATGACTCCAATTAATCCCATGTTAG
CGGAATCGTGTG
ATTCTGTCAATAAGGCGTTTAAAAAATTTCCATCAGGAATGTTTGCGGAAGTCAAAT
ACGATGGTGAAAG
AGTACAAGTTCATAAAAATAATAACGAGTTTGCCTTCTTTAGTAGAAACATGAAACC
AGTACTCTCTCAT
AAAGTGGATTATCTCAAAGAATACATACCGAAAGCATTTAAAAAAGCTACGTCTAT
CGTATTGGATTCTG
AAATTGTTCTTGTAGACGAACATAATGTACCGCTCCCGTTTGGAAGTTTAGGTATAC
ACAAAAAGAAAGA
ATATAAAAACCTCTAACATGTGTTTGTTCGTGTTTGACTGTTTGTACTTTGATGGATTC
GATATGACGGAC
ATTCCATTGTACGAACGAAGATCTTTTCTCAAAGATGTTATGGTTGAAATACCCAAT
AGAATAGTATTCT
CAGAGTTGACGAATATTAGTAACGAGTCTCAGTTAACTGACGTATTGGATGATGCAC
TAACGAGAAAATT
AGAAGGATTGGTCTTAAAAGATATTAATGGAGTATACGAACCGGGAAAGAGAAGAT
GGTTAAAAATAAAG
CGAGACTATTTGAACGAGGGTTCCATGGCAGATTCTGCCGATTTAGTAGTACTAGGT
GCCTACTATGGTA

AAGGAGCAAAGGGTGGTATCATGGCAGTCTTTCTAATGGGTGTTACGACGATGAA
TCCGGTAAATGGAA
GACGGTAACTAAATGTTCCGGTCACGATGATAATACGTTAAGGGTTTTGCAAGACCA
ATTAACGATGATT
AAAATTAACAAGGATCCCAAAAAAATTCCAGAGTGGTTAGTAGTTAATAAAATCTA
TATTCCCGATTTTG
TAGTAGAGGATCCGAAACAATCTCAGATATGGGAAATTCAGGAGCAGAGTTTACA
TCTTCCAAGTCCCA
TACCGCAAATGGAATATCCATTAGATTTCTTAGATTTACTAGGATAAGAGAGGATAA
AACGTGGAAAGAA
TCTACTCATCTAAACGATTTAGTAAACTTGACTAAATCTTAATAGTTACATACAAAC
TGAAAATTAAAAT
AACACCATTTAGTTGGTGGTCGCCATGGATGGTGTATTGTATACTGTCTAAACGCG
TTAGTAAAACATG
GCGAGGAAATAAATCATATAAAAAATGATTTTCATGATTAAACCATGTTGTGAAAGA
GTTTGTGAAAAAGT
TAAGAACGTTACATTGGCGGACAATCTAAAAACAATACAGTGATTGCAGATTTGC
CATATATGGATAAT
GCTGTATCGGATGTATGCAATTCAGTGTATAAAAAGAATGTATCAAGAATATCCAGA
TTTGCTAATTTGA
TAAAGATAGATGACGATGACAAGACTCCTACTGGTGTATATAATTATTTTAAACCTA
AAGATGTTATTCC
TGTTATCATATCTATAGGAAAGGATAAAGATGTCTGTGAACTATTAATCTCATCAGA
CATATCGTGTGCA
TGCGTGGAGTTAAATTCATATAAAGTAGCCATTCTTCCCATGGATGTTTCCTTTTTTA
CCAAAGGAAATG
CATCATTGATTATTCTCCTGTTTGATTTCTCTATCGATGCAGCACCTCTCTTAAGAAG
TGTAACCGATAA
TAATGTTATTATATCTAGACACCAGCGTCTACATGACGAGCTTCCGAGTTCCAATTG
GTTCAAGTTTTAC
ATAAGTATAAAGTCCGACTATTGTTCTATATTATATATGGTTGTTGATGGATCTGTGA
TGCATGCGATAG
CTGATAATAGAACTCACGCAATTATTAGCAAAAATATATTAGACAATACTACGATTA
ACGATGAGTGTAG

ATGCTGTTATTTTGAACCACAGATTAGGATTCTTGATAGAGATGAGATGCTCAATGG
ATCATCGTGTGAT
ATGAACAGACATTGTATTATGATGAATTTACCTGATGTAGGCGAATTTGGATCTAGT
ATGTTGGGGAAAT
ATGAACCTGACATGATTAAGATTGCTCTTTCGGTGGCTGGTAATTTAATAAGAAATC
GAGACTACATTCC
CGGGAGACGAGGATATAGCTACTACGTTTACGGTATAGCCTCTAGATAATTTTTTTA
AGCACGAAATAAA
AAACATAATTTTAAACCAATCTATTTCATACTATTTTGTGTGATCACCATGGACATA
AAGATAGATATTA
GTATTTCTGGTGATAAATTTACGGTGACTACTAGGAGGGAAAATGAAGAAAGAAAA
AAATATCTACCTCT
CCAAAAAGAAAAAACTACTGATGTTATCAAACCTGATTATCTTGAGTACGATGACTT
GTTAGATAGAGAT
GAGATGTCTACTATTCTAGAGGAATATTTTATGTACAGAGGTCTATTAGGCCTCAGA
ATAAAATATGGAC
GACTCTTTAACGAAATTAAAAAATTCGACAATGATGCGGAAGAACAATTCGGTACT
ATAGAAGAACTCAA
GCAGAACTTAGATTAAATTCTGAAGAGGGAGCAGATAACTTTATAGATTATATAA
AGGTACAAAAACAG
GATATCGTCAAACCTTACTGTATACGATTGCATATCTATGATAGGATTGTGTGCATGC
GTGGTAGATGTTT
GGAGAAATGAGAACTGTTTTCTAGATGGAAATATTGTTTACGAGCTATTAACTGT
TTATTAATGATCA
CATGCTTGATAAGATAAAATCTATACTGCAGAATAGACTAGTATATGTGGAAATGTC
ATAGAAAGTTAAA
AGTTAATGAGAGCAAAAATATATAAGGTTGTATTCCATATTTGTTATTTTTTCTGTAA
TAGTTAAAAAAA
TACATTCGATGGTCTATCTATCAGATTATTATGTGTTATAAGGTACTTTTTCTCATAA
TAACTAGAGTA
TGAGTAAGATAGTGTTTTTCAAACATATAAATCTAAAATTGATGGATGAGATATAC
AGCTATTAATTTC
GAAAATATATTTTAATCTGATAACTTTAAACATGGATTTTTGATGGTGGTTTAACGTT
TTAAAAAAGAT

TTTGTTATTGTAGTATATGATAATATTAAGATGGATATAAGAATTTGCTGACTG
CATGTACTATTTT
TTACATTACTACATTGGCTACGGCAGATATACCTACTCCGCCACCAACGGGTCATGT
GACAAGGGAGAAT
ATCTTGATAAGAGGCATAATCAATGTTGTAATCGGTGTCCACCTGGAGAATTTGCCA
AGGTTAGATGTAA
TGGTAACGATAACACAAAATGTGAACGCTGCCCACCTCATACATATAACCACAATCCC
AATTATTCTAATG
GATGTCATCAATGTAGAAAATGCCCAACAGGATCATTGATAAGGTAAAGTGTACC
GGAACACAGAACAG
TAAATGTTTCGTGTCTTCCTGGTTGGTATTGCGCTACTGATTCTTCACAGACTGAAGAT
TGTTGAAATTGT
ATACCAAAAAGGAGATGTCCATGCGGATACTTTGGTGAATAGATGAACAAGGAAA
TCCTATTTGTAAAT
CGTGTTGTGTTGGTGAATATTGCGACTACCTACGTAATTATAGACTTGATCCATTTC
TCCATGCAAAC
ATCTAAATGTAATTAATTATGATTTTGATGATAATGTTACCATACATTATATCGCTAC
TTGGTTAGTGTA
TTATTCAGTATGAAGACCTATTAATAATTACTTATCTTTTGACGATCTTGTTATAATT
ATAATATAAAAA
TACTTATGGCATAGTAACTCATAATTGCTGACGCGATAAATTCGTAATAATCTGTTTT
GTTCAAAGGAAT
CTACAGGCATAAAAATAAAAATATAATTTATAATATACTCTTACAACGCCATCATGA
ATAACAGCAGTGA
ATTGATTGCTGTTATTAATGGATTTAGAAATAGTGGACGATTTTGTGATATTAATAT
AGTTATTAATGAT
GAAAGGATAAACGCTCATAAACTCATCCTATCTGGAGCCTCCGAATATTTTCCATT
CTGTTTTCCAATA
ATTTTATCGATTCTAATGAATACGAAGTTAATCTAAGTCATTAGATTATCAAAGTG
TTAACGATTTGAT
CGATTACATTTATGGGATACCTTTGAGCCTAACTAACGATAACGTGAAATATATTCT
TTCAACCGCTGAT
TTTTTACAAATTGGATCTGCCATTACGGAGTGTGAAAATTACATACTTAAAAATCTT
TGTTCTAAAACT

GTATCGATTTCTACATATACGCTGATAAATATAATAACAAGAAAATAGAATCAGCGT
CGTTTAACACAAT
ATTACAAAATATTTTGAGACTCATCAACGATGAAAACTTTAAATACTTAACAGAGGA
ATCAATGATAAAA
ATTTTAAGCGATGATATGTTAAATATAAAAAATGAGGATTTGCCCCACTAATTCTC
ATTAAATGGTTAG
AGAGTACTCAACAATCATGCACCGTCGAGTTACTTAAATGCCTCAGAATATCATTGC
TTTCCCCACAAGT
TATAAAATCACTTTATAGTCATCGACTGGTTAGTTCAATCTACGAATGTATAACATT
CTTAAACAATATA
GCATTCTTGGATGAATCATTTCTAGATACCATAGCATCGAGTTGATATCTATCGGT
ATAAGTAATTCGC
GTGATAAAATTTCCATAAACTGCTACAATCATAAAAAAAATACATGGGAAATGATA
TCTTCACGTAGATA
TAGGTGTAGTTTCGCAGTGGCCGTCCTGGATAATATTATTTATATGATGGGTGGATA
TGATCAGTCCCCG
TATAGAAGTTCAAAGGTTATAGCGTACAATACATGTACAAATTCTTGGATATATGAT
ATACCAGAGCTAA
AATATCCTCGTTCTAATTGTGGGGGACTGGCTGATGACGAATACATTTATTGTATAG
GCGGCATACGCGA
TCAGGATTCATCGTTGACATCTAGTATTGATAAATGGAAGCCATCAAACCATATTG
GCAGAAGTATGCT
AAAATGCGCGAACC AAAATGTGATATGGGGGTTGCGATGTAAACGGATTAATATA
TGTTATAGGTGGAA
TCGTAAAGGTGACACGTGTACCGACGCACTAGAGAGTTTATCAGAAGATGGATGG
ATGAAGCATCAACG
TCTTCCAATAAAAAATGTCCAATATGTGACGATTGTTTCATGATGGCAAGATTTATAT
ATCTGGAGGTTAC
AACAATAGTAGTGTAGTTAATGTAATATCGAATCTAGTCCTTAGCTATAATCCGATA
TATGATGAATGGA
CCAAATTATCATCATTA AACATTCTAG AATTAATCCCGCTCTATGGTCAGCGCATA
ATAAATTATATGT
AGGAGGAGGAATATCTGATGATGTTGGA ACTAATACATCTGAAACATACGATAAAG
AAAAAGATTGTTGG

ACATTGGATAATGGTCACGTGTTACCACGCAATTATATAATGTATAAATGCGAACCG
ATTAAACATAAAT
ATCCATTGGAAAAACACAGTACACGAATGATTTTCTAAAGTATTTGGAAAGTTT
TAGGTAGTTGATA
GAACAAAATACATAATTTTGTA AAAAATAAATCACTTTTTATACTAATATGACACGAT
TACCAATACTTTT
GTTACTAATATCATTAGTATACGCTACACCTTTTCCTCAGACATCTAAAAAAATAGG
TGATGATGCAACT
CTATCATGTAATCGAAATAATACAAATGACTACGTTGTTATGAGTGCTTGGTATAAG
GAGCCCAATTCCA
TTATTCTTTTAGCTGCTAAAAGCGACGTCTTGTATTTTGATAATTATACCAAGGATAA
AATATCTTACGA
CTCTCCATACGATGATCTAGTTACA ACTATCACAATTAAATCATTGACTGCTAGAGA
TGCCGGTACTTAT
GTATGTGCATTCTTTATGACATCGCCTACAAATGACACTGATAAAGTAGATTATGAA
GAATACTCCACAG
AGTTGATTGTAAATACAGATAGTGAATCGACTATAGACATAATACTATCTGGATCTA
CACATTCACCAGA
AACTAGTTCTGAGAAACCTGATTATATAGATAATTCTAATTGCTCGTCGGTATTCTGA
AATCGCGACTCCG
GAACCAATTACTGATAATGTAGAAGATCATACAGACACCGTCACATACACTAGTGA
TAGCATTAATACAG
TAAGTGCAACATCTGGAGAATCCACAACAGACGAGACTCCGGAACCAATTACTGAT
AAAGAAGAAGATCA
TACAGTCACAGACACTGTCTCATACACTACAGTAAGTACATCATCTGGAATTGTCAC
TACTAAATCAACC
ACCGATGATGCGGATCTTTATGATACGTACAATGATAATGATACAGTACCATCAACT
ACTGTAGGTAGTA
GTACAACCTCTATTAGTAATTATAAAACCAAGGACTTTGTAGAAATATTTGGTATTA
CCGCATTAATTAT
ATTGTCGGCCGTGGCAATATTCTGTATTACGTATTATATATGTAATAAACGTTACAGT
AAATACAAAACA
GAGAACAAAGTCTAGATTTTGTACTTACATAAATGTCTGGGATAGTAAAATCTATCA
TATTGAGCGGACC

ATCTGGTTCAGGAAAGACAGCCATAGCCAAAAGACTATGGGAATATATTTGGATT
GTGGTGTCCCATAC
CACTAGATTTCTCGTCCTATGGAACGAGAAGGTGTCGATTACCATTACGTTAACAG
AGAGGCCATCTGG
AAGGGAATAGCCGCCGGAACCTTTCTAGAACATACTGAGTTTTTAGGAAATATTTAC
GGAACCTCTAAAA
CTGCTGTGAATACAGCGGCTATTAATAATCGTATTTGTGTGATGGATTTAAACATCG
ACGGTGTTAGAAG
TTTTAAAAATACTTACCTAATGCCTTACTCGGTGTATATAAGACCTACCTCTCTTAA
ATGGTTGAGACC
AAGCTTCGTTGTAGAAACACTGAAGCTAACGATGAGATTCATCGTCGCGTGATATTG
GCAAAAACGGATA
TGGATGAGGCCAACGAAGCAGGTCTATTCGACACTATTATTATTGAAGATGATGTGA
ATTTAGCATATAG
TAAGTTAATTCAGATACTACAGGACCGTATTAGAATGTATTTTAACACTAATTAAAG
ACTTAAGACTTAA
AACTTGATAATTAATAATATAACTCGTTTTTATATGTGGCTATTTCAACGTCTAATGT
ATTAGTTAAATA
TTAAAACCTACCACGTAAAACCTTAAAATTTAAAATGATATTTTCATTGACAGATAGAT
CACACATTATGAA
CTTTCAAGGACTTGTGTAACTGACAATTGCAAAAATCAATGGGTCGTTGGACCATT
AATAGGAAAAGGT
GGATTTGGTAGTATTTATACTACTAATGACAATAATTATGTAGTAAAAATAGAGCCC
AAAGCTAACGGAT
CATTATTTACCGAACAGGCATTTTATACTAGAGTACTTAAACCATCCGTTATCGAAG
AATGGAAAAAATC
TCACAATATAAAGCACGTAGGTCTTATCACGTGCAAGGCATTTGGTCTATACAAATC
CATTAAATGTGGAA
TATAGATTCTTGGTAATTAATAGATTAGGTGTAGATCTAGATGCGGTGATCAGAGCC
AATAATAATAGAT
TACCAAAAAGGTTCGGTGATGTTGATCGGAATCGAAATCTTAAATACCATACAATTTA
TGCACGAGCAAGG
ATATTCTCACGGAGATATTAAAGCGAGTAATATAGTCTTGGATCAAATAGATAAGA
ATAAATTATATCTA

GTGGATTACGGATTGGTTTCTAAATTCATGTCTAATGGCGAACATGTTCCATTTATA
AGAAATCCAAATA
AAATGGATAACGGTACTCTAGAATTTACACCTATAGATTTCGCATAAAGGATACGTTG
TATCTAGACGTGG
AGATCTAGAAACACTTGGATATTGTATGATTAGATGGTTGGGAGGTATCTTGCCATG
GACTAAGATATCT
GAAACAAAGAATTGTGCATTAGTAAGTGCCACAAAACAGAAATATGTTAACAATAC
TGCGACTTTGTAA
TGACCAGTTTGCAATATGCACCTAGAGAATTGCTGCAATATATTACCATGGTAAACT
CTTTGACATATTT
TGAGGAACCCAATTACGACGAGTTTCGGCACATATTAATGCAGGGTGTATATTATTA
AGTGTGGTGTTTG
GTCGATGTAAAATTTTTGTCGATAAAAATTAATAAATAACTTAATTTATTATTGATC
TCGTGTGTACAAC
CGAAATCATGGCGATGTTTTACGCACACGCTCTCGGTGGGTACGACGAGAATCTTCA
TGCCTTTCCTGGA
ATATCATCGACTGTTGCCAATGATGTCAGGAAATATTCTGTTGTGTCAGTTTATAAT
AACAAGTATGACA
TTGTAAAAGACAAATATATGTGGTGTACAGTCAGGTGAACAAGAGATATATTGGA
GCACTGCTGCCTAT
GTTTGAGTGCAATGAATATCTACAAATTGGAGATCCGATCCATGATCAAGAAGGAA
ATCAAATCTCTATC
ATCACATATCGCCACAAAACTACTATGCTCTAAGCGGAATCGGGTACGAGAGTCT
AGACTTGTGTTTGG
AAGGAGTAGGGATTCATCATCACGTA CTGAAACAGGAAACGCTGTATATGGAAAA
GTTCAACATGATTA
TTCTACTATCAAAGAGAAGGCCAAAGAAATGAGTACACTTAGTCCAGGACCTATAA
TTGATTACCACGTC
TGGATAGGAGATTGTATCTGTCAAGTTACTGCTGTGGACGTACATGGAAAGGAAATT
ATGAGAATGAGAT
TCAAAAAGGGTGCGGTGCTTCCGATCCCAAATCTGGTAAAAGTTAACTTGGGGAG
AATGATACAGAAAA
TCTTTCTTCTACTATATCGGCGGCACCATCGAGGTAACCACTCTCTGGAAGACAGC
GTGAATAATGTAC

TCATGAAACGTTTGGAACTATACGCCATATGTGGTCTGTTGTATATGATCATTTTG
ATATTGTGAATGG
TAAAGAATGCTGTTATGTGCATACGCATTCATCTAATCAAATCCTATACCGAGTAC
TGTA AAAACAAAT
TTGTACATGAAGACTATGGGATCATGCATTCAAATGGATTCCATGGAAGCTCTAGAG
TATCTTAGCGAAC
TGAAGGAATCAGGTGGATGGAGTCCCAGACCAGAAATGCAGGAATTTGAATATCCA
GATGGAGTGGAAGA
CACTGAATCAATTGAGAGATTGGTAGAGGAGTTCTTCAATAGATCAGAACTTCAGG
CTGGTAAATTAGTC
AAATTTGGTAATTCTATTAATTGTTAAACATACATCTGTTTCAGCTAAGCAACTAAG
AACACGTATACGG
CAGCAGCTTCCTTTATACTCTCATCTTTTACCAACACAAAGGGTGGATATTTGTTCAT
TGGAGTTGATAA
TAATACACACAAAGTATTTGGATTCACGGTGGGTACGACTACCTCAGACTGGTAGA
GAATGATATAGAA
AAGCATATCAAAGACTTTGTGTTGTGCATTTCTGTGAGAAGAAAGAGGACATCAA
GTACGCGTGTCGAT
TCATCAAGGTATATAAACCTGGGGATGAGGCTACCTCGACATACGTGTGCGCTATCA
AAGTGGAAAGATG
CTGTTGTGCTGTGTTTGCAGATTGGCCAGAATCATGGTATATGGATACTAATGGTAT
CAAGAAGTATTCT
CCAGATGAATGGGTGTCACATATAAAATTTTAATTAATGTA ACTATAGAGAACAAAT
AATAGGTTGTAAT
ATCATATAGACAATAACTAACAATTAATTAGTAACTGTTATCTCTTTTTTA ACTAACC
AACTA ACTATAT
ACCTATTAATACATCGTAATTATAGTTCTTAACATCTATTAATCATTGATTCGCTTCT
TTAATTTTTTAT
AAACTAACATTGTTAATTGAAAAGGGATAACATGTTACAGAATATAAATTATATATG
GATTTTTTTAAAA
AGGAAATACTTGACTGGAGTGTATATTTATCTCTTCATTATATAGCACGCGTGTGTTC
CAATTCTTCCAC
ATCCCATATAATACAGGATTATAATCTCATTCGAACATACGAGAAAGTGGATAAAA
CAATAGTTGATTTT

TTATCTAGGTTGCCAAATTTATTCCATATTTTAGAATATGGGGAAAATATTCTACATA
TTTATTCTATGG
ATGATGCTAATACGAATATTATAATTTTTTTTCTAGATAGAGTATTAAATATTAATAA
GAACGGGTCATT
TATACACAATCTCAGGTTATCATCATCCATTAATATAAAAAGAATATGTATATCAATT
AGTTAATAATGAT
CATCCAGATAATAGGATAAGACTAATGCTTGAAAATGGACGTAGAACAAGACATTT
TTTGTCTTATATAT
CAGATACAGTTAATATCTATATATGTATTTTAATAAATCATGGATTTTATATAGATGC
CGAAGACAGTTA
CGGTTGTACATTATTACATAGATGTATATATCACTATAAGAAATCAGAATCAGAATC
ATACAATGAATTA
ATTAAGATATTGTTAAATAATGGATCAGATGTAGATAAAAAAGATACGTACGGAAA
CACACCTTTTATCC
TATTATGTAAACACGATATCAACAACGTGGAATTGTTTGAGATATGTTTAGAGAATG
CTAATATAGACTC
TGTAGACTTTAATAGATATACACCTCTTCATTATGTCTCATGTCGTAATAAATATGAT
TTTGTAAGTTA
TTAATTTCTAAAGGAGCAAATGTTAATGCGCGTAATAAATTCGGAACACTCCATTT
TATTGTGGAATTA
TACACGGTATCTCGCTTATAAACTATATTTGGAATCAGACACAGAGTTAGAAATAG
ATAATGAACATAT
AGTTCGTCATTTAATAATTTTTGATGCTGTTGAATCTTTAGATTATCTATTATCCAGA
GGAGTTATTGAT
ATTAACATATCGTACTATATACAACGAAACATCTATTTACGACGCTGTCAGTTATAAT
GCGTATAATACGT
TGGTCTATCTATTAAACAGAAATGGTGATTTTGAGACGATTACTACTAGTGGATGTA
CATGTATTTTCGGA
AGCAGTCGCAAACAACAACAAAATAATAATGGAAGTACTATTGTCTAAACGACCAT
CTTTGAAAATTATG
ATACAGTCTATGATAGCAATTACTAAAAATAAACAACATAATGCAGATTTATTGAA
AATGTGTATAAAAT
ATACTGCGTGTATGACCGATTATGATACTCTTATAGATGTACAGTCGCTACAGCAAT
ATAAATGGTATAT

TTTAAAATGTTTCGATGAAATAGATATCATGAAGAGATGTTATATAAAAAATAAAA
CTGTATTCCAATTA
GTTTTTTGTATCAAAGACATTAATACTTTAATGAGATACGGTAAACATCCTTCTTTTCG
TGAAGTGCACTA
GTCTCGACGTATACGGAAGTCGTGTACGTAATATCATAGCATCTATTAGATATCGTC
AGAGATTAATTAG
TCTATTATCCAAGAAGCTGGATGCGGGAGATAAATGGTCGTGTTTTCTAACGAAAT
AAAATATAAAATA
TTGGAAAACTTTAACGATAACGAACTGTCCACATATCTAAAAATCTTATAAACACTA
TTAAAATATAAAA
TCTAAGTAGGATAAAAATCACACTACATCATTGTTTCCTTTTAGTGCTCGACAGTGTAT
ACTATTTTAAAC
ACTCATAAATAAAAAATGAAAACGATTTCCGTTGTTACGTTGTTATGCGTACTACCTG
CTGTTGTTTATTC
AACATGTACTGTACCCACTATGAATAACGCTAAATTAACGTCTACCGAAACATCGTT
TAATAATAACCAG
AAAGTTACGTTTACATGTGATCAGGGATATCATTCTTCGGATCCAAATGCTGTCTGC
GAAACAGATAAAT
GGAAATACGAAAATCCATGCAAAAAAATGTGCACAGTTTCTGATTACATCTCTGAA
CTATATAATAAACC
GCTATACGAAGTGAATTCCACCATGACACTAAGTTGCAACGGCGAAACAAAATATT
TTCGTTGCGAAGAA
AAAAATGGAAATACTTCTTGGAATGATACTGTTACGTGTCCTAATGCGGAATGTCAA
CCTCTTCAATTAG
AACACGGATCGTGTCAACCAGTTAAAGAAAAATACTCATTTGGGGAATATATGACT
ATCAACTGTGATGT
TGGATATGAGGTTATTGGTGCTTCGTACATAAGTTGTACAGCTAATTCTTGGAATGT
TATTCCATCATGT
CAACAAAAATGTGATATACCGTCTCTATCTAATGGATTAATTTCCGGATCTACATTTT
CTATCGGTGGCG
TTATACATCTTAGTTGTAAAAGTGGTTTTATACTAACGGGATCTCCATCATCCACATG
TATCGACGGTAA
ATGGAATCCCGTACTCCCAATATGTGTACGAACCTAACGAAGAATTTGATCCAGTGGA
TGATGGTCCCGAC

GATGAGACAGATTTGAGCAAACCTCTCGAAAGACGTTGTACAATATGAACAAGAAAT
AGAATCGTTAGAAG
CAACTTATCATATAATCATAGTGGCGTTAACAATTATGGGCGTCATATTTTAAATCTC
CGTTATAGTATT
AGTTTGTTCCTGTGACAAAAATAATGACCAATATAAGTTCCATAAATTGCTACCGTA
AATATAAATCCGT
TAAAATAATTAATAATTAATAATTAATAATTAATAACGAACAAGTATCAAAAGATT
AAAGACTTATAGCT
AGAATCAATTGAGATGTCTTCTTCAGTGGATGTTGATATCTACGATGCCGTTAGAGC
ATTTTACTCAGG
CACTATTATAACAAGAGATTTATTGTGTATGGAAGAAGTAACGCCATATTACATAAT
ATATACAGGCTAT
TTACAAGATGCGCCGTTATACCGTTCGATGATATAGTACGTACTATGCCAAATGAAT
CACGTGTAAACA
ATGGGTGATGGATACACTTAATGGTATAATGATGAATGAACGCGATGTTTCTGTAAG
CGTTGGCACCGGA
ATACTATTCATGGAAATGTTTTTCGATTACAATAAAAATAGTATCAACAATCAACTA
ATGTATGATATAA
TTAATAGCGTATCTATAATTCTAGCTAATGAGAGATATAGAAGCGCTTTTAACGACG
ATGGTATATACAT
CCGTAGAAATATGATTAACAAGTTGTACGGATACGCATCTCTAACTACTATTGGCAC
GATCGCTGGAGGT
GTTTGTTATTATCTGTTGATGCATCTAGTTAGTTTGTATAAATAATTATTTCAATATA
CTAGTTAAAATT
TTAAGATTTTAAATGTATAAAAACTAATAACGTTTTTTATTTGTAATAGGTGCATTA
GCATCCTATTCTGA
ATAATGAGTACACTCCGTTTAATAAACTGAGTGTAAACTCTATATAGATGGAGTAG
ATAATATAGAAAA
TTCATATACTGATGATAATAATGAATTGGTGTTAAATTTTAAAGAGTACACAATTTC
TATTATTACAGAG
TCATGCGACGTCGGATTTGATTCCATAGATATAGATGTTATAAACGACTATAAAATT
ATTGATATGTATA
CCATTGACTCGTCTACTATTCAACGCAGAGGTCACACGTGTAGAATATCTACCAAAT
TATCATGCCATTA

TGATAAGTACCCTTATATTCACAAATATGATGGTGATGAGCGACAATATTCTATTAC
 TGCAGAGGGGAAAA
 TGCTATAAAGGAATAAAATATGAAATAAGTATGATCAACGATGATACTCTATTGAG
 AAAACATACTCTTA
 AAATTGGATCTACTTATATATTTGATCGTCATGGACATAGTAATACATATTATTCAA
 AATATGATTTTAA
 AAAATTTAAAATATATTATCACTTCAGTGACAGTAGTCAAATAACAAACAACACCAT
GAGATATATTATA
ATTCTCGCAGTTTTGTTCATTAATAGTATACACGCTAAAATAACTAGTTATAAGTTTG
AATCCGTCAATT
TTGATTCCAAAATTGAATGGACTGGGGATGGTCTATACAATATATCCCTTAAAAATT
ATGGCATCAAGAC
GTGGCAAACAATGTATACAAATGTACCAGAAGGAACATACGACATATCCGCATTTC
CAAAGAATGATTTC
GTATCTTTCTGGGTAAATTTGAACAAGGCGATTATAAAGTGGAAGAGTATTGTACG
GGACTATGCGTCG
AAGTAAAAATTGGACCACCGACTGTAACATTGACTGAATACGACGACCATATCAAT
TTGTACATCGAGCA
TCCGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAAAGATTCCTATTTACAAACGCGGTGACATGTG
TGATATCTACTTG
TTGTATACGGCTAACTTCACATTCGGAGATTCTGAAGAACCAGTAACATATGATATC
GATGACTACGATT
GCACGTCTACAGGTTGCAGCATAGACTTTGCCACAACAGAAAAAGTGTGCGTGACA
GCACAGGGAGCCAC
AGAAGGGTTTCTCGAAAAAATTACTCCATGGAGTTCGGAAGTATGTCTGACACCTAA
AAAGAATGTATAT
ACATGTGCAATTAGATCCAAAGAAGATGTTCCCAATTTCAAGGACAAAATGGCCAGA
GTTATCAAGAGAA

xx

AATTTAATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAATTTCTCGGTAGCACATCAAATGAT
GTTACCACTTT

xxxxxxxxxxxxxx

TCTTAGCATGCTTAACTTGACTAAATATTCATAACTAATTTTATTAATGATACAAAAA
 CGAAATAAAAC

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

TGCATATTATACACTGGTTAACGCCCTTATAGGCTCTAACCATTTTCAAGATGAGGT
CCCTGATTATAGT

XXXXXXXXXXXX

CCTTCTGTTCCCTCTATCATCTACTCCATGTCTATTAGACGATGTGAGAAGACTGAA
GAGGAAACATGG

GGATTGAAAATAGGGTTGTGTATAATTGCCAAAGATTTCTATCCCGAAAGAACTGAT
TGCAGTGTTCATC

TCCCAACTGCAAGTGAAGGATTGATAACTGAAGGCAATGGATTCAGGGATATACGA
AACACCGATAAATT

ATAAAAAAAGCAATGTGTCCGCTGTTTCCGTTAATAATACTATTTTCGTAACCTGGCG
GATTATTCATAAA

TAACTCTAATAGCACGATCGTGGTTAACAATATGGAAAACTTGACATTTATAAAGA
CAAACAATGGTCG

ATTATAGAAATGCCTATGGCTAGGGTATATCACGGCATCGACTCGACATTTGGAATG
TTATATTTTGCCG

GAGGTCTATCCGTTACCGAACAATATGGTAATTTAGAGAAAAACAACGAGATATCT
TGTTACAATCCTAG

AACGAATAAGTGGTTTGATATTTTCATATACTATTTATAAGATATCCATATCATCATTG
TGTAAACTAAAT

AACGTCTTCTATGTATTTAGTAAGGACATTGGATATGTGGAAAAGTATGATGGTGCA
TGGAAGTTAGTAC

ATGATCGTCTCCCCGCTATAAAGGCATTATCAACTTCTCCTTATTGATTGAAAATGA
AAATATAAATAGT

TTTTATGTATAGCAGTATTACCCTATAGTTTTATTGCTTACTACTAACATGGATACAG
ATACAGATACAG

ATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATGTTACAAATGTAGAAGAT
ATCATAAATGAAAT

AGATAGAGAGAAAGAAGAAATACTAAAAAATGTAGAAATTGAAAATAATAAAAAC
ATTAACAAGAATCAT

CCAAGTGGATATATTAGAGAAGCACTCGTTATTAATACAAGTAGTAATAGTGATTCC
ATTGATAAAGAAG

TTATAGAATGTATCAGTCACGATGTAGGAATATAGATCATATCTACTAATTTTTATA
ATCAATACAAAAC

ATAAAAAACAACCTCGTTATTACATAGCAGGCATGGAATCCTTCAAGTATTGTTTTGA
TAACGATGGCAAG
AAATGGATTATCGGAAATACTTTATATTCTGGTAATTCAATACTCTATAAGGTCAGA
AAAAATTTCACTA
GTTCGTTCTACAATTACGTAATGAAGATAGATCACAAATCACACAAGCCATTGTTGT
CTGAAATACGATT
CTATATATCTGTATTGGATCCTTTGACTATCGACAACCTGGACACGGGAACGTGGTAT
AAAGTATTTGGCT
ATTCCAGATCTGTATGGAATTGGAGAAACCGATGATTATATGTTCTTCGTTATAAAG
AATTTGGGAAGAG
TATTCGCCCCAAAGGATACTGAATCAGTCTTCGAAGCATGTGTCACTATGATAAACA
CGTTAGAGTTTAT
ACACTCTCGAGGATTTACCCATGGAAAAATAGAACCGAGGAATATACTGATTAGAA
ATAAACGTCTTTCA
CTAATTGACTATTCTAGAACTAACAACTATACAAGAGTGGAACTCACATATAGAT
TACAACGAGGACA
TGATAACTTCAGGAAATATCAATTATATGTGTGTAGACAATCATCTTGGAGCAACAG
TTTCAAGACGAGG
AGATTTAGAAATGTTGGGATATTGCATGATAGAATGGTTCGGTGGCAAACCTCCATG
GAAAAACGAAAGT
AGTATAAAAGTAATAAAACAAAAAAAAGAATATAAAAAATTTATAGCTACTTTCTT
TGAGGACTGTTTTTC
CTGAAGGAAATGAACCTCTGGAATTAGTTAGATATATAGAATTAGTATACACGTTAG
ATTATTCTCAAAC
TCCTAATTATGACAGACTACGTAGACTGTTTATACAAGATTGAAATTATATTCTTTTT
TTATAGAGTGTG
GTAGTGTTACGGATATCTAATATTAATATTAGACTATCTCTATCGCGCTACACGACC
AATATCGATTACT
ATGAATATCTTCTATGAAAGGAGAGAATGTATTCATTTCTCCAGCGTCAATCTCGTC
AGTATTGACAATA
CTGTATTATGGAGCTAATGGATCCACTGCTGAACAGCTATCAAAATATGTAGAAACG
GAGGAGAACACGG
ATAAGGTTAGCGCTCAGAATATCTCATTCAAATCCATAAATAAAGTATATGGGCGAT
ATTCTGCCGTGTT

TAAAGATTTCTTTTTGGGAAAAATTGGCGATAAGTTTCAAACGTGTGACTTCACTGA
 TTGTCGCACTATA
 GATGCAATCAACAAGTGTGTAGATATCTTTACTGAGGGGAAAATCAATCCACTATTG
 GATGAACCATTTGT

CTCCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAAGCAAAATGGTTGACGCCATTTCGAAAAG
 GAATTTACCAGTG

ATTATCCCTTTTACGTATCACCAACGGAAATGGTAGATGTAAGTATGATGTCTATGT
 ACGGCGAGCTATT

TAATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCGGCAACTTTTCAATCATAGAACTGCCATA
 TGTTGGAGATACT

AGTATGATGGTCATTCTTCCAGACAAGATTGATGGATTAGAATCCATAGAACAAAAT
 CTAACAGATACAA

ATTTTAAGAAATGGTGTAACCTCTCTGGATGCTATGTTTATAGATGTTACATTCCCAA
 GTTTAAGGTAAC

AGGCTCGTATAATCTGGTGGATACTCTAGTAAAGATCCGCTGATGGAAACACAGTG
 AATGCTAGATTGTC

-----+++++

CAGCGTGTCCCCAGGACAAGGTAAGGACTCTCCCGCGATCACTCGTGAAGAAGCTC
 TGGCTATGATCAAA

+++++

+

GACTGTGAGGTGTCTATCGACATCAGATGTAGCGAAGAAGAGAAAGACAGCGACAT
 CAAGACCCATCCAG

+++++

+

TACTCGGGTCTAACATCTCTCATAAGAAAGTGAGTTACGAAGATATCATCGGTTCAA
 CGATCGTCGATAC

+++++

```

+
AAAATGTGTCAAGAATCTAGAGTTTAGCGTTCGTATCGGAGACATGTGCAAGGAAT
CATCTGAACTTGAG
+++++
+
GTCAAGGATGGATTCAAGTATGTCGACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACCGATGA
TACTTCACTCATCG
+++++
+
ATTCAACAAAACSTCAAAGCGTGTGTCTGA
+++++

```

(последовательность, имеющая * под буквами: оставшаяся часть гена C2L (т.е. частичный ген C2L);

последовательность, имеющая # под буквами: оставшаяся часть гена F3L (т.е. частичный ген F3L);

последовательность, имеющая - под буквами: оставшаяся часть гена B14R (т.е., частичный ген B14R);

последовательность, имеющая + под буквами: оставшаяся часть гена B29R (ITR) (т.е. частичный ген B29R (ITR));

подчеркнуто: последовательность, которая делетирована и замещена в SEQ ID NO: 210;

курсивом и жирным шрифтом: часть гена B8R, которая остается в SEQ ID NO: 210;

последовательности, имеющие x под буквами: потенциальные регуляторные последовательности транскрипции гена B9R.)

Таблица 44. Обозначение определенных сокращений, используемых в Табл. 43 и 45

Обозначение	Описание
SKV ^{B8R+}	СорMD5p3p
SKV	СорMD5p3p с делецией гена B8R
1	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (содержащее тяжелую и легкую цепи ипилимумаба с T2A, расположенным между тяжелой и легкой цепями).
1sc	Одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела к CTLA-4 человека
m1sc	Одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела к CTLA-4 мыши

	(9D9)
2	FLT3L (FLT3L человека, который перекрестно реагирует как у человека, так и у мыши)
3	IL12p35-TM человека
m3	IL12p35-TM человека
SKV-123-v2	SKV-123 с промотором B8R и B19R, контролирующим FLT3LG
3F	IL12p70-TM человека (p40-p35-TM)
m3F	IL12p70-TM мыши (p40-p35-TM)
HeLa	Клеточная линия рака шейки матки человека
U2OS	Эпителиальная линия клеток остеосаркомы кости человека
HT-29	Клеточная линия колоректального рака человека
CT26.WT	Клеточная линия колоректального рака мыши
COLO-205	Клеточная линия колоректального рака человека
MiaPaca-2	Клеточная линия рака поджелудочной железы человека

Таблица 45. Таблица векторов

Название вектора	Трансген и промотор/локус вставки/комментарии	Репликационный компетентный	Цитотоксичность в отношении линии раковых клеток*	Экспрессия трансгена	Тестируемые линии раковых клеток
Векторы на основе SKV с антителом к CTLA-4					
SKV-1sc-eGFP	Одноцепочечный переменный фрагмент антитела к CTLA-4 человека, управляемый промотором B8R; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-m1sc-eGFP	Одноцепочечный переменный фрагмент антитела к CTLA-4 мыши (9D9), управляемый промотором B8R; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
CorMD5p3p-1-eGFP	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи и пилимуаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; eGFP, управляемый промотором E3L. Вставлен между границами делеции	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	5p.				
СорMD5p3 p-1	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи ипилиумаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R. Вставлен между границами делеции 5p.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
SKV-1- eGFP	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи ипилиумаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; eGFP, управляемый промотором E3L. Вставлен между	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	границами делеции 5p. Содержит делецию гена B8R.				
SKV-1	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи и пилимуаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R. Вставлен между границами делеции 5p. Содержит делецию гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
Векторы на основе SKV с FLT3L					
SKV-2-eGFP	FLT3L, управляемый промотором B8R и промотором B19R; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	делеция гена B8R.				
Векторы на основе SKV с IL12					
SKV-3-eGFP	IL12p35-TM человека, управляемый промотором B8R и поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
SKV-m3-eGFP	IL12p35-TM мыши, управляемый промотором B8R и поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	делеция гена B8R.				
SKV-m3F-eGFP	IL12p70-TM (p40- p35-TM) мыши, управляемый промоторм B8R и поздним промоторм, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промоторм p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
SKV-3F-eGFP	IL12p70-TM (p40- p35-TM) человека, управляемый промоторм B8R и поздним промоторм, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промоторм p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	делеция гена B8R.				
Векторы на основе SKV с антителом к CTLA-4 и FLT3L					
SKV-1sc2-eGFP	Одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела к CTLA-4, управляемый промотором B8R, FLT3L управляемый промотором B19R; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
Векторы на основе SKV с антителом к CTLA-4 и IL12					
SKV-1sc3-eGFP	Одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела к CTLA-4 человека, управляемый промотором B8R; IL12p35-TM человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561;	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
Векторы на основе SKV с FLT3L и IL12					
SKV-23-eGFP	FLT3L, управляемый промотором B8R; IL12p35-TM человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
SKV-2m3-eGFP	FLT3L, управляемый промотором B8R; IL12p35-TM мыши, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-2m3- v2-eGFP	FLT3L, управляемый промотором B8R и промотором B19R; IL12p35-TM мыши, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
SKV-2m3- v2	FLT3L, управляемый промотором B8R и промотором B19R; IL12p35-TM мыши, управляемый поздним промотором, имеющим	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
Векторы на основе SKV с антителом к CTLA-4, FLT3L и IL12					
SKV-1sc23-eGFP	Одноцепочечный переменный фрагмент антитела к CTLA-4 человека, управляемый промотором B8R; FLT3L, управляемый промотором B19R; IL12p35-TM человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
SKV-1sc23	Одноцепочечный	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	вариабельный фрагмент антитела к CTLA-4 человека, управляемый промотором B8R; FLT3L, управляемый промотором B19R; IL12p35-TM человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-123- eGFP	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи ипилимумаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; FLT3L управляемый	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	промотором B8R; IL12p35-ТМ человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором E3L, и ниже антитело к CTLA-4 человека. Антитело к CTLA-4 человека и eGFP вставлены в пределах делеции 5p и в антисмысловой ориентации. IL12p35-ТМ человека и FLT3L вставлены в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-123	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	цепи и пилимумаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; FLT3L управляемый промотором B8R; IL12p35-ТМ человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. Антитело к CTLA-4 человека вставлено в пределах делеции 5p и в антисмысловой ориентации. IL12p35-ТМ человека и FLT3L вставлены в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-123-v2-eGFP	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело,	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	содержащее тяжелую и легкую цепи и пилимуаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; FLT3L управляемый промотором B8R и промотором B19R; IL12p35-ТМ человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5, и ниже антитело к CTLA-4 человека. Антитело к CTLA-4 человека и eGFP вставлены в пределах делеции 5p и в антисмысловой ориентации. IL12p35-ТМ человека и FLT3L вставлены в локус B8R, результатом				
--	--	--	--	--	--

	чего является делеция гена B8R.				
SKV-123-v2	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи и пилимумаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; FLT3L управляемый промотором B8R и промотором B19R; IL12p35-ТМ человека, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. Антитело к CTLA-4 человека вставлено в пределах делеции 5p и в антисмысловой ориентации. IL12p35-ТМ	Да	Да	Да	HeLa U2OS HT-29 CT26.WT COLO-205 MiaPaca-2

	человека и FLT3L вставлены в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV- m1sc2m3- eGFP	Одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела к CTLA-4 мыши (9D9), управляемый промотором B8R; FLT3L, управляемый промотором B19R; IL12p35-TM мыши, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS
SKV-12m3- v2-eGFP	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	тяжелую и легкую цепи и пилимуаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; FLT3L управляемый промотором B8R и промотором B19R; IL12p35-ТМ мыши, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Антитело к CTLA-4 человека и eGFP вставлены в пределах делеции 5p. IL12p35-ТМ мыши и FLT3L вставлены в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-123F-v2-eGFP	Полноразмерное антитело к CTLA-4	Да	Да	Да	HeLa U2OS

человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи ипилимумаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; FLT3L управляемый промотором B8R и промотором B19R; IL12p70-TM человека (p40-p35), управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Антитело к CTLA-4 человека и eGFP вставлены в пределах делеции 5p. IL12p70-TM (p40- p35-TM) человека и FLT3L вставлены в локус B8R,				
---	--	--	--	--

	результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-123F-v2	Полноразмерное антитело к CTLA-4 человека (полноразмерное антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи и пилимуаба с T2A, находящимся между тяжелой и легкой цепями), управляемое промотором H5R; FLT3L управляемый промотором B8R и промотором B19R; IL12p70-TM человека (p40-p35-TM), управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561. Антитело к CTLA-4 человека вставлено в пределах делеции 5p. IL12p70-TM (p40-	Да	Да	Да	HeLa U2OS

	р35-TM) человека и FLT3L вставлены в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.				
SKV-m1sc2m3F-eGFP	Одноцепочечный переменный фрагмент антитела к CTLA-4 мыши (9D9), управляемый промотором B8R; FLT3L, управляемый промотором B19R; IL12p70-TM (p40-p30-TM) мыши, управляемый поздним промотором, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; eGFP, управляемый промотором p7.5. Вставлен в локус B8R, результатом чего является делеция гена B8R.	Да	Да	Да	HeLa U2OS

* Раковые клетки, инфицированные вирусом при MOI, составляющем 0,01.

Таблица 46. Полиморфизм нуклеотидов в геноме вируса Copenhagen

Ссылк	Положен	Эталонная	Полиморфизм	Ген	Изменение	Изменени
-------	---------	-----------	-------------	-----	-----------	----------

а вие GenBank	е	последовательно сть				е АК
M35027	34	G	A		Не относящееся к кодированию белка	
M35027	58	GTTAG	ATTAA		Не относящееся к кодированию белка	
M35027	12006	ACCCCCA	ACCCCCCA,CCCC CA	C14 L	Сдвиг рамки	p.Cys70fs
M35027	16033	A	G		Не относящееся к кодированию белка	
M35027	23443	C	T	C2L	Синонимичн ый вариант	p.Arg238A rg
M35027	24256	G	C	C1L	Синонимичн ый вариант	p.Arg215A rg
M35027	25525	G	C	N2L	Изменение аминокислот ы	p.Pro121Ar g
M35027	35080	CG	GC	F3L	Изменение аминокислот ы	p.Thr313Se r
M35027	44312	A	G	F13 L	Синонимичн ый вариант	p.Asp256A sp
M35027	46742	CG	GC	F16 L	Изменение аминокислот	p.Arg10Ala

					ы	
M35027	77258	A	T	G7L	Изменение аминокислот ы	p.Val348Glu
M35027	81834	G	A	L3L	Изменение аминокислот ы	p.Leu138Phe
M35027	85139	T	C	J3R	Изменение аминокислот ы	p.Val229Ala
M35027	104656	C	T	D6R	Изменение аминокислот ы	p.Thr280Met
M35027	145840	T	A		Не относящееся к кодированию белка	
M35027	148905	A	T	A41 L	Синонимичн ый вариант	p.Thr84Thr
M35027	152700	GCG	GCCG	A46 R	Сдвиг рамки	p.Asn186fs
M35027	179727	TGGGGGT	TGGGGGGT,TGGGG GG		Не относящееся к кодированию белка	
M35027	191671	G	A		Не относящееся к кодированию белка	
M35027	191695	GTTAG	ATTAA		Не относящееся	

					к кодированию белка	
--	--	--	--	--	---------------------------	--

1.3 Примеры

Следующие примеры представлены для того, чтобы продемонстрировать специалистам в данной области техники описание того, как композиции и способы, заявленные в данном документе, осуществляются, изготавливаются и оцениваются, и предназначены для того, чтобы быть исключительно иллюстративными для настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатель считает своим изобретением.

6.1. Пример 1 – Обнаружение OncoVac

Открытые рамки считывания (ORF) 59 штаммов поксвирусов группировали в ортологи и выравнивали на уровне аминокислот (см. Фиг. 1 касательно филогенетического анализа). Для определения родства всех штаммов осуществляли байесовский анализ. Поксвирусы очень разнообразны по содержанию генов и диапазону хозяев. Существует несколько природных штаммов осповакцины дикого типа, которые отличаются друг от друга.

На Фиг. 33 изображен процент генов, делетированных в штамме CopMD5p3p (Табл. 2), в геномах различных поксвирусов. Каждая точка на графике представляет один геном поксвируса. Поиск по гомологии использовали для запроса поксвирусов из других клад с аминокислотными последовательностями генов из Табл. 2 из генома штамма Copenhagen. Количество делетированных генов, присутствующих в других поксвирусах, уменьшается с увеличением их дивергенции.

Штаммы осповакцины дикого типа смешивали при равном количестве бляшкообразующих единиц и секвенировали с помощью NGS (пул при введении). Полученную смесь трижды пассировали в разных линиях раковых клеток. Конечную популяцию секвенировали с помощью секвенирования NGS Illumina. Считывания (короткие фрагменты ДНК) относили к различным штаммам на основе идентичности последовательностей и использовали для расчета процента каждого штамма в конечной популяции. Численность различных вирусных штаммов после пассирования 5 вирусов осповакцины в различных типах опухолей показана на Фиг. 2. Штамм Copenhagen способен превосходить в росте другие штаммы и, следовательно, размножаться быстрее.

Различные штаммы осповакцины дикого типа также использовали для инфицирования при низком значении PFU (1×10^4) различных биоптатов опухолей пациентов. Каждый штамм инфицировали в среднем в 4 повторностях, каждый из которых содержал три биоптата опухоли размером 2 x 2 мм. Репликацию оценивали посредством титрования вирусов и выражали в виде бляшкообразующих единиц (PFU), как показано на Фиг. 3. Штамм Copenhagen вырастает до более высоких титров, чем другие штаммы, и поэтому реплицируется быстрее в образцах пациентов *ex-vivo*. Биоптаты *ex-vivo* пациента хорошо имитируют трехмерную опухоль пациента.

Штаммы осповакцины дикого типа затем подвергали анализу бляшек на клетках U2-OS с наложением 3% СМС. Через два дня после инфицирования измеряли размер 20-30 бляшек для каждого штамма. Измерения размера бляшек для штаммов Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister и Tian Tan показаны на Фиг. 4. На образование бляшек влияет способность вируса реплицироваться, распространяться и оказывать уничтожающее действие. Более крупные размеры бляшек, наблюдаемые для штамма Copenhagen, предполагают, что этот штамм превосходит эти способности, которые важны для разработки онколитического вируса.

В конечном итоге, все 59 геномов поксвирусов из Фиг. 1 использованы для поиска ORF и группировки в ортологические группы. Группы, содержащие гены штамма Copenhagen, наносили на график в зависимости от местоположения гена в геноме штамма Copenhagen (ось x) и размера группы (ось y). Когда все 59 видов имеют один и тот же ген, считается, что консервативность составляет 100%. Было обнаружено, что гены, которые являются частью основных делеций CopMD5p и CopMD3p, менее важны для репликации вируса, поскольку их делеция не влияет на приспособленность.

Новый фенотип обнаружили путем делетирования ранее не охарактеризованного гена A47L. Делетирование A47L индуцировало штамм Copenhagen вируса образовывать более крупные бляшки.

Глубокое секвенирование NGS Illumina продемонстрировало наличие крупных делеций в процессе очистки бляшек. CopMD5p и CopMD3p представляют собой клоны, которые очищали от бляшек и, как было обнаружено, они несут основные геномные делеции. Эти 2 клон использовали для совместной инфекции монослоя клеток HeLa с высоким значением MOI (MOI 10) для того, чтобы индуцировать рекомбинацию. Случайный выбор бляшек и ПЦР выявили наличие двойной делеции CopMD5p3p, которая содержала делеции обоих геномов (см. Фиг. 5). Таким образом, были обнаружены две встречающиеся в природе делеции в популяции штамма Copenhagen дикого типа. Эти 2 делеции объединяли и очищали для получения реплицирующегося вируса, обозначаемого

в данном документе «СорMD5p3p», который проявляет делеции в C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, а также делеции в каждой из копий ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В данном контексте «СорWT» относится к штамму Copenhagen дикого типа вируса осповакцины, «СорMD5p» относится к штамму Copenhagen вируса осповакцины, несущему делеции в иллюстративных 5'-генах (C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L), а «СорMD3p» относится к штамму Copenhagen вируса осповакцины, несущему делеции в иллюстративных 3'-генах (B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R), а также делеции в каждой из копий ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

6.2. Пример 2 - Гибель раковых клеток

Раковые клетки инфицировали СорMD5p3p в диапазоне значений MOI (от 1 до 0,01) в 24-луночных планшетах в 4 повторностях. Через два дня после инфицирования вирусом планшеты окрашивали кристаллическим фиолетовым. Краситель кристаллический фиолетовый растворяли в SDS и считывали спектрофотометрически. Данные представлены в виде процента поглощения неинфицированных клеток (см. Фиг. 6). Эти данные показывают, что большинство линий раковых клеток погибают быстрее при воздействии вируса СорMD5p3p.

Способность штамма Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и нескольких модифицированных вирионов Copenhagen вируса осповакцины индуцировать противоопухолевый иммунный ответ и размножаться в различных линиях раковых клеток также изображена на Фиг. 23, 24 и 26-32.

6.3. Пример 3 – Рост в раковых клетках

Четыре линии раковых клеток инфицировали СорMD5p3p при низком значении MOI (0,001) в 24-луночных планшетах в трех повторностях, и в разные моменты времени вирус собирали и титровали. Время 0 ч представляет собой введение. Кривые роста HeLa, 786-O, HT-29 и MCF7 изображены на Фиг. 7. Эти данные демонстрируют, что способность модифицированного вируса СорMD5p3p расти *in vitro* не нарушена. Это означает, что вирус способен к репликации даже при наличии интерфероновой реакции. Способность реплицироваться в клеточных линиях млекопитающих дает еще одно важное преимущество. В результате этого вирусы можно производить с повышенной скоростью и эффективностью.

6.4. Пример 4 – Рост в образцах опухоли пациента

Образцы опухоли пациента получали непосредственно после хирургического вмешательства и разрезали на биоптаты размером 2 мм x 2 мм. Три биоптата инфицировали небольшим количеством вируса (1×10^4 PFU), либо штаммом Copenhagen дикого типа, либо CopMD5p3p. Через 72 часа выход вируса оценивали с помощью анализа бляшек и конечный титр вирусов выражали в виде PFU (см. Фиг. 8). Эти данные демонстрируют, что модифицированный вирус CopMD5p3p может реплицироваться в свежих образцах опухоли пациента. Репликация в образцах опухоли пациента представляет собой хорошую модель репликации в трехмерной опухоли пациента.

6.5. Пример 5 – Синцитий в клетках U2-OS

Монослой клеток U2-OS инфицировали либо штаммом Copenhagen дикого типа, либо штаммом CopMD5p3p вируса. Через 2 часа среду заменяли на среду для перекрытия, как это делали для анализа бляшек. Через 48 часов после инфицирования делали изображения с помощью EVOS для оценки фенотипа бляшек (см. Фиг. 9). Считается, что слияние клеток, также известное как синцитий, способствует распространению вируса, поскольку неинфицированные клетки сливаются с инфицированными. Кроме того, было продемонстрировано, что слитые клетки иммуногенны и в случае раковых клеток могут способствовать инициированию противоопухолевого иммунного ответа.

6.6. Пример 6 – Синцитий в клетках 786-О

Монослой клеток 786-О инфицировали либо штаммом Copenhagen дикого типа, либо штаммом CopMD5p3p вируса. Через 24 ч делали изображения с помощью EVOS при 10-кратном увеличении (см. Фиг. 10). Это является дополнительным свидетельством наличия синцития. На Фиг. 9 изображен фенотип бляшки. В текущем эксперименте монослой клеток инфицировали без перекрытия. Большинство клеток, инфицированных вирусом CopMD5p3p, сливались.

6.7. Пример 7 – Контроль опухолей и потеря веса в мышинной модели

В организм бестимусных мышей CD-1 засевали ксенотрансплантат рака толстой кишки человека HT-29. После того, как подкожные опухоли достигли размера приблизительно 5 мм × 5 мм, мышей обрабатывали трижды (пунктирные линии) с интервалом 24 часа 1×10^7 PFU любого вируса осповакцины внутривенно. Примерно через день у мышей измеряли размер опухоли и потерю веса (см. Фиг. 11). Этот эксперимент демонстрирует, что CopMD5p3p представляет собой гораздо более

безопасный вирус, поскольку он не вызывает потери веса или других признаков заболевания у бестимусных мышей с ослабленным иммунитетом. Этот эксперимент также демонстрирует, что CopMD5p3p способен контролировать рост опухоли аналогично исходному штамму Copenhagen дикого типа вируса.

6.8. Пример 8 – Образование очагов оспы

Бестимусным мышам CD-1 вводили однократно 1×10^7 PFU любого вируса осповакцины внутривенно, по шесть мышей на группу. Через две недели после обработки мышей умерщвляли и фотографировали хвосты. Поражения оспой на хвостах подсчитывали вручную на хвосте каждой мыши. Иллюстративные изображения показаны на Фиг. 12. Этот эксперимент демонстрирует, что CopMD5p3p представляет собой гораздо более безопасный вирус, поскольку он не вызывает образования каких-либо очагов оспы у бестимусных мышей с ослабленным иммунитетом. Это важно, поскольку предыдущие клинические данные по онколитической осповакцине показали, что у пациентов после лечения развиваются очаги оспы. Нокаут тимидинкиназы (ТК) представляет собой популярный способ повышения безопасности OV (онколитического вируса), который в настоящее время присутствует в онколитической осповакцине III фазы и в онколитическом T-Ves, одобренном FDA. Данные показывают, что делетирование ТК не играет решающей роли в этом анализе, где у мышей развиваются поражения оспой при заражении вирусами с делетированной ТК, но не развиваются поражения оспой в случае CopMD5p3p, который имеет интактную ТК.

6.9. Пример 9 – Биораспределение вируса осповакцины по IVIS после системного введения

Вирусы осповакцины Wyeth дикого типа, Copenhagen дикого типа и CopMD5p3p конструировали для экспрессии люциферазы светлячка (Fluc) посредством трансфекции инфицированных клеток плазмидой pSEM1, заменяющей ТК на Fluc. Вирусы очищали и экспандировали. Все вирусы представляют собой нокауты по ТК и кодируют функциональный Fluc в своем локусе ТК.

Затем в организм бестимусных мышей CD-1 засеивали ксенотрансплантат рака толстой кишки человека HT-29. После того, как подкожные опухоли достигли размера примерно 5 мм x 5 мм, мышам обрабатывали однократно 1×10^7 PFU любого вируса, кодирующего Fluc вируса осповакцины, внутривенно, по четыре мыши на группу. Через четыре дня после обработки мышам вводили i.p. (внутрибрюшинно) люциферин и визуализировали с помощью IVIS на наличие вируса (см. Фиг. 13). Этот эксперимент

демонстрирует, что CopMD5p3p представляет собой гораздо более безопасный вирус, поскольку он более специфичен для опухоли. Другие вирусы демонстрируют репликацию мишеней в хвосте, мышцах, лапах и интраназальной полости. CopMD5p3p локализуется только в опухоли. Как продемонстрировано на предыдущих Фиг. 12 и 13, в хвосте обнаруживается меньше CopMD5p3p по сравнению с другими штаммами. На Фиг. 14 изображено, что CopMD5p3p также имеет более низкие титры в других органах по сравнению с другими онколитическими вирусами осповакцины. Поскольку CopMD5p3p реплицируется при том же уровне, что и другие вирусы в опухоли, но меньше в нецелевых тканях, CopMD5p3p лучше соответствует профилю онколитического вируса.

Дополнительный пример биораспределения различных векторов на основе вируса осповакцины, включая штамм Copenhagen дикого типа вируса осповакцины и несколько модифицированных вирионов Copenhagen вируса осповакцины, изображен на Фиг. 25.

6.10. Пример 10 – Иммуногенность вируса осповакцины в РВМС человека

РВМС выделяли из крови здоровых доноров-людей ($n = 2$). РВМС инкубировали с любым вирусом осповакцины в течение 24 часов и проверяли маркеры ранней активации с помощью проточной цитометрии (см. Фиг. 15). Этот эксперимент показывает, что CopMD5p3p более иммуногенен и легче обнаруживается иммунными клетками. Мы считаем, что это желательный признак, поскольку OV, реплицирующиеся в опухолевой ткани, должны активировать иммунные клетки для успешного противоопухолевого иммунного ответа.

6.11. Пример 11 – Иммуногенность вируса осповакцины в спленоцитах мыши

Иммунокомпетентным мышам Balb/C внутривенно вводили вирус осповакцины в количестве $1e7$ PFU. Через один или два дня мышей умерщвляли, собирали селезенки и анализировали в отношении иммунной активации с помощью проточной цитометрии (см. Фиг. 16). Этот эксперимент показывает, что CopMD5p3p более иммуногенен и легче обнаруживается иммунными клетками мыши. Эти данные хорошо дополняют предыдущую Фиг. 15, поскольку большинство экспериментов *in vivo* проводится на мышах.

6.12. Пример 12 – Иммуногенность вируса осповакцины в клетках человека

Раковые клетки человека 786-О инфицировали любым вирусом при значении MOI, составляющем 0,01. На следующий день клетки собирали и ядра и цитоплазму разделяли с помощью фракционирования клеток. Белок экстрагировали из каждой фракции и

анализировали в отношении субъединиц p65 и p50 NF-kB (см. Фиг. 17). Иммунный фактор транскрипции NF-kB инициировал иммунный ответ после того, как его субъединицы p65 и p50 перемещали в ядро. Некоторые вирусы обладают иммунодепрессивным действием и блокируют эту транслокацию, предупреждая иммунный ответ. Подавление функции NF-kB противоречит цели использования онколитических вирусов в сочетании с иммунотерапевтическими подходами. Таким образом, CopMD5p3p является более предпочтительным вирусом, поскольку ведет себя аналогично MG-1.

6.13. Пример 13 – Синергия с ингибитором иммунных контрольных точек антителом к CTLA-4 в модели агрессивной меланомы

В организм иммунокомпетентных мышей C57BL/6 засевали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли меланомы B16-F10. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей составлял примерно 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом CopMD5p3p, получали три дозы $1e7$ PFU в опухоль (внутри опухоли) с интервалом в один день. Мыши, обработанные антителом к CTLA-4, получали пять доз антитела по 100 мкг i.p. с разницей в один день. Выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. Фиг. 18). В этом эксперименте мы проверили, может ли онколитический эффект нашего вируса CopMD5p3p сочетаться с хорошо известным ингибитором контрольных точек CTLA-4 в очень агрессивной мышинной модели меланомы. Средняя выживаемость мышей, получавших вирус и контрольную точку, была выше, чем в любой другой группе. Это говорит о том, что CopMD5p3p обладает некоторыми стимулирующими свойствами, которые действуют синергетически с иммунотерапией, блокирующей контрольные точки.

6.14. Пример 14 – Синергия с ингибитором иммунных контрольных точек антителом к CTLA-4

В организм иммунокомпетентных мышей Balb/ C засевали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей составлял примерно 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получали три (с интервалом 24 ч, первые три пунктирные линии) дозы $1e7$ PFU в опухоль (внутри опухоли). Мыши, обработанные антителом к CTLA-4, получали пять (с интервалом 24 ч, пунктирные линии) 100 мкг доз антитела i.p. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. Фиг. 19). Данные показывают, что вирус осповакцины, нокаутный по ТК, не работает так же хорошо с

антителом к CTLA-4, как CopMD5p3p. Это указывает на то, что CopMD5p3p более иммуногенен и в большей степени способен вызывать противоопухолевый иммунный ответ.

6.15. Пример 15 – Синергия с ингибитором иммунных контрольных точек антителом к PD1

В организм иммунокомпетентных мышей Balb/ С засекали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей составлял примерно 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получали три (с интервалом 24 ч, первые три пунктирные линии) дозы $1e7$ PFU в опухоль (внутри опухоли). Мыши, обработанные антителом к PD1, получали пять (с интервалом 24 ч, последние пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела i.p. через 24 ч после последней дозы вируса осповакцины. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. Фиг. 20). Данные показывают, что вирус осповакцины, нокаутный по ТК, не работает так же хорошо с антителом к PD1, как CopMD5p3p. Это указывает на то, что CopMD5p3p более иммуногенен и в большей степени способен вызывать противоопухолевый иммунный ответ.

6.16. Пример 16 – Синергия с ингибиторами иммунных контрольных точек, антителом к PD1 и антителом к CTLA-4

В организм иммунокомпетентных мышей Balb/ С засекали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей составлял примерно 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получали три (с интервалом 24 ч, первые три пунктирные линии) дозы $1e7$ PFU в опухоль (внутри опухоли). Мыши, обработанные антителом к CTLA-4, получали пять (с интервалом 24 ч, первые пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела i.p. Мыши, обработанные антителом к PD1, получали пять (с интервалом 24 ч, последние пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела i.p. через 24 ч после последней дозы вируса осповакцины. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. Фиг. 21). В этом эксперименте мы проверяли, может ли более низкая доза (25 мкг вместо 100 мкг) антитела к ингибитору контрольной точки работать, если мы заблокируем обе контрольные точки одновременно. CopMD5p3p все же был в состоянии привести к излечению в этой мышинной модели с более низкой дозой (всего 50 мкг) контрольных точек. Поскольку ингибиторы контрольных точек обладают дозозависимой токсичностью, предпочтительно, чтобы очень небольшие дозы блокаторов контрольных

точек все же могли приводить к заметному фенотипу. Как и в других экспериментах, вирус CopMD5p3p был в состоянии излечить сформировавшиеся опухоли, и этот эффект не наблюдали для вируса дикого типа, у которого отсутствуют соответствующие делеции CopMD5p3p.

6.17. Пример 17 – Введение для лечения субъекта

Используя способы, описанные в данном документе, специалист в данной области техники может ввести субъекту (например, пациенту) фармацевтическую композицию, содержащую вектор на основе рекомбинантного ортопоксвируса, описанный в данном документе, для лечения рака или опухолевых клеток. Рак может представлять собой, например, лейкоз, лимфому, рак печени, рак костей, рак легкого, рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак матки, рак головы и шеи, рак желчного пузыря, рак гортани, рак губы и полости рта, рак глаза, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак яичек и рак горла, среди прочего.

Например, специалист в данной области техники может оценить, что пациент страдает раком или опухолями, и может ввести пациенту терапевтически эффективное количество (например, количество, достаточное для уменьшения размера опухоли) фармацевтической композиции, содержащей вектор на основе рекомбинантного ортопоксвируса, раскрытый в данном документе. Фармацевтическая композиция может вводиться субъекту в одной или нескольких дозах (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или больше) в течение определенного интервала времени (например, еженедельно, ежедневно или ежечасно). Пациента можно обследовать между дозами, чтобы контролировать эффективность терапии и увеличивать или уменьшать дозу в зависимости от реакции пациента. Фармацевтическая композиция может вводиться пациенту перорально, парентерально (например, местно), внутривенно, внутримышечно, подкожно или интраназально. Лечение может включать однократное введение фармацевтической композиции. Лечение может включать непрерывное введение фармацевтической композиции (например, дни, недели, месяцы или годы). Лечение может дополнительно включать применение другого терапевтического средства (например, ингибитора иммунных контрольных точек, такого как антитело к PD-1 или к CTLA-4, или его антигенсвязывающий фрагмент, лиганд IL-12 или Flt3, среди других средств).

6.18. Пример 18 – Целевые делеции CopMD5p и CopMD3p в нескольких штаммах вируса осповакцины

В следующем протоколе получения модифицированных векторов на основе вируса осповакцины используют методики, описанные, например, в Rintoul *et al.* PLoS One. 6(9): e24643 (2011), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

Вкратце, CopMD5p (штамм Copenhagen вируса осповакцины, несущий делеции в 5' генах: (генах C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L) и CopMD3p (штамм Copenhagen вируса осповакцины, несущий делеции в 3' генах: генах B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R), целенаправленно воздействующих на рекомбинантные конструкции, синтезировали с помощью технологии g-Block (IDT, Коралвилл, Айова). Клетки U2OS инфицировали вирусом осповакцины дикого типа (Wyeth, Western Reserve, Tian Tan, Lister) при значении MOI, составляющем 0,01 в бессывороточной среде DMEM в течение 1,5 часов. Вирусный супернатант аспирировали и клетки U2OS трансфицировали с помощью ПЦР-амплифицированных CopMD5p или CopMD3p, целенаправленно воздействующих на g-блоки, с помощью Lipofectamine 2000 (Invitrogen) в OptiMEM (Gibco). DMEM с добавлением 10% FBS добавляли к клеткам через 30 минут после трансфекции и оставляли на ночь. На следующий день среду для трансфекции аспирировали и к клеткам добавляли свежую среду DMEM с 10% FBS. Через 48 часов после инфекционной трансфекции клетки U2OS собирали и лизировали с помощью одного цикла замораживания-размораживания. Последовательно разведенные лизаты высевали на конфлюэнтный монослой клеток U2OS, и положительные по eGFP (целенаправленно воздействующие на CopMD5p) или положительные по mCherry (целенаправленно воздействующие на CopMD3p) бляшки выделяли и очищали с помощью 5 циклов очистки бляшек.

Вирусы осповакцины с двойным основным делетированием получали путем совместного инфицирования делетированных вирусов осповакцины CopMD5p и CopMD3p при значении MOI, составляющем 5, для каждого вируса в клетках U2OS. На следующий день клетки собирали и лизировали за один цикл замораживания-размораживания. Лизаты серийно разводили и высевали на конфлюэнтный монослой клеток U2OS и отбирали для анализа двойных положительных бляшек (eGFP + mCherry). Бляшки очищали с помощью 5 раундов очистки бляшек.

Иллюстративная схема получения модифицированных векторов на основе ортопоксвирусов (например, модифицированных векторов на основе вируса осповакцины, таких как модифицированные векторы на основе штамма Copenhagen вируса осповакцины) по настоящему раскрытию показана на Фиг. 22.

6.19. Пример 19 – SKV (CopMD5p3p-B8R-) имеет аналогичную эффективность в борьбе с опухолью по сравнению с SKV-B8R+

Ген B8R вируса осповакцины (VV) кодирует секретируемый белок, гомологичный рецептору гамма-интерферона (IFN- γ). In vitro белок B8R связывается и нейтрализует противовирусную активность гамма-интерферона нескольких видов, включая гамма-интерферон человека и крысы; однако он не связывается в значительной степени с IFN- γ мыши. В данном документе мы описываем конструирование и характеристику рекомбинантных VV, лишенных гена B8R. Гомологичная рекомбинация между целенаправленно воздействующей конструкцией и локусом B8R приводила к замене 75% гена B8R трансгенами eGFP, фланкированными двумя сайтами loxP (SKV-GFP). B8R- вирусы показали эффективность, аналогичную B8R+ вирусам. На Фиг. 37. Оценивали выживаемость мышей, получавших SKV или SKV-GFP. 5×10^5 клеток CT26-LacZ высевали подкожно в день 0. В день 14, 16 и 18 опухоли обрабатывали дозой 10^7 pfu путем внутриопухолевой инъекции SKV или SKV-GFP. Не наблюдали значительного снижения эффективности, когда инъецированные вирусы имели делецию локуса B8R.

6.20. Пример 20 – Инфицирование нормальных и злокачественных клеточных линий вируса SKV-B8R+

Жизнеспособность первичных нормальных клеток сравнивали с жизнеспособностью раковых клеток. Конфлюэнтные нормальные или раковые клетки инфицировали в диапазоне MOI (pfu/клетка) в течение 48 часов, после чего оценивали жизнеспособность. Как указано на Фиг. 34, вирус SKV-B8R+ предпочтительно инфицирует раковые клетки.

6.21. Пример 21 – SKV-B8R+ не нарушает передачу сигналов с участием интерферона

Передачу сигналов с участием интерферона оценивали путем определения количества генов в пути интерферона, которые активируются (индуцированная экспрессия) или подавляется (репрессированная экспрессия) в различных линиях нормальных клеток и одной линии раковых клеток (786-O). На Фиг. 35. Конфлюэнтные монослои из 1 миллиона клеток инфицировали при значении MOI, составляющем 3 (3e6 PFU) в течение 18 часов, либо SKV-B8R+ (CopMD5p3p), либо исходным штаммом Copenhagen вируса с отключенным геном ТК. РНК секвенировали с использованием RNA-seq, и после картирования считывания и нормализации экспрессии определяли генную экспрессию генов интерферона. В то время как вирус SKV-B8R+ (CopMD5p3p) в

основном индуцирует гены пути интерферона, исходный штамм Copenhagen репрессирует гены. Это указывает на то, что SKV-B8R+ (CopMD5p3p) способен индуцировать передачу сигналов с участием интерферона I типа, что имеет решающее значение для выведения вируса из нормальных клеток.

6.22. Пример 22 – Отрицательный по B8R вирус осповакцины, сконструированный для экспрессии Flt3L, IL-12 TM и антитела к hCTLA-4

Модифицированные вирусы осповакцины, содержащие делеции CopMD5p3p и B8R, как описано выше, дополнительно конструировали для экспрессии иммунотерапевтических трансгенов, Flt3L и IL-12-TM, а также антитела к hCTLA-4, как показано на Фиг. 38. Трансгены Flt3L, IL-12 TM и eGFP вставляли в локус B8R генома штамма Copenhagen вируса осповакцины. См. Фиг. 36. Гомологичная рекомбинация между целенаправленно воздействующей конструкцией и локусом B8R приводила к замене 75% гена B8R трансгенами Flt3-LG, IL-12-TM и eGFP (SKV-23). Эта стратегия позволяла создавать вирус с нокаутом по B8R, при вставке трансгенов вместо B8R. IgG к CTLA-4 вставляли в остов SKV-23 путем целенаправленного воздействия на границы делеций 5p для вставки тяжелой и легкой цепи антитела к CTLA-4 человека, разделенных протеомным мотивом T2A (SKV-123v2; см. Фиг. 38).

Оценивали способность этих сконструированных вирусов экспрессировать мембраносвязанный трансген IL-12. Клетки инфицировали сконструированными генами вируса осповакцины SKV-1sc23, SKV-3 или SKV-GFP. Как изображено на Фиг. 42, клетки Vero окрашивали с помощью специфического антитела к p35 IL-12. Клетки Vero метили флуорофором, конъюгированным с агглютинином зародышей пшеницы (WGA), в качестве контрастного красителя для визуализации паттернов окрашивания, специфичных для клеточной мембраны. Продуцирование hIL-12 дополнительно определяли количественно для различных вирусов SKV, экспрессирующих трансгены, посредством количественного анализа с использованием вестерн-блоттинга. См. Фиг. 41. Монослои из 1×10^6 клеток HeLa инфицировали при значении MOI, составляющем 0,1 (1×10^5 pfu), различными SKV осповакцины, экспрессирующими различные комбинации трех трансгенов (антитело к hCTLA-4, FTL3L, IL-12). Через 48 часов после инфицирования супернатант и лизат собирали и исследовали в отношении экспрессии субъединицы p35 IL-12. SKV-123 и SKV-3, оба вируса, сконструированные для экспрессии субъединицы p35 IL-12 с трансмембранным доменом, экспрессируют белок только на лизатных фракциях, что позволяет предположить, что IL-12 не секретируется в супернатант.

Уровни экспрессии антитела к hCTLA-4 и hFLT3L измеряли с использованием протокола ELISA. Монослои 1×10^6 клеток HeLa инфицировали при значении MOI, составляющем 0,1 (1×10^5 pfu) SKV-123, экспрессирующим все три трансгена. Через 48 часов после инфицирования супернатант собирали и анализировали с помощью ELISA в отношении экспрессии антитела к CTLA-4 и лиганда Flt3. Как изображено на Фиг. 40, вирус SKV-123 был способен продуцировать больше антител к CTLA-4, чем растворимый белок лиганда Flt3.

Вирус SKV-123, экспрессирующий все три трансгена, оценивали с точки зрения кинетики экспрессии трансгена с течением времени (Фиг. 39). Конфлюэнтные монослои 786-О клеточных линий аденокарциномы человека инфицировали вирусом SKV-123 при значении MOI, составляющем 3 (3×10^6 pfu). РНК секвенировали с использованием RNA-seq, и после картирования считывания и нормализации экспрессии определяли генную экспрессию вставленных трансгенов. Данные показывают, что пик экспрессии трансгена приходится на 3-4 часа после инфицирования клеток.

В отдельном эксперименте экспрессию трех трансгенов вируса SKV-123v2 дополнительно оценивали в трех других линиях раковых клеток: клетках рака шейки матки человека HeLa (Американская коллекция типовых культур (ATCC), № в кат.: CCL-2), клетках колоректального рака человека HT-29 (ATCC, № в кат.: HTB-38) и клетках колоректального рака мыши CT26.WT (ATCC, № в кат.: CRL-2638). Инфицирование вируса SKV-123 при значении MOI, составляющем 0,1 или 1,0, приводила к продуцированию трансгенного продукта антитела к CTLA-4, FLT3L и IL-12 в каждой из раковых клеток HeLa, HT-29 и CT26.WT (Фиг. 56-59).

6.23. Пример 23 – SKV, экспрессирующий мембраносвязанный мышинный p35 IL-12, обладает большей эффективностью в борьбе с опухолями у мышей.

Оценивали выживаемость мышей, обработанных вирусом SKV или SKV-3 (экспрессирующим мембраносвязанный p35 IL-12). Клетки 5×10^6 CT26-LacZ высевали подкожно в день 0. В дни 14, 16 и 18 опухоли обрабатывали дозой 1×10^7 pfu путем внутриопухолевой инъекции SKV или SKV-3. Хотя вирус SKV увеличивал выживаемость мышей, несущих опухоли толстой кишки CT26, экспрессия IL-12 в SKV-3 была способна вызывать ремиссию, ведущую к длительному излечению. См. Фиг. 43.

6.24. Пример 24 – Основные двойные делеции, сконструированные в различных штаммах вируса осповакцины, усиливают уничтожение раковых клеток *in vitro*

Клетки HeLa инфицировали при значении MOI, составляющем 0,1, следующими штаммами сконструированных вирусов осповакцины: (1) исходным вирусом дикого типа (wt); (2) 5-прим основными делетированными (5p), (3) 3-прим основными делетированными (3p) и (4) рекомбинированными 5-прим и 3-прим основными двойными делетированными (5p3p). Жизнеспособность клеток определяли количественно с помощью анализа с использованием аламарового синего через 72 часа после инфицирования. Штаммы осповакцины с двойной делецией 5p и 5p3p более цитотоксичны для клеток HeLa по сравнению с их исходными штаммами дикого типа и штаммами с основной делецией 3p. См. Фиг. 44-47.

6.25. Пример 25 – Эффективность SKV в отношении объема опухоли и увеличения выживаемости в 8 различных моделях ксенотрансплантатов у мышей

Целью этих исследований эффективности было определение противоопухолевой активности модифицированных вирусов осповакцины, содержащих как делеции CopMD5p3p, так и B8R (SKV), введенных внутривенно (IV) и/или внутриопухолево (IT) бестимусным мышам, имплантированным подкожно (SC) с опухолевыми клетками поджелудочной железы человека Mia PaCa-2, опухолевыми клетками предстательной железы человека PC-3, клетками глиомы человека U87MG, клетками меланомы человека UACC-62, опухолевыми клетками мочевого пузыря человека UM-UC-3, опухолевыми клетками толстой кишки человека COLO-205, опухолевыми клетками легких человека NCI-H460 или клетками аденокарциномы толстой кишки человека HT29.

Клетки культивировали, и когда было получено необходимое количество клеток, в общей сложности 45 самок бестимусных мышей в возрасте 6-8 недель инокулировали опухолевыми клетками (день 0). Каждой мышке вводили подкожно в правый бок десять миллионов клеток (1×10^7 клеток) в 0,2 мл 1:1 Matrigel™. Когда 25 мышей имели опухоли размером примерно от 100 до 200 мг (средняя масса опухоли целевой группы примерно 200 мг), начинали обработку вирусом осповакцины.

Мышам вводили 0,05 мл SKV (доза 1×10^7 pfu) IT (10 мышей) и/или IV (10 мышей). Контролям (5 мышей) вводили 0,05 мл PBS. Для IT инъекций использовали иглу 31G ½", прикрепленную к стерильному шприцу, для инъекции каждой опухоли. Если опухоль была большой или неправильной формы, опухоль вводили в разные области в каждый день инъекции. Дважды в день мышей наблюдали в отношении смертности и заболеваемости. Опухоли измеряли дважды в неделю, начиная с первого дня обработки. Объемы опухоли (мм³) рассчитывали с использованием уравнения для эллипсоидной

сферы $(l \times w^2)/2 = \text{мм}^3$, где l и w относятся к большему и меньшему размерам, полученным при каждом измерении.

В день 60 после имплантации опухоли или ранее любое умирающее животное, любое животное с чрезмерной потерей массы тела ($> 30\%$ массы тела с первого дня обработки) или любое животное, общая опухолевая нагрузка которого достигла 4000 мг, покрывалось язвами или его забивали и удаляли из исследования.

Эти исследования эффективности продемонстрировали измеримое уменьшение объема опухоли в моделях ксенотрансплантатов Mia PaCa-2, PC-3, U87MG, UACC-62 и UM-UC-3, когда дозу 1×10^7 pfu SKV вводили IV или IT, как изображено на Фиг. 48A-48E, а также в моделях ксенотрансплантатов COLO-205, H460 и HT29, когда дозу 1×10^7 pfu SKV вводили IT, как изображено на Фиг. 48F-48H. Эти исследования эффективности также продемонстрировали значительное увеличение процента выживаемости ($p < 0,0001$) во всех 8 моделях ксенотрансплантатов при введении SKV IV и/или IT по сравнению с контрольными мышами, получавшими только PBS, как изображено на Фиг. 48A-48H.

6.26. Пример 26 – Эффективность различных векторов на основе SKV в отношении объема опухоли и увеличения выживаемости в сингенной модели у мышей

Создавали ряд векторов SKV (см. Табл. 44 и 45 выше). Целью этого исследования было сравнение эффективности SKV-12m3v2-eGFP, ипилимумаба и SKV в сингенной модели у мышей, где все кодированные трансгены были активны. Клетки колоректального рака MC38 (5×10^5) ресуспендировали в 100 мкл смеси 1:1 Matrigel и бессывороточную среду DMEM инъецировали подкожно в правый бок трансгенной мыши C57BL/6, экспрессирующей CTLA-4 человека. Затем животных рандомизировали в 5 групп обработки и затем обрабатывали PBS, PBS с ипилимумабом, SKV, антителом к PD-1, SKV-12m3v2-eGFP или SKV-12m3v2-eGFP с антителом к PD-1. SKV-12m3v2-eGFP представляет собой SKV, экспрессирующий человеческое антитело к CTLA-4, лиганд Flt3 человека и мышинный IL-12 TM p35. Вирус разводили в PBS для доставки 1×10^8 PFU/мышь в 50 мкл, а затем вводили общий объем в центр опухоли, создавая один след иглы. Антитела (ипилимумаб 20 мкг в 100 мкл и антитело к PD-1 250 мкг в 100 мкл) разводили в стерильном PBS до соответствующей дозы и доставляли путем ip инъекции. Мышей, несущих SC опухоли MC38, обрабатывали 3 дозами: а) ипилимумаба в дозе 1 мг/кг, б) SKV в дозе 1×10^8 PFU или в) SKV-12m3v2-eGFP в дозе 1×10^8 PFU. Опухоли измеряли, регистрировали объемы и оценивали общее самочувствие до обработки, а затем в течение исследования (продолжительность 21 день). Результаты исследования показаны

на Фиг. 49 (средний объем опухоли и кривые выживаемости) и Фиг. 50 (отдельные объемы опухолей). Использование одного ипилимумаба приводило к замедлению роста опухоли и 1 излечению (10%); только SKV продемонстрировал эффективность и продемонстрировал 2 излечения (20%); SKV, экспрессирующий три трансгена, значительно улучшал контроль над опухолью, увеличивал выживаемость и приводил к 3 излечениям (30%); добавление антитела к PD-1 удваивало показатель излечения (30-60%); и одно антитело к PD-1 не оказывало эффекта (данные не изображены).

Контроль опухоли по сравнению с группой, получавшей PBS во время первой гуманной конечной точки исследования, наблюдали в ответ на лечение ипилимумабом ($P < 0,05$), SKV ($P < 0,05$), SKV-12m3v2-eGFP ($P < 0,05$) и SKV-12m3v2-eGFP + антитело к PD-1 ($P < 0,05$). Статистически значимая разница в контроле опухоли между разными вирусами или с добавлением антитела к PD-1 отсутствовала. Все статистические тесты выполняли с использованием множественных t-критериев с помощью GraphPad Prism 8.2.

Увеличение времени выживаемости по сравнению с группой, получавшей PBS (средняя выживаемость 19 дней), наблюдалось при обработке SKV ($P < 0,005$, медиана выживаемости 20 = 5 дней, ипилимумабом ($P < 0,001$, медиана выживаемости 30 дней), SKV-12m3v2-eGFP ($P < 0,001$, средняя выживаемость 33 дня) и SKV-12m3v2-eGFP + антитело к PD-1 ($P < 0,001$). Полную регрессию опухоли наблюдали в следующих группах обработки: ипилимумаб ($n = 1$), SKV ($n = 2$), SKV-12m3v2-eGFP ($n = 3$) и SKV-12m3v2-eGFP ($n = 6$). Обработка SKV-12m3v2-eGFP + антитело к PD-1 продемонстрировало увеличение выживаемости по сравнению с обработкой только SKV ($P < 0,05$); однако статистически значимая разница в выживаемости при сравнении SKV-12m3v2-eGFP + антитело к PD-1 с одним SKV-12m3v2-eGFP отсутствовала. Все статистические критерии рассчитывали с использованием лог-рангового критерия (Мантеля-Кокса) с помощью GraphPad Prism 8.2.

Когда шесть мышей с полной регрессией начальных опухолей в группе с использованием SKV-12m3v2-eGFP + антитело к PD-1 повторно заражали 5×10^5 клеток MC38 на противоположной стороне, у 2 мышей наблюдали рост опухоли, а 4 мыши оставались резистентными к опухолевому росту.

6.27. Пример 27 – Сравнение эффективности SKV, экспрессирующего мембраносвязанную субъединицу IL-12p35-TM, с субъединицей IL12p70-TM в моделях объема опухоли MC-38 у мышей

Целью этого исследования было сравнение эффективности SKV-mIL12p35 с SKV-mIL12p70 и SKV в модели опухоли MC38, чтобы оценить, имеется ли разница в контроле

над опухолью и выживаемости, связанных с иммуностимулирующим потенциалом 2 субъединиц IL12. Клетки колоректального рака MC38 (5×10^5) ресуспендировали в 100 мкл смеси 1:1 Matrigel и бессывороточную среду DMEM инъецировали подкожно в правый бок мыши C57BL/6. Опухолям давали возможность расти в течение 7 дней, пока они не достигали примерно 3х3 мм. Затем животных рандомизировали на 4 группы обработки и затем обрабатывали PBS, SKV, SKV-mIL12p35 или SKV-mIL12p70. Вирус разводили в PBS для доставки 1×10^7 PFU/мышь в 100 мкл, а затем вводили общий объем в центр опухоли, создавая один след иглы. Результаты изображены на Фиг. 51. Все мыши, обработанные SKV, SKV-mIL12p35 и SKV-mIL12p70, продемонстрировали уменьшение объема опухоли по сравнению с контрольными мышами, обработанными PBS. Обработка SKV-mIL12p35 и SKV-mIL12p70 была более эффективной, чем обработка только SKV. Мыши, обработанные SKV-mIL12p35 и SKV-mIL12p70, продемонстрировали сопоставимое уменьшение объема опухоли.

6.28. Пример 28 – SKV в режиме гетерологичной онколитической вакцины «прайм-буст»

Предварительные результаты продемонстрировали, что SKV можно использовать для стимулирования или усиления иммунного ответа в гетерологичной вакцине. Овальбумин (OVA) использовали в качестве чужеродного антигена в гетерологичной комбинации «прайм-буст». Животных примировали в день 1, оценивали в день 8-10 и затем повторно подвергали бустингу в день 14 и снова оценивали после бустинга в день 21-24. Здоровых черных мышей C57 обрабатывали PBS (контроль), аденовирусом, экспрессирующим OVA, штаммом Copenhagen дикого типа вируса осповакцины, экспрессирующим OVA, или CopMD5p3p (остов SKV), экспрессирующим OVA, в качестве прайма или бустинга. В день 21 проводили анализ тетрамеров для оценки специфических ответов на OVA. Мышей оценивали через 10 дней, демонстрируя, что CopMD5p3p или остов SKV, но не штамм Copenhagen вируса, индуцировали иммунные ответы как в режиме прайма, так и в режиме бустинга у мышей C57BL/6, которым вводили дозу прайма в день 1, а затем подвергали иммунологическому бустингу в день 14, как изображено на Фиг. 52. CopMD5p3p (остов SKV) может подвергаться прайму и ответ на прайм может подвергаться бустингу онколитическим рабдовирусом Maraba MG1. CopMD5p3p (остов SKV) может подвергаться бустингу ответ на прайм аденовируса. CopMD5p3p (остов SKV) превосходил исходный штамм Copenhagen вируса как по прайму, так и по бустингу иммунного ответа на чужеродный антиген.

6.29. Пример 29 – Биораспределение трансгенов SKV-123 при IT и IV введении

Изучали влияние различных путей введения (IV и IT) на биораспределение трансгенов (антитело к CTLA-4, FLT3L и IL-12-TM), экспрессируемых в результате обработки SKV-123. Самкам мышей BALB/c прививали опухолевые клетки CT26-LacZ (3×10^5 клеток), а затем через две недели вводили SKV-123 (доза 1×10^8 PFU) путем IV инъекции в дни 1, 3 и 5 исследования или путем IT инъекции в дни 1 и 3 исследования. Кровь и ткани собирали в дни 2, 4, 6, 8 и 22 для групп, несущих опухоли. Селезенки собирали в дни 28 и 43 для групп, не несущих опухоли. Сыворотку выделяли из образцов крови (собранных из сердечных пункций), и ткани гомогенизировали для ELISA для анализа экспрессии FLT3L и антитела к CTLA-4. ELISA проводили только на образцах, которые давали положительный результат в отношении вирусных геномов с помощью ПЦР. Для биораспределения IL-12-TM ткани собирали в дни 2, 4, 8, 22, 28 и 43. Ткани гомогенизировали для анализа с помощью вестерн-блоттинга экспрессии трансгена IL-12-TM. Вестерн-блоттинг проводили только на образцах, которые давали положительный результат в отношении вирусных геномов с помощью ПЦР. Антитело к тубулину использовали в качестве контроля нагрузки. Тубулин не мог быть обнаружен в образцах селезенки и хвоста, однако присутствие белка подтверждали окрашиванием пунцовым блота после переноса. SKV-123, введенный путем внутривенной инъекции в дни 1 и 3, приводил к обнаруживаемым уровням антитела к CTLA-4 и FLT3L в сыворотке крови (Фиг. 53A, 53B) и при более низких концентрациях в опухолях мышей в день 2 (Фиг. 53C, 53D). FLT3L также можно было обнаружить в день 2 в селезенке и хвосте и еще в день 4 после IV введения (Фиг. 53C, 53D). Антитело к CTLA-4 оставалось обнаруживаемым в сыворотке крови в день 4 независимо от IV или IT обработки (Фиг. 53A). IT обработка SKV-123 приводила к концентрации FLT3L в опухоли в день 4 (Фиг. 53F), в то время как концентрации антител к CTLA-4 были низкими, но обнаруживаемыми (Фиг. 53E). Селективную в отношении опухоли экспрессию трансгена демонстрировали в моделях опухолей у мышей, в которых терапевтические концентрации полезной нагрузки были достигнуты внутри опухоли (например, $> 7,5$ нг/мл FLT3L) без какого-либо обнаруживаемого продукта трансгена, обнаруживаемого в системном кровотоке.

Вестерн-блоттинг IL-12-TM продемонстрировал только неспецифические полосы в печени (Фиг. 54A), в то время как IL-12-TM не был обнаружен в опухоли, селезенке, легких или хвосте животных (Фиг. 54A-54D). Биораспределение SKV-123 у иммунокомпетентных мышей, несущих опухоль, было ограничено опухолью у животных, обработанных IT, и опухолью и ограниченным количеством других тканей при очень низких уровнях в первые несколько дней после IV обработки.

Вирусные геномы не были обнаружены в головном мозге, сердце, почках, яичниках, паховых лимфатических узлах, костном мозге или сыворотке крови ни в одной из оцененных временных точек. Вирусные геномы можно было обнаружить только в образцах опухолей во временной точке дня 4, за исключением одного образца во временной точке дня 9. Геномы обнаруживали в некоторых образцах хвоста, легких, селезенки и печени, в основном во временные точки дней 2 и 4. Ни в каких образцах из группы сбора в день 23 геномы не обнаруживали.

Титры вируса SKV-123 были наивысшими в хвосте в день 2 после обработки внутривенной инъекцией, при этом имели место обнаруживаемые низкие уровни в селезенке, легких и печени. В день 4 титры были обнаружены только в хвосте для групп с IV введением. Титры вирусов обнаруживали в опухоли для обоих способов введения, при этом более высокие титры обнаруживали после IT инъекции по сравнению с IV инъекцией. Вирус был также обнаружен в легких при сопоставимых уровнях для обоих способов введения.

Ни один из образцов выделения в окружающую среду (сыворотка крови, моча, слюна), исследованных в этом исследовании, не содержал каких-либо обнаруживаемых вирусных геномов или реплицирующихся вирусов.

6.30. Пример 30 – Эффективность SKV-123v2 в отношении объема опухоли в гуманизированной модели у мышей

Эффективность SKV-123v2 в отношении роста опухолей изучали в гуманизированной модели у мышей. Мыши NOD scid гамма (NSG) представляют собой линию лабораторных мышей с иммунодефицитом, которых можно обрабатывать PBMC человека, и в результате у них развивается иммунная система, подобная человеческой. Самкам мышей NSG имплантировали PBMC человека, а затем через 2 недели прививали подкожно 1×10^7 клеток опухоли мочевого пузыря человека ксенотрансплантата UM-UC-3. Объемы опухоли (мм^3) рассчитывали с использованием уравнения для эллипсоидной сферы $(l \times w^2)/2 = \text{мм}^3$, где l и w относятся к большему и меньшему размерам, полученным при каждом измерении. Когда опухоль составляла минимум 100 мм^3 , мышей обрабатывали SKV-123v2 в дозе 1×10^8 PFU или контрольным физиологическим раствором путем IV инъекции каждые два дня в течение трех недель. В ходе исследования оценивали общее самочувствие мышей и измеряли объем опухоли. Опухоли измеряли дважды в неделю, начиная с дня 4 имплантации, а затем с первого дня лечения. В день 21 у животных, обработанных SKV-123v2, средний объем опухоли составлял 164 мм^3 , что соответствует разнице на $-8,4\%$ по сравнению с контролем, обработанным носителем, с

максимальным эффектом, наблюдаемым в день 32 с разницей -53,2% относительно контроля (Фиг. 55).

6.31. Пример 31 – Сравнение инфекционности SKV-123v2 *in vitro* в опухолевых и нормальных клетках

Репликацию вируса, цитотоксичность, экспрессию трансгена и продуцирование цитокинов после инфицирования вирусом SKV-123v2 нормальных (PBMC, PrEC) и раковых (786-О, HeLa) клетках характеризовали *in vitro*. Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) приобретали в Lonza (№ в кат.: CC-2702). Эпителиальные клетки предстательной железы человека (PrEC) приобретали в Lonza (№ в кат.: CC-2555). Клетки аденокарциномы почек человека 786-О приобретали в ATCC (№ в кат.: CRL-1932). Клетки рака шейки матки человека HeLa приобретены в ATCC (№ в кат.: CCL-2).

Клетки высевали на 24-луночные планшеты. Жизнеспособность клеток и экспрессию цитокинов оценивали в четырех временных точках: 6 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после инфицирования. Для определения количества жизнеспособных клеток/мл и процента жизнеспособности каждой клеточной суспензии, клеточные суспензии помещали в чашку ViCell по 0,6 мл каждую и образцы вводили в прибор. Готовили разведения. Клетки инфицировали, когда монослой были на > 80% конфлюэнтными (через 24 часа после посева клеток). В день инфицирования вирус разводили до соответствующих доз, как представлено в Табл. 47 ниже. Инфицирование проводили в 24-луночных планшетах.

Таблица 47. Расчеты инфицирования для 24-луночных планшетов

MOI	SKV-123v2			
	Количество клеток /лунка	Количество лунок для создания	Объем вируса	Объем SFM (мкл)
MOI 0,01	2×10^5	55	1,64 мкл 1:10×	2750
MOI 0,1	2×10^5	55	1,64 мкл Рабочий	2750

			й раство р	
MOI 1	2×10^5	55	16,4 мкл Рабочи й раство р	2733,6

Цитокиновый профиль определяли в указанные временные точки. Супернатанты инфицированных клеток разделяли на аликвоты, хранили при -20°C и отправляли в Eve Technologies для анализа с использованием Human Cytokine Array/Chemokine Array 42-Plex с IL-18 (HD42). Экспрессию FLT3L и ипилимумаба оценивали с помощью анализов ELISA. Жизнеспособность клеток определяли в каждую временную точку сбора с использованием аламарового синего, считывали на Fluoroskan для определения % жизнеспособности обрабатываемых лунок по сравнению с необработанными контрольными лунками. Титр вируса определяли для оценки кинетики репликации между различными клеточными линиями.

Нормальные клетки культивировали в присутствии сывороточных факторов роста и в отсутствие контактного ингибирования, чтобы максимизировать жизнеспособность клеток во время инфицирования. В исследуемых условиях и при эквивалентной плотности клеток, использованной в экспериментах по инфицированию SKV-123v2, PrEC (эпителиальные клетки предстательной железы) демонстрировали почти такую же высокую скорость пролиферации, как и раковые клетки HeLa. Для лучшего определения фенотипа тестируемых нормальных клеточных линий при культивировании в этих условиях, анализ пролиферации, измеряющий включение BrdU, проводили на клетках PrEC и RBMC в сопутствующем исследовании. Промежуточная репликация SKV-123v2 в PrEC по сравнению с линиями раковых клеток и RBMC коррелировала с относительной скоростью пролиферации этой нормальной клеточной линии, наблюдаемой в условиях инфицирования *in vitro*.

Результаты демонстрируют, что линии раковых клеток 786-O и HeLa были чувствительны к инфицированию вирусом SKV-123v2, о чем свидетельствует снижение жизнеспособности клеток в зависимости от дозы и времени (Фиг. 56). Жизнеспособность клеток 786-O снижалась со временем для всех тестируемых значений MOI, в то время как жизнеспособность клеток HeLa снижалась при инфицировании вирусом SKV-123v2

при значении MOI, составляющем 1 и 0,1. Нормальные PBMC человека были устойчивы к инфицированию, о чем свидетельствует высокая жизнеспособность клеток после инфицирования вирусом SKV-123v2 при значении MOI, составляющем 1, 0,1 и 0,01 (Фиг. 56). Нормальные PrEC человека были менее чувствительны к инфицированию вирусом SKV-123v2 по сравнению с линиями раковых клеток. Никакого снижения жизнеспособности клеток не наблюдали при любом значении MOI (1, 0,1 и 0,01) до 48 часов после инфицирования. Через 72 часа после инфицирования при инфицировании вирусом SKV-123v2 отмечали снижение жизнеспособности клеток при значении MOI, составляющем 1 и 0,1 (Фиг. 56).

Вирусами SKV-123v2 инфицировали и их реплицировали в линиях раковых клеток при более высоких скоростях по сравнению с нормальными PrEC человека (Фиг. 57). Ими инфицировали и их реплицировали в линиях раковых клеток 786-О и HeLa до уровней более чем в 10 раз больше по сравнению с нормальными PrEC человека. Вирусы SKV-123v2 не реплицировались в нормальных PBMC человека при значении MOI, составляющем 1, 0,1 и 0,01 (Фиг. 59).

Продукцию антитела к CTLA-4 и FLT3L (двух трансгенных продуктов, продуцируемых инфицированными вирусом SKV-123v2 клетками) контролировали в клеточном супернатанте при каждом значении MOI и в каждый момент времени. Инфицирование вирусом SKV-123v2 приводило к большему продуцированию антитела к CTLA-4 и FLT3L в раковых клетках по сравнению с нормальными клетками (клетками PrEC или PBMC) (Фиг. 58 и 59). Антитела к CTLA-4 или FLT3L не могли быть обнаружены в супернатанте клеток PBMC. Концентрации продукта трансгена FLT3L и антитела к CTLA-4 коррелировали с восприимчивостью клеток к инфицированию SKV-123v2.

В эксперименте по профилированию цитокинов более высокие уровни цитотоксичности наблюдали в раковых клетках, инфицированных вирусом SKV-123v2, по сравнению с нормальными клетками.

Клеточная линия PrEC была особенно чувствительна к вирусной инфекции, продуцируя EGF, G-CSF, IL-1 α , IL-1RA, IL-4 и IL-18 в контексте, где только низкие или незначительные концентрации этих цитокинов были обнаружены из HeLa, 786-0 и PBMC. PrEC и 786-0 были единственными клеточными линиями, которые продуцировали IL-8, TGF- α и TNF α в ответ на инфицирование; в то время как только PrEC и PBMC продуцировали IP-10. PrEC продемонстрировала дозозависимое продуцирование EGF с увеличением продуцирования при более высоком значении MOI вирусной инфекции. Концентрация EGF оставалась постоянной в пределах той же группы дозирования от 24

до 72 часов с небольшим увеличением через 72 часа для клеток, инфицированных при значении MOI, составляющем 1 вирус. В клетках PrEC продуцирование IL-1a оставалось в основном согласованным с исходным уровнем в течение 48 часов после инфицирования, а затем увеличивалось через 72 часа, при этом самые высокие концентрации наблюдали при значении MOI, составляющем 1. Аналогичным образом, продуцирование IL-1RA и IL-18 с помощью PrEC продемонстрировало резкое увеличение концентрации через 72 часа после инфицирования низкой (небольшое увеличение IL-1RA через 24 часа при более высоком значении MOI, составляющем 0,1 и 1 инфицирование) или незначительной концентрацией до этой временной точки. В то время как продуцирование IL-1RA было, по-видимому, зависимым от дозы через 72 часа, значение MOI, составляющее 1 вирус, приводило к снижению продуцирования IL-18 по сравнению со значением MOI, составляющим 0,1. PrEC продуцировала сниженный уровень IL-4 через 6 часов после инфицирования во всех группах, получавших дозу, по сравнению с необработанным контролем. Однако это продуцирование IL-4 увеличивалось через 24 часа выше исходного уровня и оставалось высоким до 72 часов после инфицирования.

В качестве альтернативы все клеточные линии, кроме PrEC, продуцировали MCP-1. В клетках HeLa и 786-0 высокие концентрации MCP-1 продуцировались при исходном уровне и не подвергались воздействию вирусной инфекции. В PBMC MCP-1 индуцировался выше исходного уровня высокими дозами вируса: значение MOI, составляющее 1 вирус через 24 часа, и значение MOI, составляющее 0,1 и 1 вируса через 72 часа после инфицирования.

Содержание нескольких цитокинов увеличилось через 24 и 72 часа после инфицирования, но не через 48 часов (или лишь незначительно) по сравнению с исходным уровнем. В клетках HeLa они представляли собой FGF-2 (при значении MOI, составляющем 1, в то время как более низкая доза могла вызывать продуцирование только через 72 часа) и IL-6 (только при значении MOI, составляющем 0,01 и 0,1; концентрации при значении MOI, составляющем 1, были постоянными в динамике). В клетках PrEC они представляли собой G-CSF (только при значении MOI, составляющем 0,01 и 0,1; концентрации при значении MOI, составляющим 1, согласовывались во времени), TGF- α (только при значении MOI, составляющем 0,01 и 0,1; концентрации MOI 1 согласовывались во времени), TNF α (только при значении MOI, составляющем 0,01 и 0,1; только при значении MOI, составляющем 1, со временем увеличивался) и IP-10 (только при значении MOI, составляющем 0,1 и 0,1; значение MOI, составляющее 1, приводило к низким концентрациям). В клетках 786-0 они представляли собой FGF-2 (только для значения MOI, составляющего 0,1 и 1; наименьшая доза при MOI, составляющем 0,01,

индуцировала продуцирование только через 72 часа), IL-8 (только при значении MOI, составляющем 0,01 и 0,1; концентрации при значении MOI, составляющем 1, были постоянными в динамике) и TGF- α (только при значении MOI, составляющем 0,01 и 0,1), TNF α (только при значении MOI, составляющем 0,01 и 0,1; концентрации MOI были исходными в динамике). В PBMCs цитокин представлял собой IP-10 (только при значении MOI, составляющем 1).

Продуцирование IFN α 2 в клетках HeLa и 786-0 достигало пика через 24 часа после инфицирования, а затем снижалось в динамике, в то время как в клетках PrEC продуцирование IFN α 2 было максимальными через 72 часа. Во всех трех клеточных линиях более высокая дозировка при значении MOI, составляющем 0,1 или 1, демонстрировала самое низкое продуцирование цитокинов среди групп, которым вводили дозу.

Продуцирование IFN γ было низким во всех клеточных линиях, при этом 786-0 демонстрировала пик продуцирования через 24 часа, а затем он снижался в динамике.

6.32. Пример 32 – Получение рекомбинантных вирусов осповакцины

Способы и методики, описанные в этом примере, использовали для создания векторов, описанных в Табл. 45. Как обобщено в Табл. 45, было продемонстрировано, что каждый из векторов является репликационно-компетентным, экспрессирует трансген (трансгены), содержащийся (содержащиеся) в векторе, и проявляет цитотоксичность в линиях указанных раковых клеток. Анализы, описанные ниже, использовали для получения данных, обобщенных в Табл. 45.

Рекомбинация

Монослой почти конфлюэнтных (80-90%) клеток U2OS сначала инфицировали в течение 2 ч вирусом осповакцины (например, вирусом SKV) для модификации. После инфицирования целенаправленно воздействующую ДНК (Фиг. 60) трансфицировали в инфицированные клетки. На следующий день (через 12-18 часов после трансфекции) среду для трансфекции удаляли и к клеткам добавляли свежую среду. На второй день (~48 часов после трансфекции) клетки замораживали и размораживали для очистки бляшек.

Очистка и амплификация бляшек

Для идентификации рекомбинантных вирусов осповакцины бляшки исследовали с использованием флуоресцентного маркера. Последовательные разведения (1:10) смеси для инфицирования/трансфекции из предыдущей стадии добавляли к конфлюэнтным монослоям клеток U2OS на 2 ч, после чего среду заменяли на верхнюю среду для обеспечения образования бляшек. Двумя днями позже отбирали флуоресцентные бляшки,

последовательно разбавляли и добавляли к свежим монослоям клеток U2OS с последующим нанесением среды наложения. Этот процесс очистки бляшек повторяли до тех пор, пока все бляшки не становились флуоресцентными. Для удаления флуоресцентного маркера соответствующую рекомбиназу трансфицировали флуоресцентным вирусом, как описано в предыдущей стадии (т.е. рекомбинации). Затем процесс очистки бляшек продолжали для отбора нефлуоресцентных бляшек.

Затем бляшку чистого рекомбинантного вируса использовали для инфицирования монослоев другой линии клеток (например, клеток HeLa) для экспансии, на этом стадии наложения не добавляли. После того, как на инфицированных клетках наблюдали видимый цитопатический эффект, собирали клеточный лизат и определяли концентрацию рекомбинантного вируса с помощью титрования вируса.

Экспрессия трансгена

Рекомбинантные вирусы использовали для инфицирования различных раковых клеток (например, HeLa, U2OS, 786-О и т.д.) при различных концентрациях (например, значении MOI, составляющем 0,01, 0,1 или 1) в течение различных периодов времени (например, 6 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после инфицирования). Лизаты клеток (для вестерн-блоттинга) и супернатанты клеток (для ELISA) замораживали и хранили при -80 °C для анализов, связанных с продуцированием трансгена. Для трансгенов, кодирующих растворимый белок (например, FLT3L, антитело к CTLA-4), использовали наборы ELISA для количественной оценки продуцирования трансгена. В случае трансгенов, кодирующих клеточно-ограниченные (например, внутри клетки или мембраносвязанные) белковые продукты (например, мембраносвязанный IL-12), для количественной оценки продуцирования трансгена использовали вестерн-блоттинг клеточных лизатов.

Цитотоксичность в отношении линии раковых клеток

Цитотоксичность в отношении линии раковых клеток определяли по видимому цитопатическому эффекту, наблюдаемому при световой микроскопии на инфицированных клетках. Клеточный лизат можно было собирать и концентрацию рекомбинантного вируса определять с помощью титрования вируса.

Некоторые варианты осуществления

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была особо и отдельно указана для включения посредством ссылки.

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и

настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, применения или адаптации настоящего изобретения, следуя, в целом, принципам настоящего изобретения и включая такие отклонения от настоящего изобретения, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следует в объеме формулы изобретения.

Некоторые варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4), где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид интерлейкина 12 (IL-12), где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FMS-подобный лиганд тирозинкиназы 3 (FLT3L), где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216.
2. Нуклеотидная последовательность по п. 1, в которой первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.
3. Нуклеиновая кислота по п. 1 или п. 2, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4.
4. Нуклеиновая кислота по п. 3, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R, промотор pS или промотор LEO.
5. Нуклеиновая кислота по п. 3, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, кодирующей антитело к CTLA-4, представляет собой промотор H5R.

6. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-5, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12.
7. Нуклеиновая кислота по п. 6, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид IL-12, представляет собой поздний промотор.
8. Нуклеиновая кислота по п. 7, в которой поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561, промотор F17R или промотор D13L.
9. Нуклеиновая кислота по п. 7, в которой поздний промотор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561.
10. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-9, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L.
11. Нуклеиновая кислота по п. 10, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R, промотор B19R, промотор E3L, промотор F11L или промотор B2R.
12. Нуклеиновая кислота по п. 10, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R.
13. Нуклеиновая кислота по п. 10, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B19R.
14. Нуклеиновая кислота по п. 10, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, кодирующей FLT3L, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
15. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
16. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

17. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
18. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
19. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
20. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
21. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
22. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
23. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
24. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
25. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
26. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
27. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
28. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
29. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

30. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
31. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
32. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
33. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
34. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
35. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
36. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
37. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
38. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
39. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
40. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

41. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
42. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
43. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
44. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
45. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
46. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
47. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
48. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
49. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
50. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

51. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
52. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
53. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген, второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
54. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
55. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
56. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
57. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
58. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
59. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R.
60. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
61. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO:

- 210, и где первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
62. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
63. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
64. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
65. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и где первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
66. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и второй трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
67. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и первый трансген и третий трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
68. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R, и первый трансген и второй трансген присутствуют между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
69. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и второй трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R, и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

70. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R, и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
71. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
72. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
73. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
74. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и третий трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
75. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой второй трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
76. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, первый трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и второй трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.
77. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-14, в которой третий трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO:

210, второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210.

78. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

79. Нуклеотидная последовательность по п. 78, в которой первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность.
80. Нуклеиновая кислота по п. 78 или п. 79, в которой первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
81. Нуклеиновая кислота по п. 78 или п. 79, в которой первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210, и второй трансген и третий трансген присутствуют в локусе делеции в гене B8R.
82. Нуклеиновая кислота по п. 80 или п. 81, где третий трансген расположен выше второго трансгена.
83. Нуклеиновая кислота по п. 80 или п. 81, где третий трансген расположен ниже второго трансгена.
84. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в

локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

85. Нуклеиновая кислота по п. 84, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

86. Нуклеиновая кислота по п. 85, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

87. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 84-86, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

88. Нуклеиновая кислота по п. 87, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
89. Нуклеиновая кислота по п. 88, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
90. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;
 при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

91. Нуклеиновая кислота по п. 90, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

92. Нуклеиновая кислота по п. 91, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

93. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 90-92, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

94. Нуклеиновая кислота по п. 93, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

95. Нуклеиновая кислота по п. 94, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

96. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R вируса осповакцины в SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой

поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

97. Нуклеиновая кислота по п. 96, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

98. Нуклеиновая кислота по п. 97, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

99. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 96-98, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

100. Нуклеиновая кислота по п. 99, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

101. Нуклеиновая кислота по п. 100, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553, и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

102. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

103. Нуклеиновая кислота по п. 102, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

104. Нуклеиновая кислота по п. 103, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.
105. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 102-104, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.
106. Нуклеиновая кислота по п. 105, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
107. Нуклеиновая кислота по п. 106, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
108. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию,

что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

109. Нуклеиновая кислота по п. 108, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

110. Нуклеиновая кислота по п. 109, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

111. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 108-110, в которой нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

112. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

113. Нуклеиновая кислота по п. 112, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
114. Нуклеиновая кислота по п. 113, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.
115. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 112-114, в которой нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.
116. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью

нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

117. Нуклеиновая кислота по п. 116, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

118. Нуклеиновая кислота по п. 117, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

119. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 116-118, в которой нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

120. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

121. Нуклеиновая кислота по п. 120, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
122. Нуклеиновая кислота по п. 121, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.
123. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 120-122, в которой нуклеотидная последовательность pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.
124. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью

нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

125. Нуклеиновая кислота по п. 124, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

126. Нуклеиновая кислота по п. 125, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

127. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 124-126, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

128. Нуклеиновая кислота по п. 127, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

129. Нуклеиновая кислота по п. 128, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

130. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 124-129, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
131. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210 и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;
- при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

132. Нуклеиновая кислота по п. 131, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

133. Нуклеиновая кислота по п. 132, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

134. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 131-133, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

135. Нуклеиновая кислота по п. 134, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

136. Нуклеиновая кислота по п. 135, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

137. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 131-136, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

138. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально

связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

139. Нуклеиновая кислота по п. 138, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.
140. Нуклеиновая кислота по п. 139, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.
141. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 138-140, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.
142. Нуклеиновая кислота по п. 141, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
143. Нуклеиновая кислота по п. 142, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
144. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 138-143, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
145. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность

указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R или промотор B19R.

146. Нуклеиновая кислота по п. 145, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор B8R и промотор B19R.

147. Нуклеиновая кислота по п. 146, в которой промотор B8R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 564, и промотор B19R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 565.

148. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 145-147, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.
149. Нуклеиновая кислота по п. 148, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
150. Нуклеиновая кислота по п. 149, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
151. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 145-150, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
152. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию,

что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

153. Нуклеиновая кислота по п. 152, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

154. Нуклеиновая кислота по п. 153, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

155. Нуклеиновая кислота по п. 154, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

156. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 152-155, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

157. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой

поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

158. Нуклеиновая кислота по п. 157, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.
159. Нуклеиновая кислота по п. 158, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.
160. Нуклеиновая кислота по п. 159, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
161. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 157-160, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
162. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
 - (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют

вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

163. Нуклеиновая кислота по п. 162, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

164. Нуклеиновая кислота по п. 163, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

165. Нуклеиновая кислота по п. 164, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.
166. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 162-165, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
167. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;
- при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор H5R;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой поздний промотор, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 561; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

168. Нуклеиновая кислота по п. 167, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R или поздний промотор H5R.

169. Нуклеиновая кислота по п. 168, в которой по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой ранний промотор H5R и поздний промотор H5R.

170. Нуклеиновая кислота по п. 169, в которой ранний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 553 и поздний промотор H5R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 554.

171. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 167-170, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

172. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

(a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;

(b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены

вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

173. Нуклеиновая кислота по п. 172, в которой нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.
174. Нуклеиновая кислота по п. 172 или п. 173, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
175. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 172-174, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
176. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов C2L и F3L нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;
- (ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и
- (iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

177. Нуклеиновая кислота по п. 176, в которой нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

178. Нуклеиновая кислота по п. 176 или п. 177, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

179. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 176-178, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

180. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:

- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
- (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную

последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;

(с) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и

(d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен выше второго трансгена;

при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:

(i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

181. Нуклеиновая кислота по п. 180, в которой нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

182. Нуклеиновая кислота по п. 170 или п. 181, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.
183. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 180-182, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.
184. Нуклеиновая кислота, содержащая геном рекомбинантного вируса осповакцины, содержащий:
- (a) нуклеотидную последовательность вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, которая содержит части генов C2L, F3L, B14R и B29R вируса осповакцины и которая содержит делецию в гене B8R;
 - (b) первый трансген, содержащий первую нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, которое специфически связывается с CTLA-4, где первая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 214, и где первая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют первую нуклеотидную последовательность, и первый трансген присутствует между частями генов B14R и B29R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210;
 - (c) второй трансген, содержащий вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL-12, где вторая нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 215, и где вторая нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют вторую нуклеотидную последовательность, и второй трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210; и
 - (d) третий трансген, содержащий третью нуклеотидную последовательность, кодирующую FLT3L, где третья нуклеотидная последовательность указана в SEQ ID NO: 216, где третья нуклеотидная последовательность имеет ту же ориентацию, что и эндогенные гены вируса осповакцины, которые фланкируют третью нуклеотидную последовательность, и третий трансген присутствует в локусе делеции в гене B8R нуклеотидной последовательности вируса осповакцины SEQ ID NO: 210, и где третий трансген расположен ниже второго трансгена;
- при этом нуклеиновая кислота дополнительно содержит:
- (i) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной

последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с первой нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор pS;

(ii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный со второй нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор F17R; и

(iii) нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, где по меньшей мере один промотор, функционально связанный с третьей нуклеотидной последовательностью, представляет собой промотор E3L.

185. Нуклеиновая кислота по п. 184, в которой нуклеотидная последовательность промотора pS содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 или SEQ ID NO: 557.

186. Нуклеиновая кислота по п. 174 или п. 185, в которой нуклеотидная последовательность промотора F17R содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 563.

187. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 184-186, в которой нуклеотидная последовательность промотора E3L содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 567.

188. Вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, содержащую геном рекомбинантного вируса осповакцины по любому из пп. 1-187.

189. Пакующая клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-187.

190. Пакующая клеточная линия, содержащая вирус по п. 188.

191. Фармацевтическая композиция, содержащая вирус по п. 188 и физиологически приемлемый носитель.

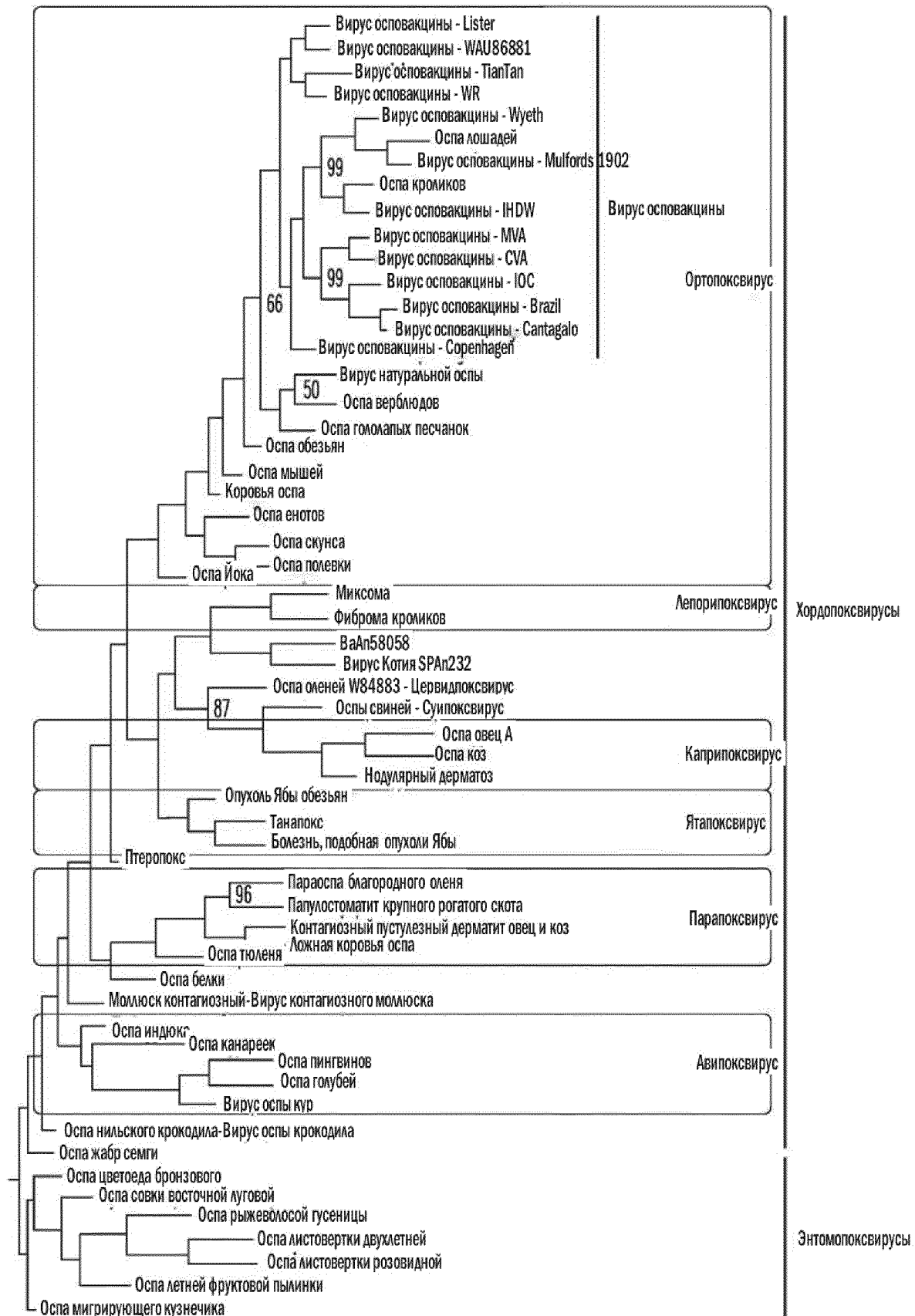
192. Набор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-187, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать нуклеиновую кислоту или вирус в клетке-хозяине.

193. Набор, содержащий вирус по п. 188, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя набора о том, как экспрессировать вирус в клетке-хозяине.

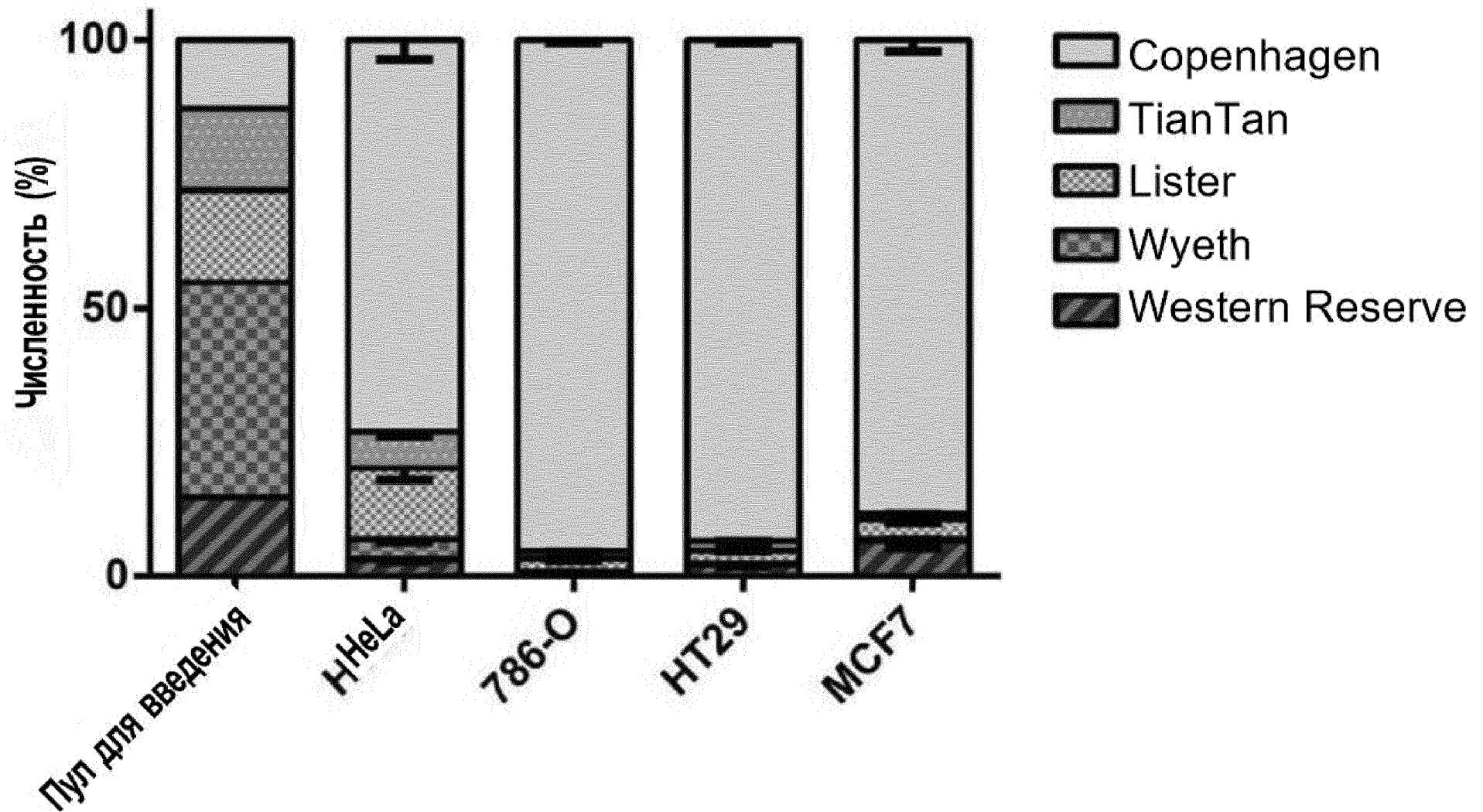
194. Набор, содержащий вирус по п. 188 и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя о том, как вводить терапевтически эффективное количество вируса пациенту-млекопитающему, имеющему рак, за счет чего осуществляется лечение рака.
195. Набор по п. 194, в котором пациент-млекопитающее представляет собой пациента-человека.
196. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту-млекопитающему терапевтически эффективного количества вируса по п. 188.
197. Способ лечения рака у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту-млекопитающему терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 191.
198. Способ по п. 196 или п. 197, в котором пациент-млекопитающее представляет собой пациента-человека.
199. Способ по любому из пп. 196-198, в котором рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легкого, рака головного мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичек и рака горла.
200. Способ по п. 199, причем способ дополнительно включает введение пациенту-млекопитающему антитела к PD1 или антитела к PD-L1.

Фиг. 1

(Филогенетический анализ 59 штаммов поксвирусов)

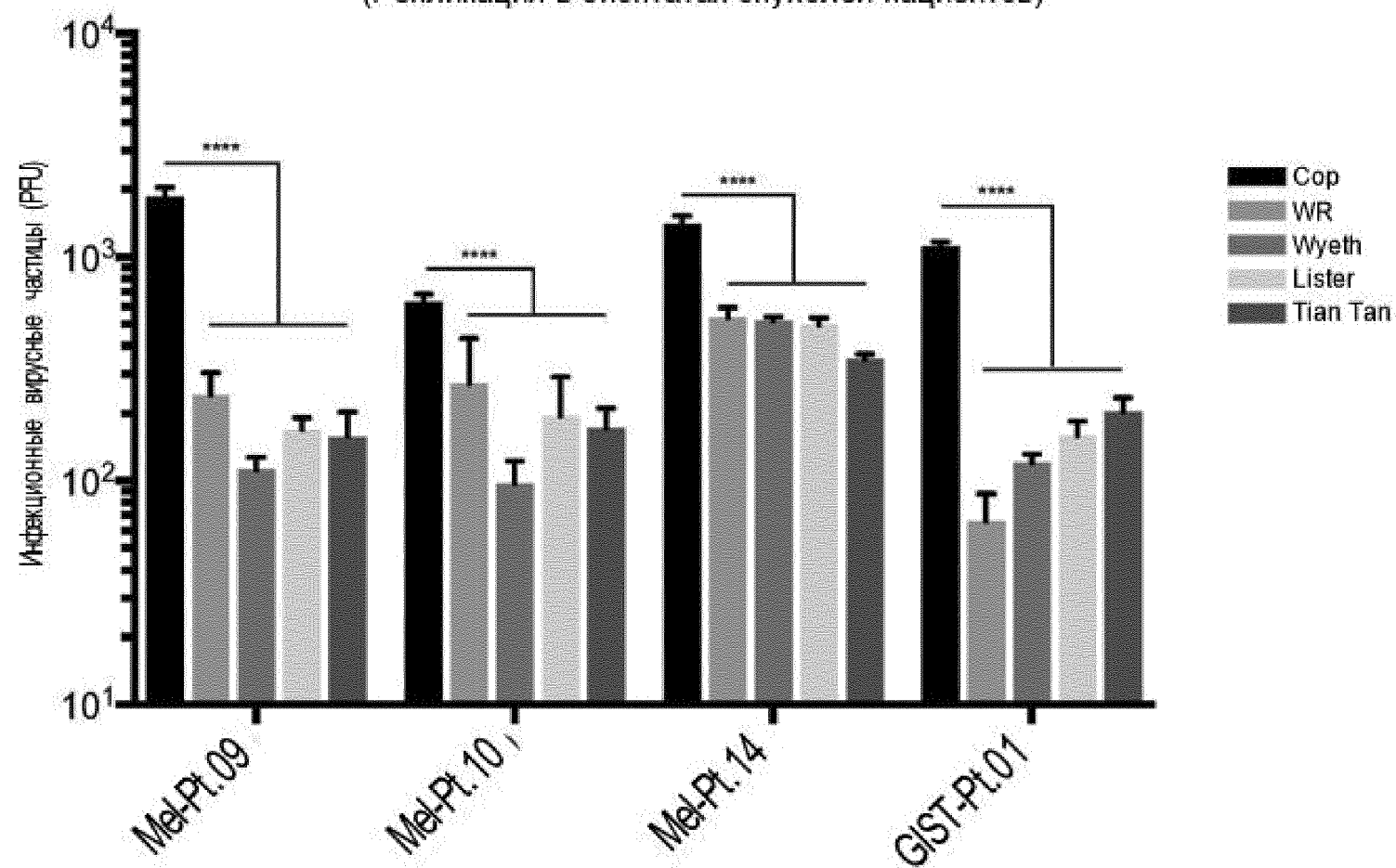


Фиг. 2
(Конкуренция по приспособленности)

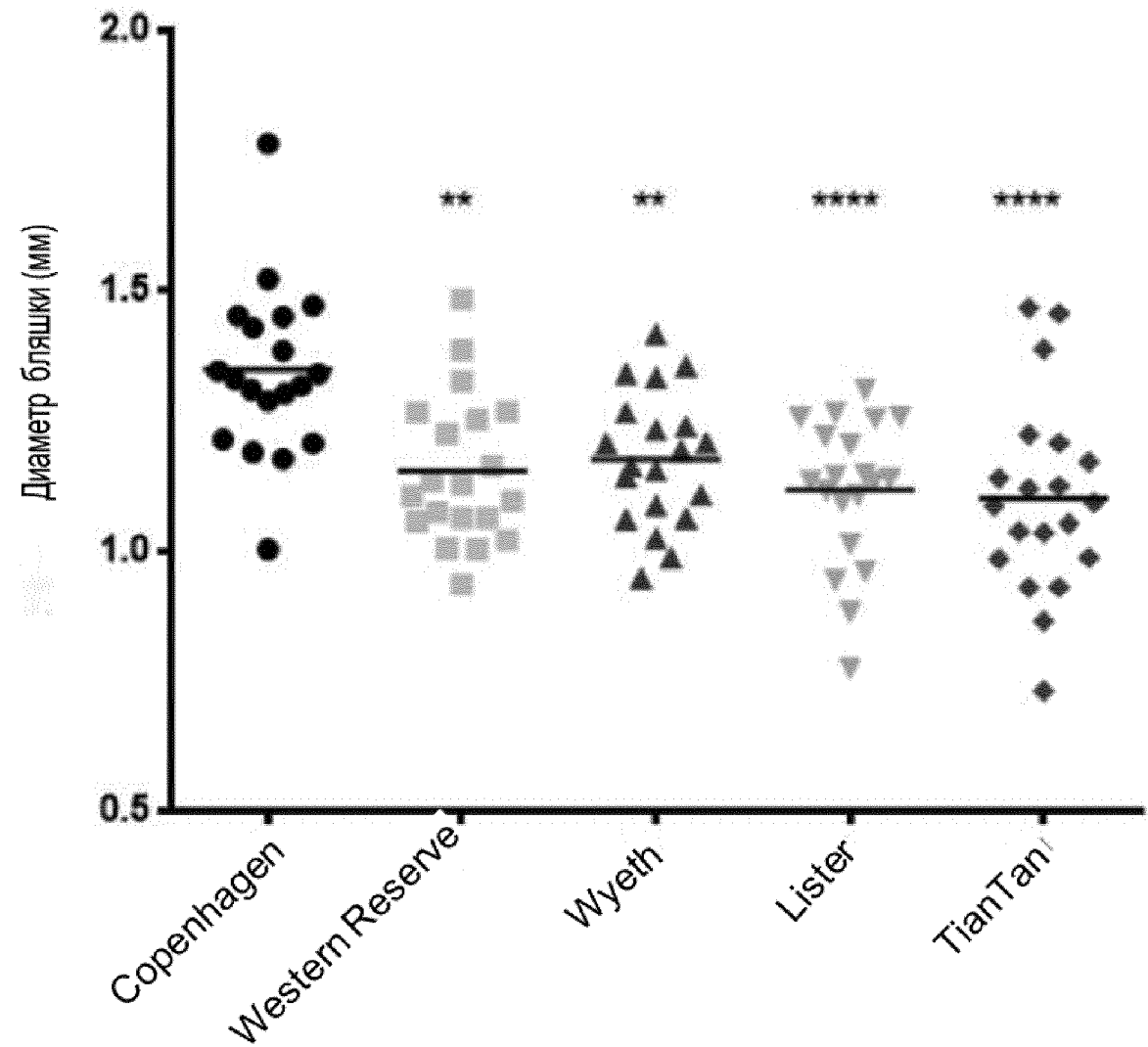


Фиг. 3

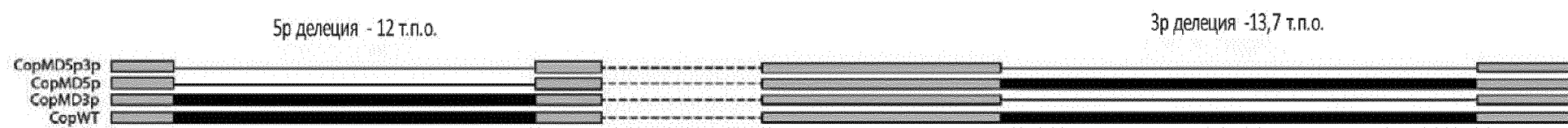
(Репликация в биоптатах опухолей пациентов)

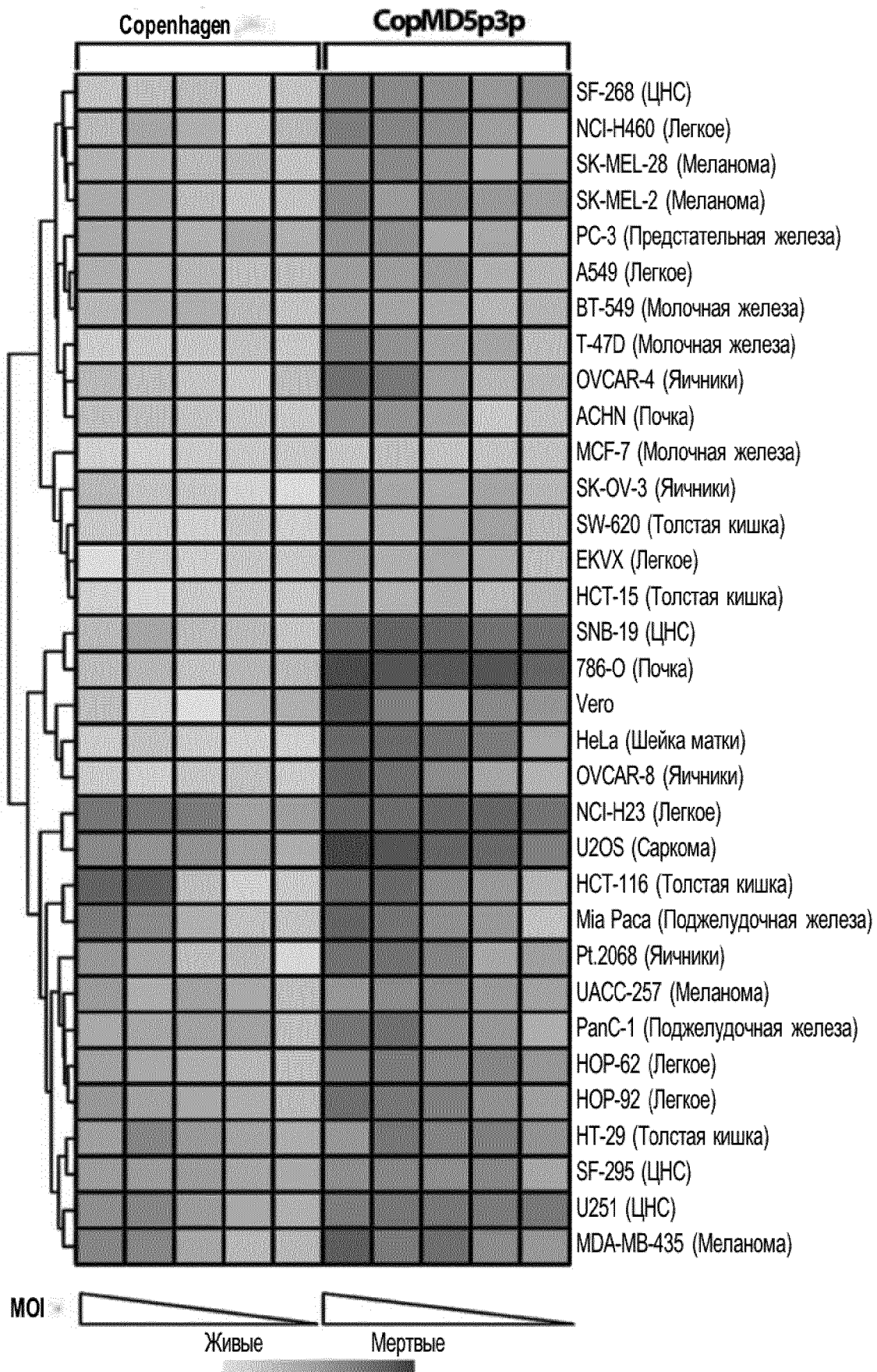


Фиг. 4
(Образование размера бляшки вируса осповакцины)



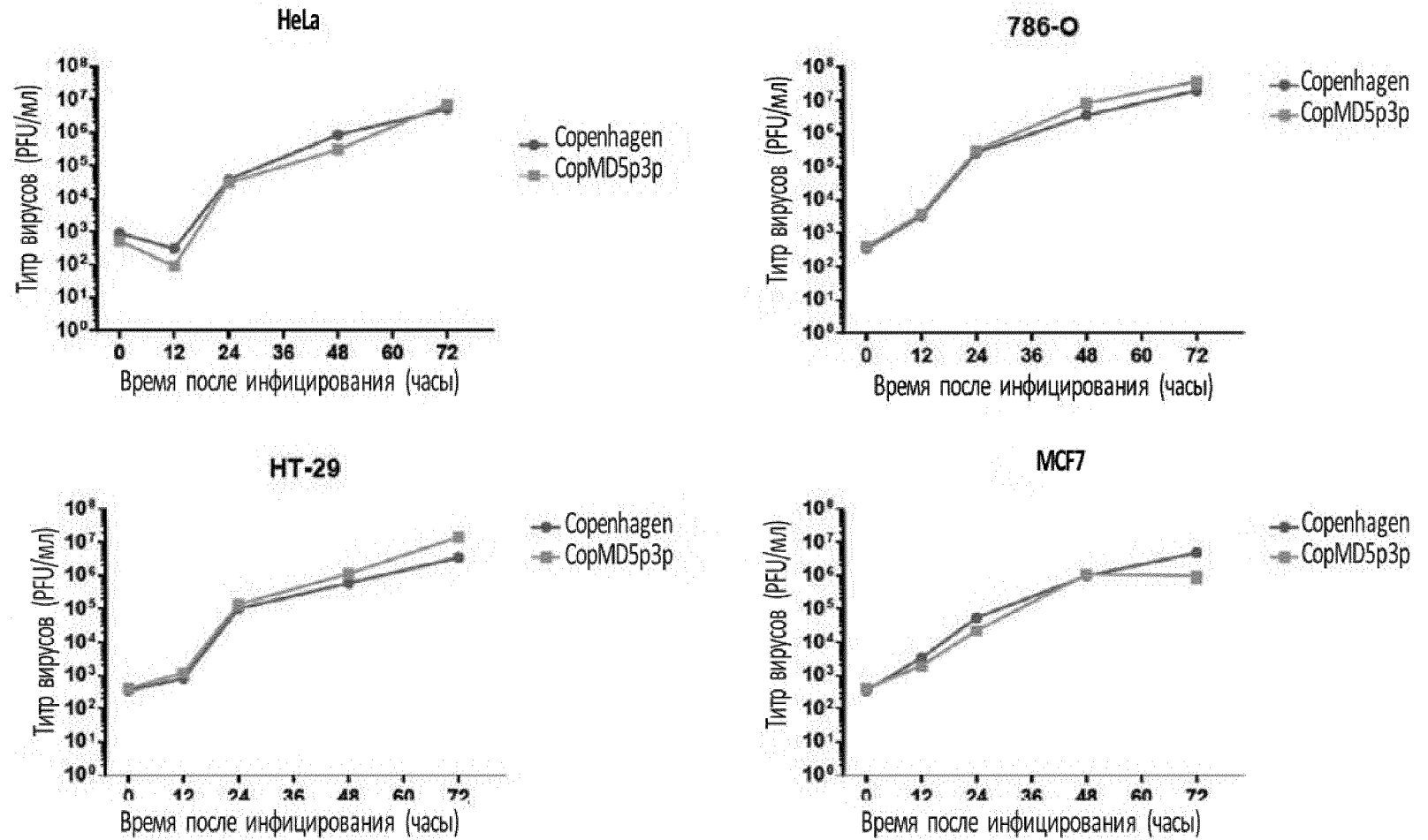
Фиг. 5
(Основные делеции)





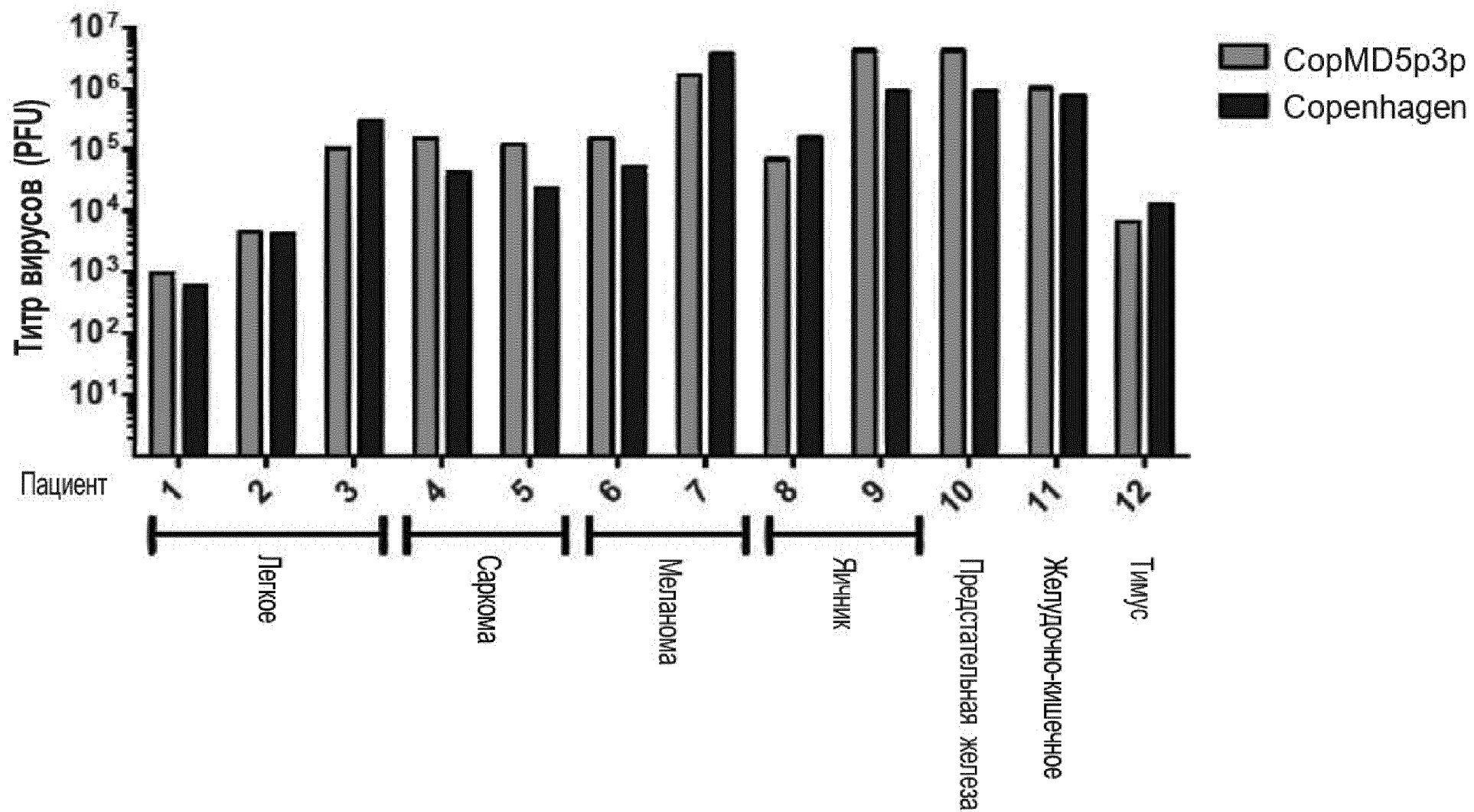
Фиг. 6
(Уничтожение раковых клеток)

Фиг. 7
(Рост в раковых клетках)

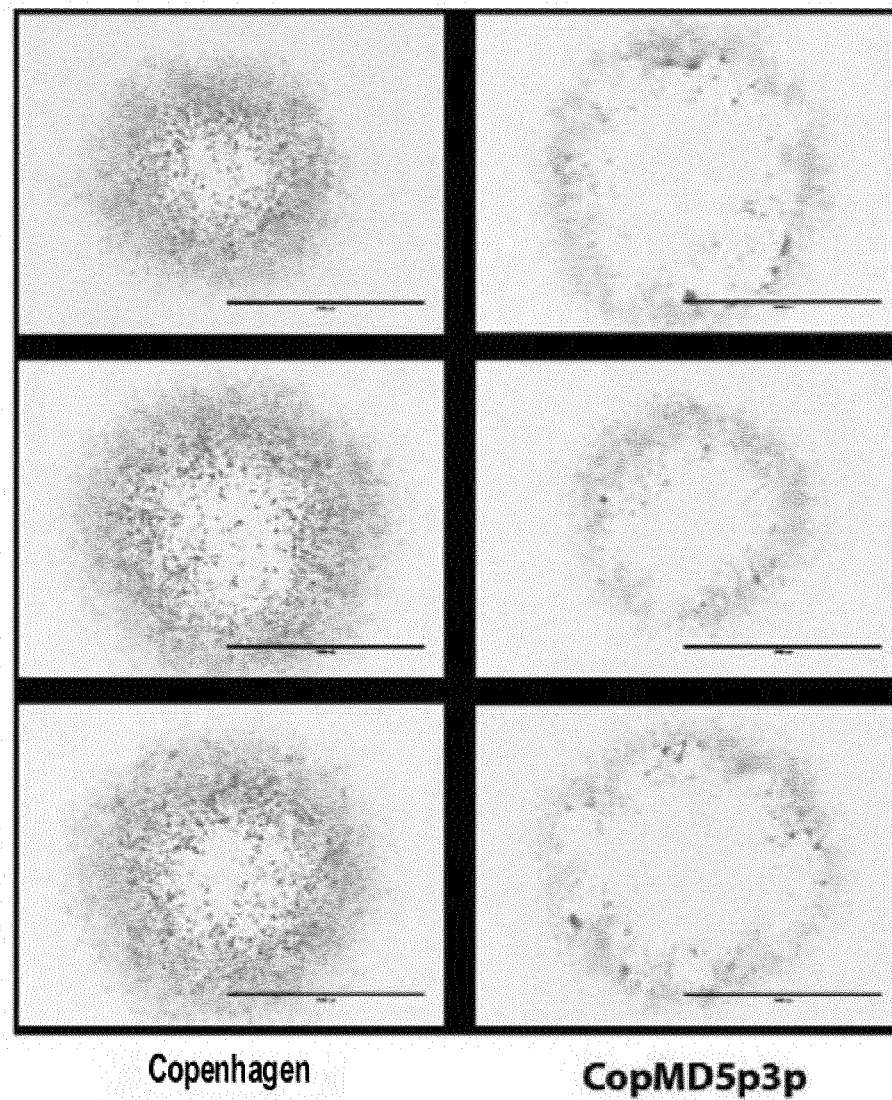


Фиг. 8

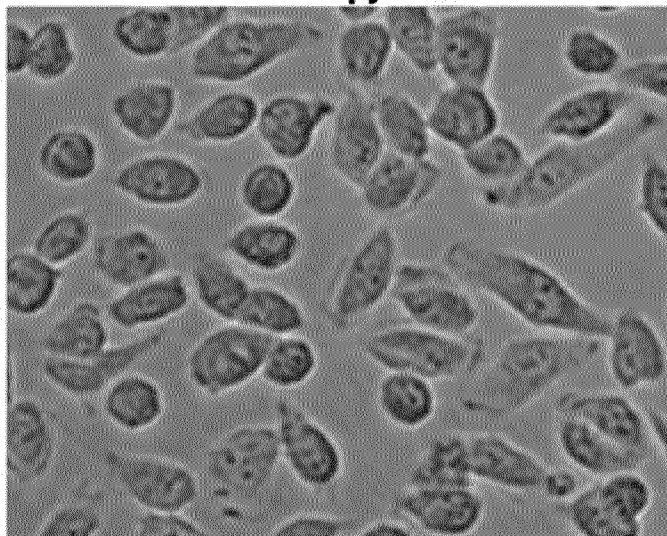
(Рост в образцах опухолей пациента)



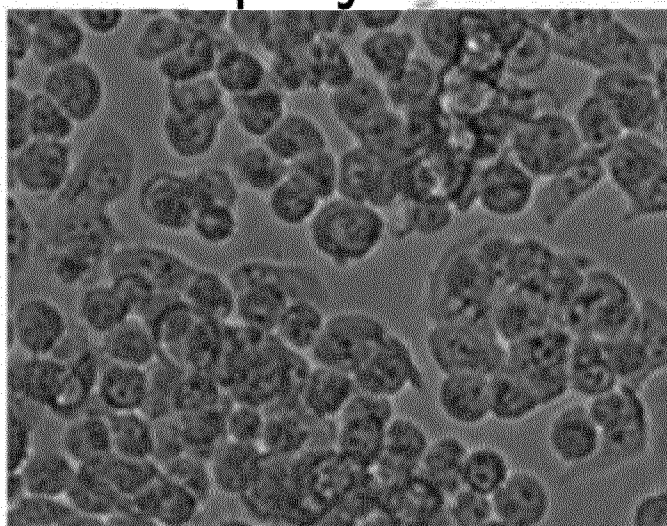
Фиг. 9
(Разница бляшек, синцитий)



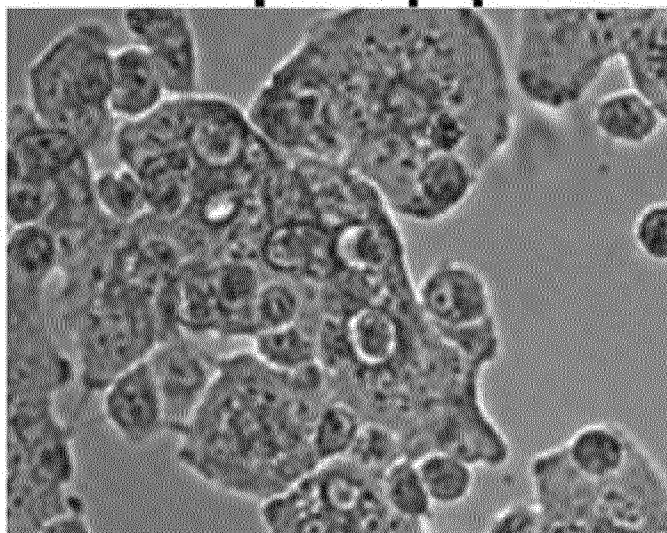
Без вируса



Copenhagen

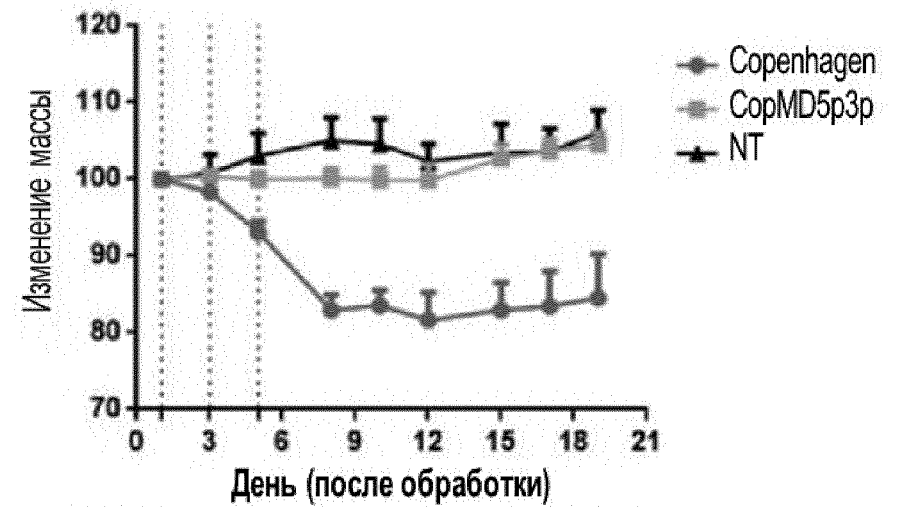
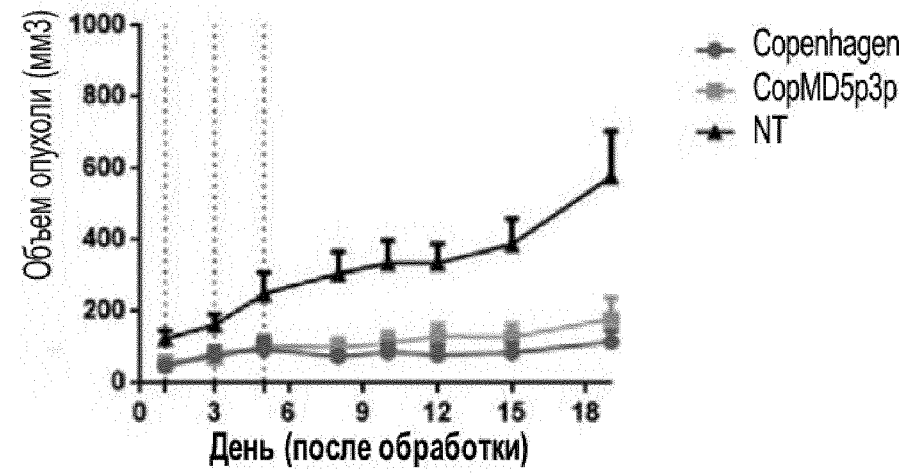


CopMD5p3p

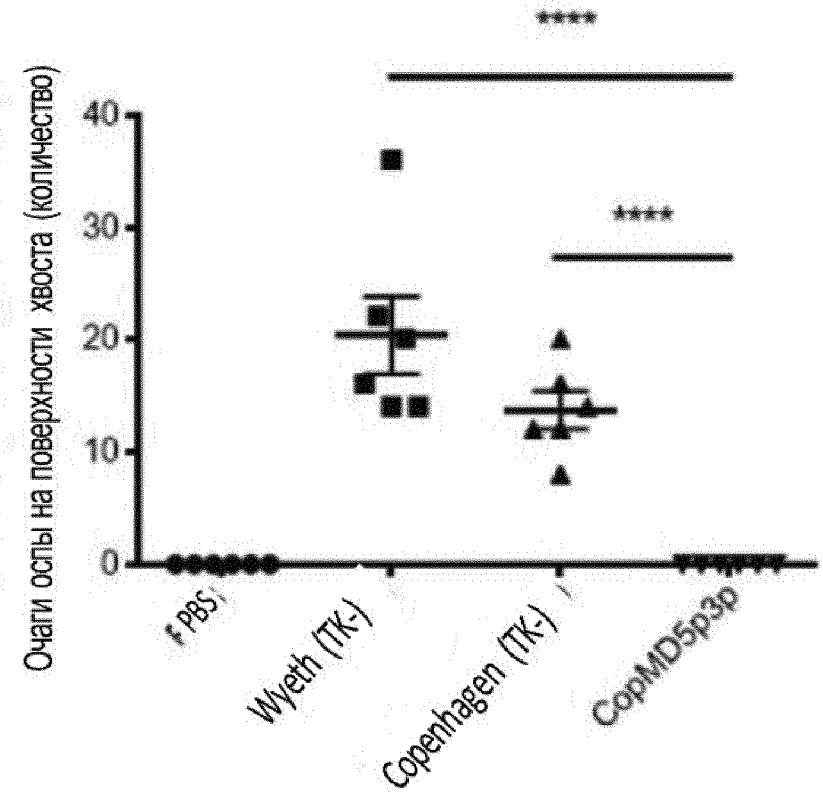
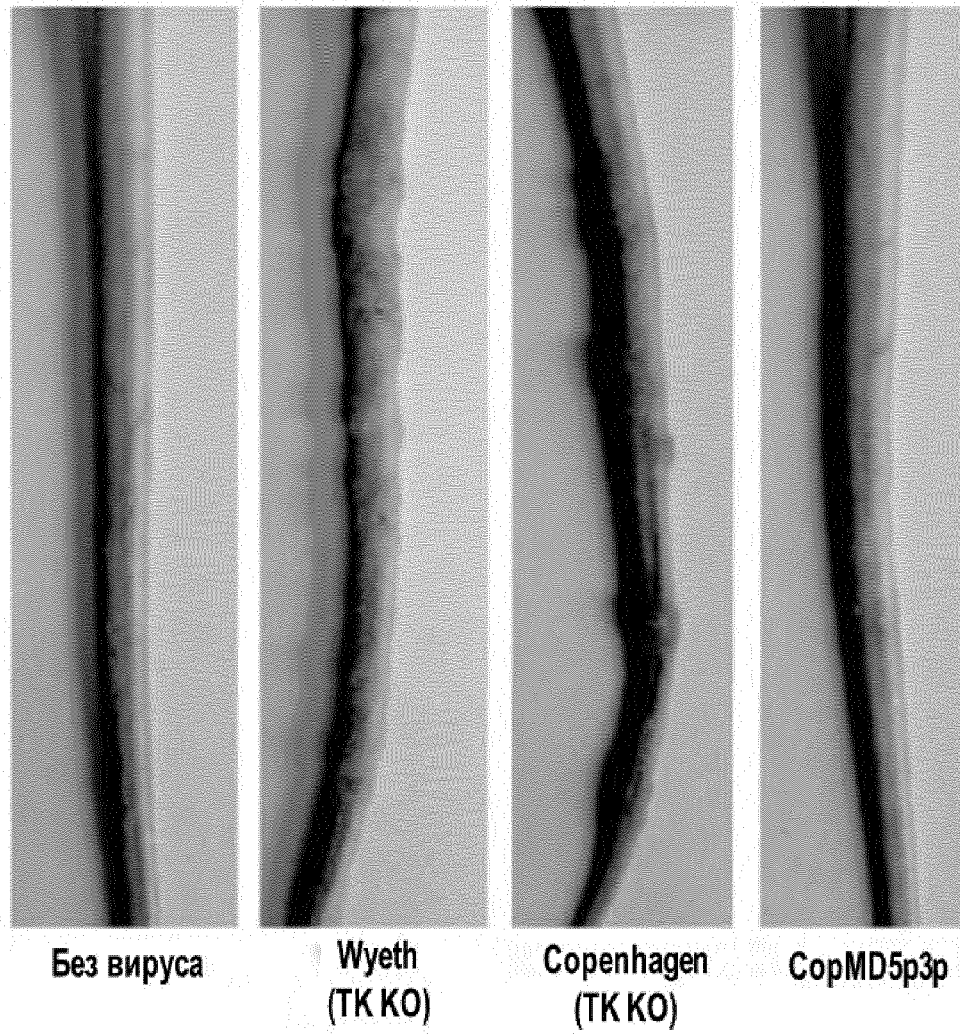


Фиг. 10
(Синцитий)

Фиг. 11
(Контроль опухоли и потеря массы)

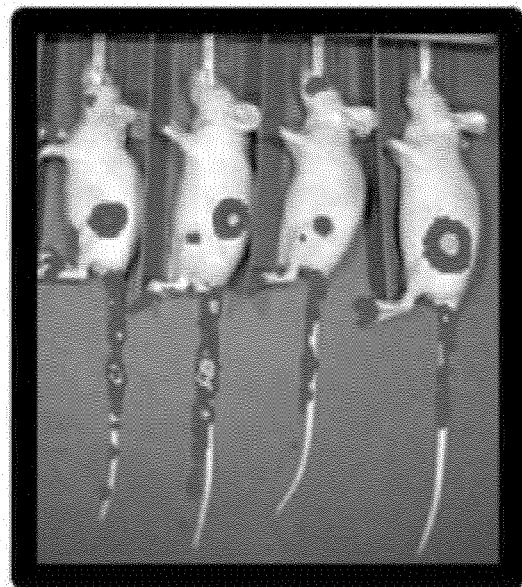


Фиг. 12
(Образование очагов оспы)

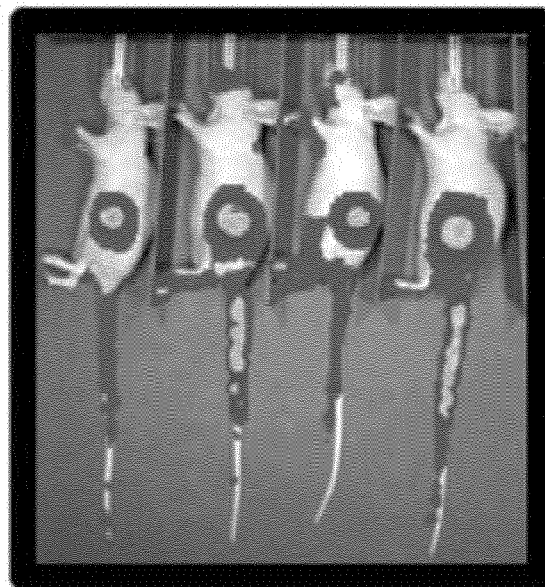


Фиг. 13

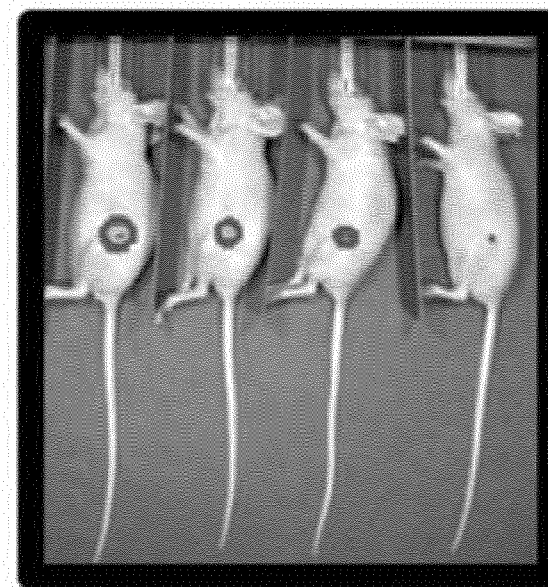
(Биораспределение вируса осповакцины по IVIS после системного введения)



Wyeth
(TK KO)



Copenhagen
(TK KO)

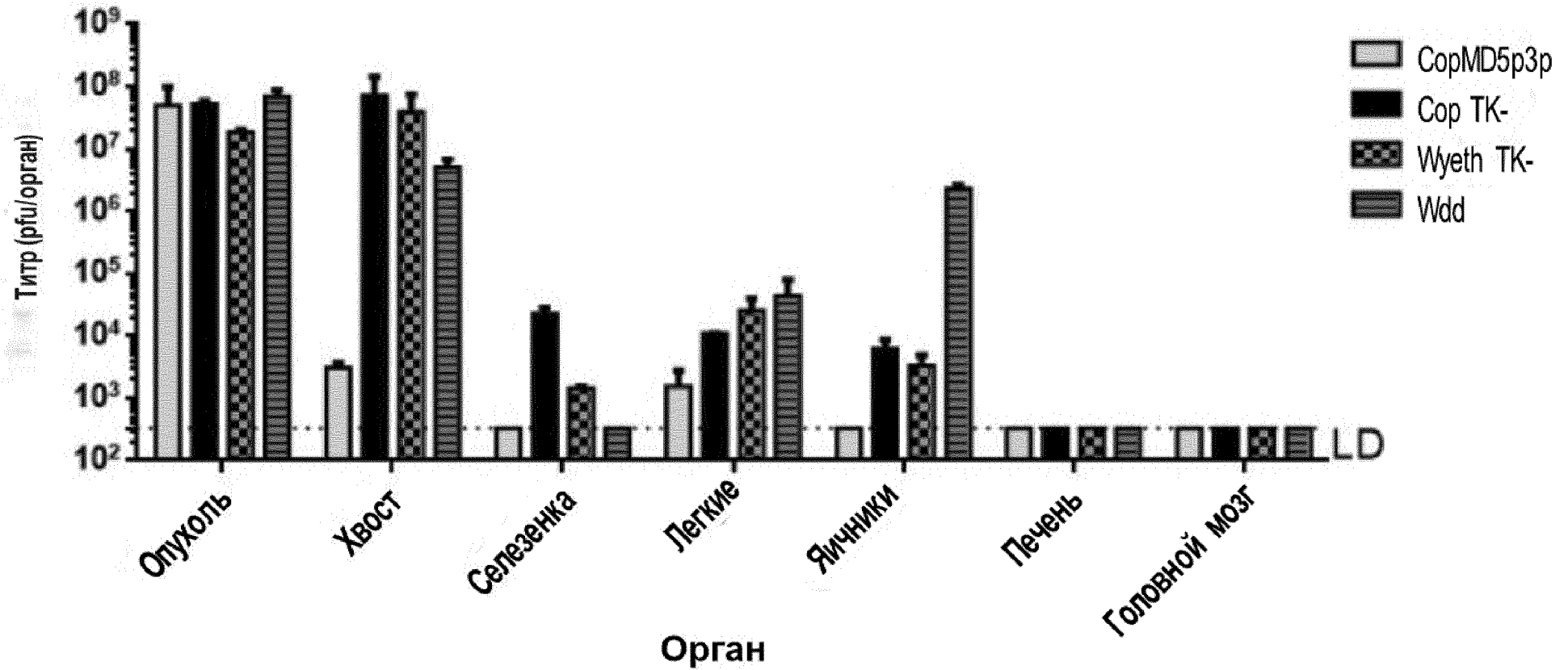


CopMD5p3p
(TK KO)

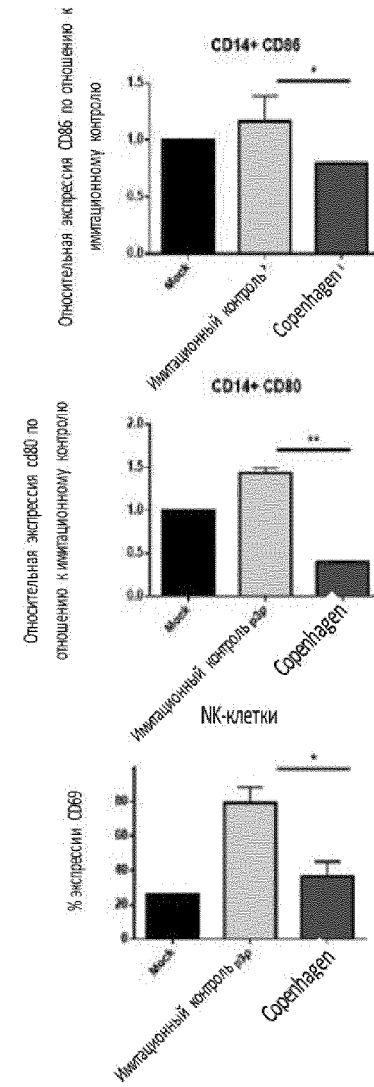


Фиг. 14

(Биораспределение вируса осповакцины после системного введения (титр))

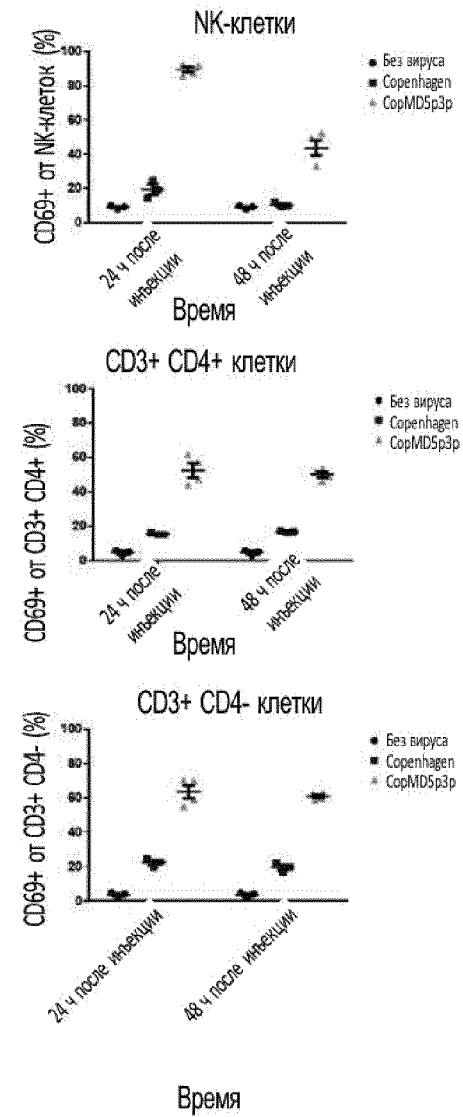


Фиг. 15
(Иммуногенность вируса осповакцины в РВМС человека)



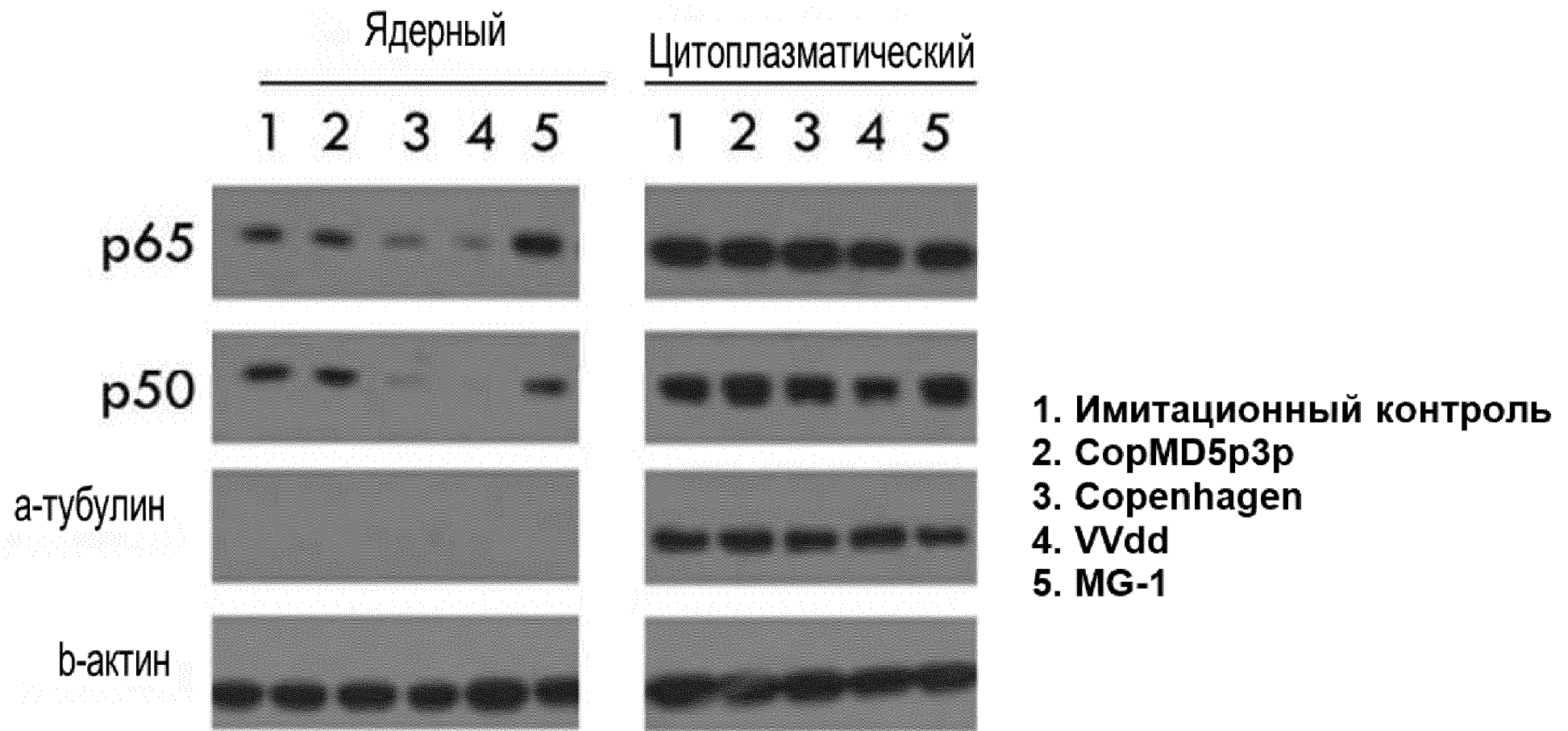
Фиг. 16

(Иммуногенность вируса осповакцины в спленоцитах мыши)



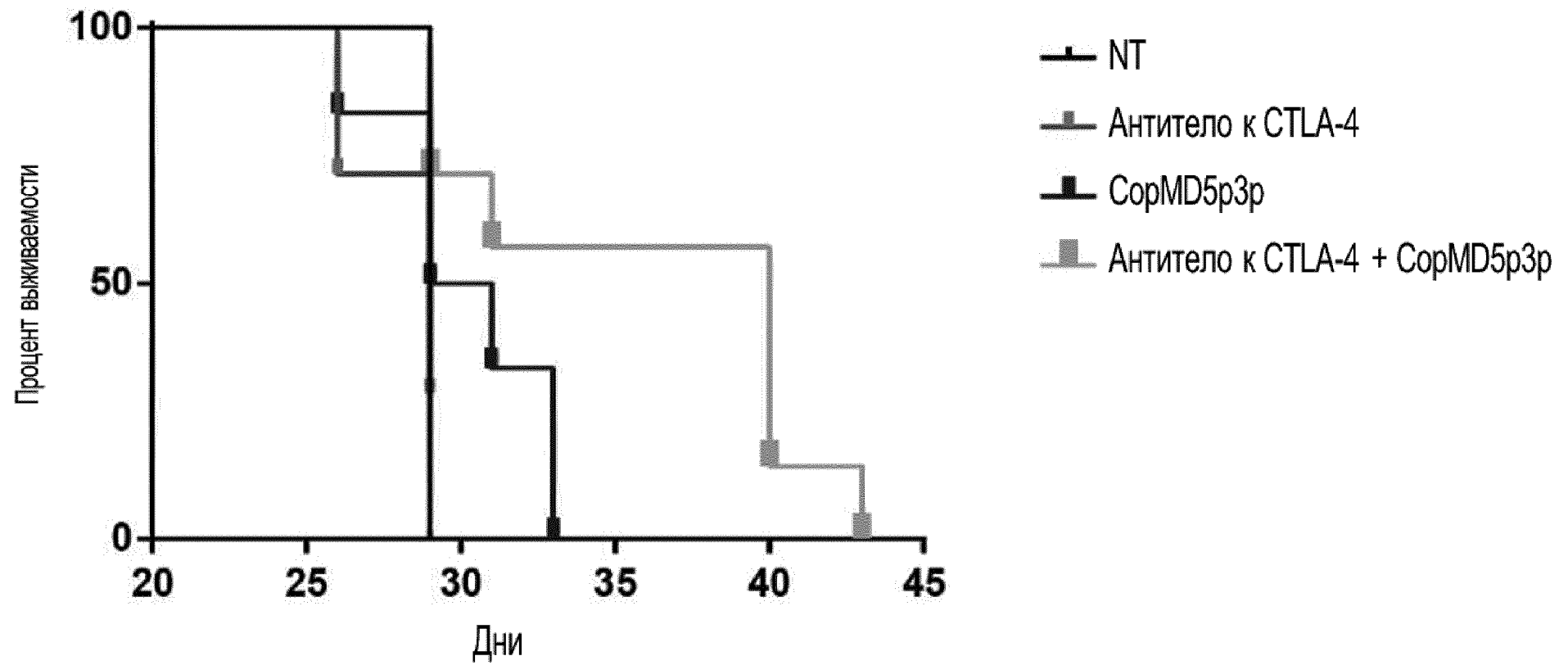
Фиг. 17

(Иммуногенность вируса осповакцины в клетках человека)



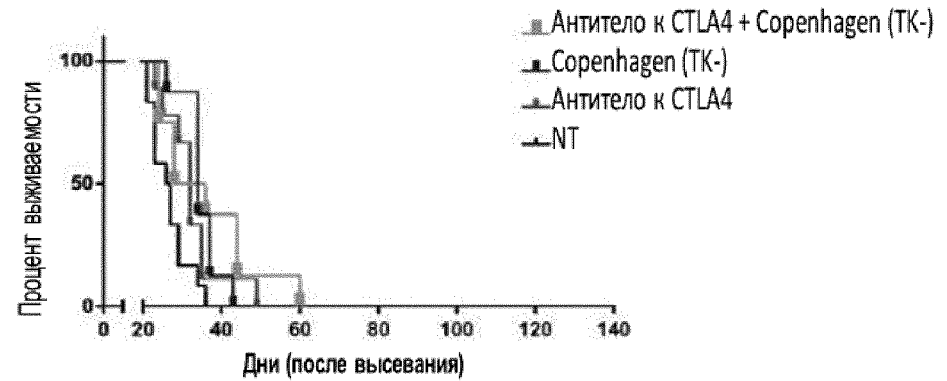
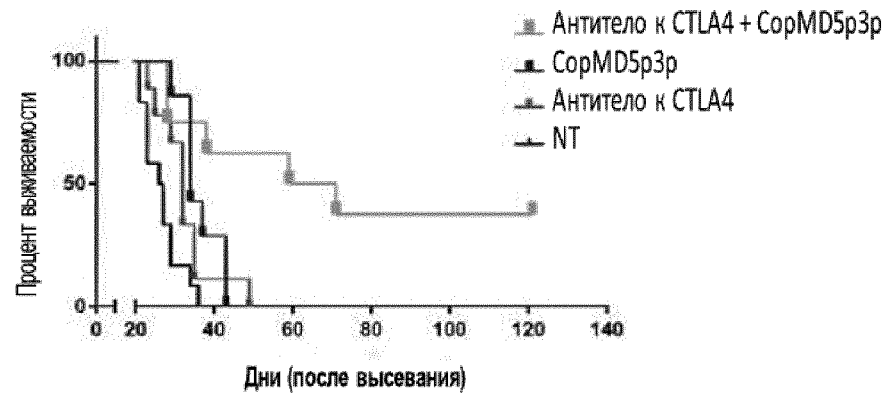
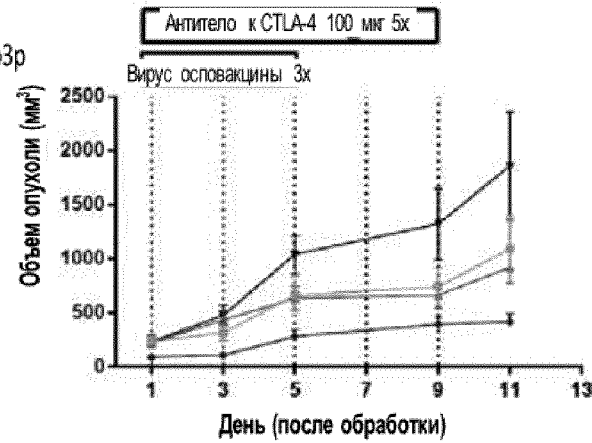
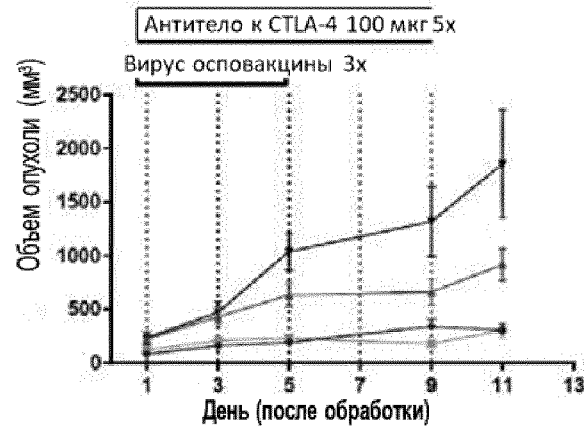
Фиг. 18

(Синергия с ингибитором иммунных контрольных точек антителом к CTLA-4 в модели агрессивной меланомы)



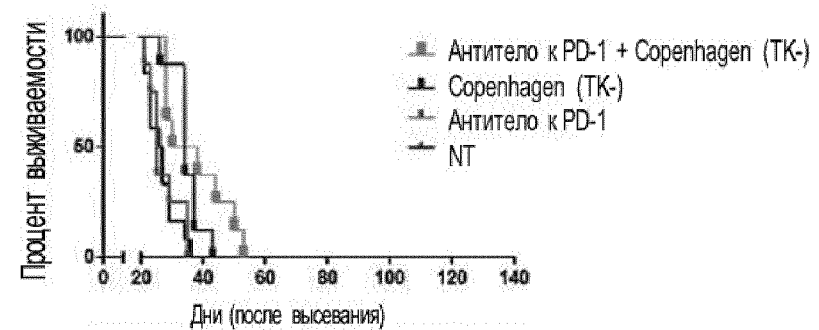
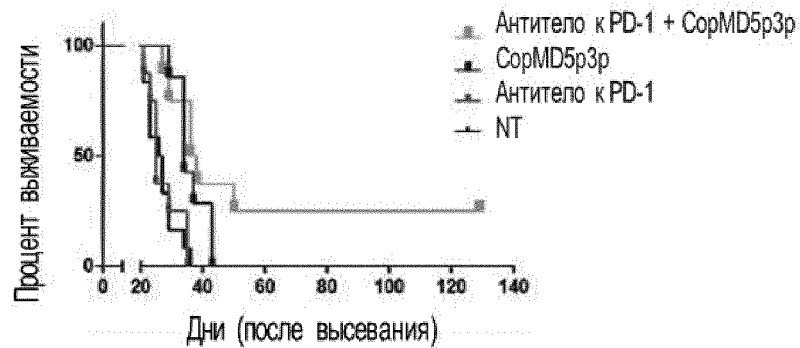
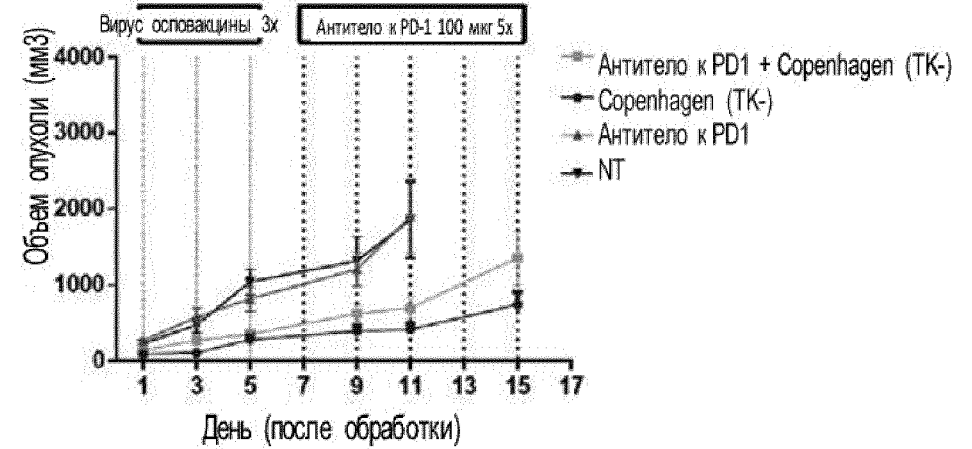
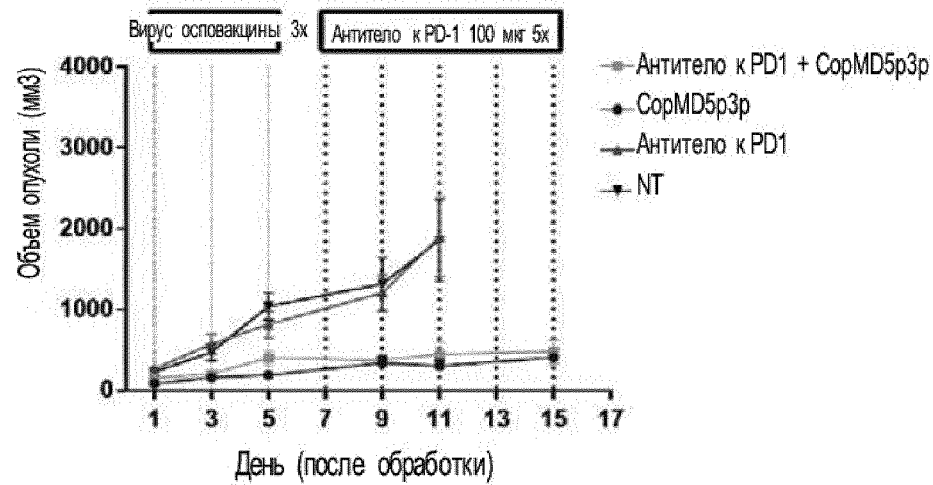
Фиг. 19

(Синергия с ингибитором иммунных контрольных точек антителом к CTLA4)



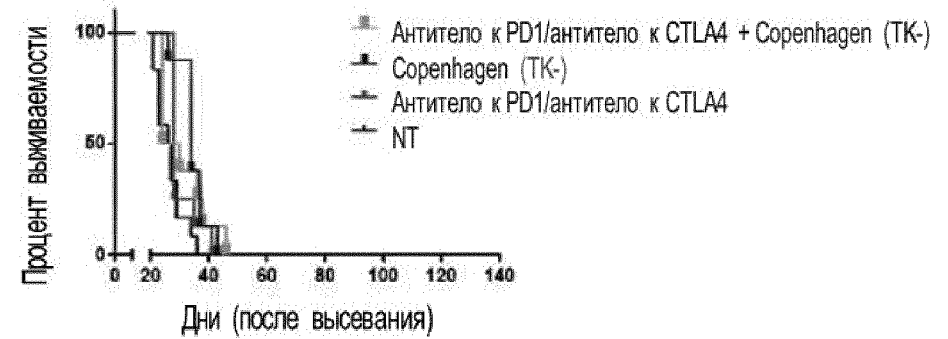
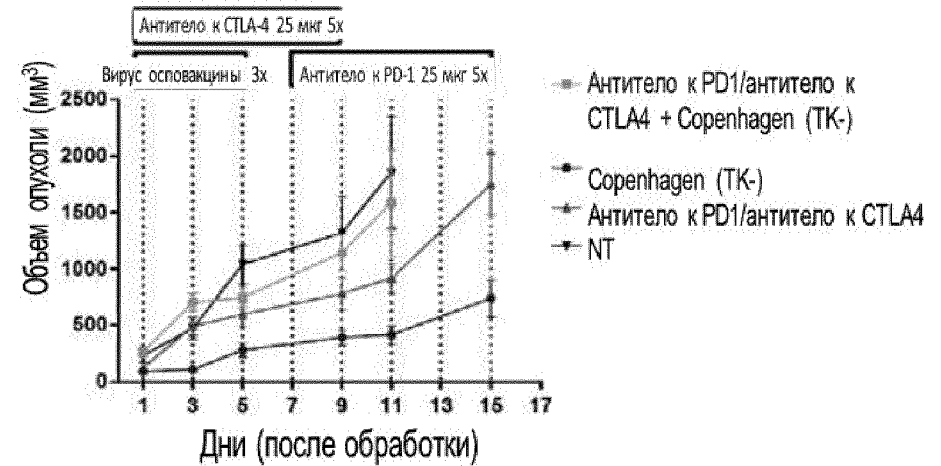
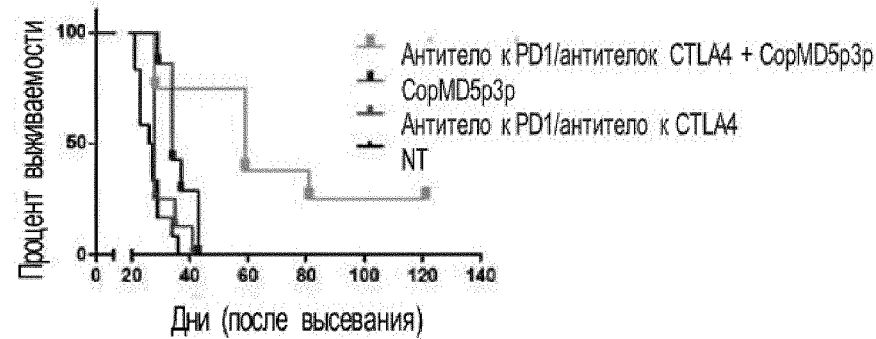
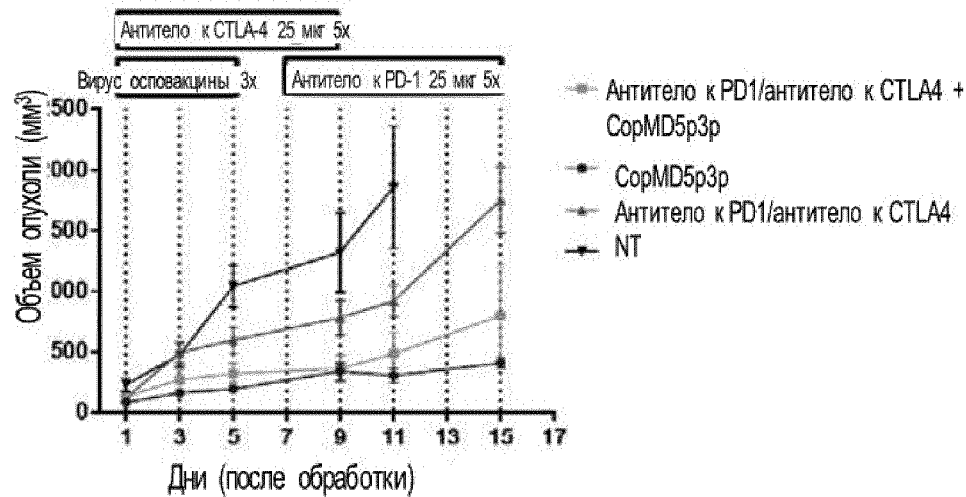
Фиг. 20

(Синергия с ингибитором иммунных контрольных точек антителом к PD1)



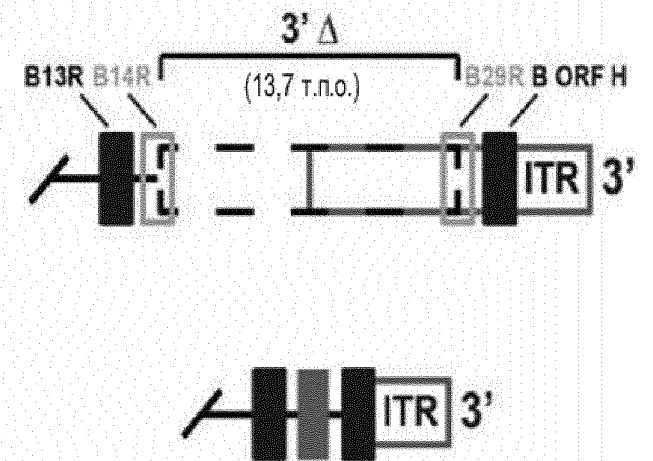
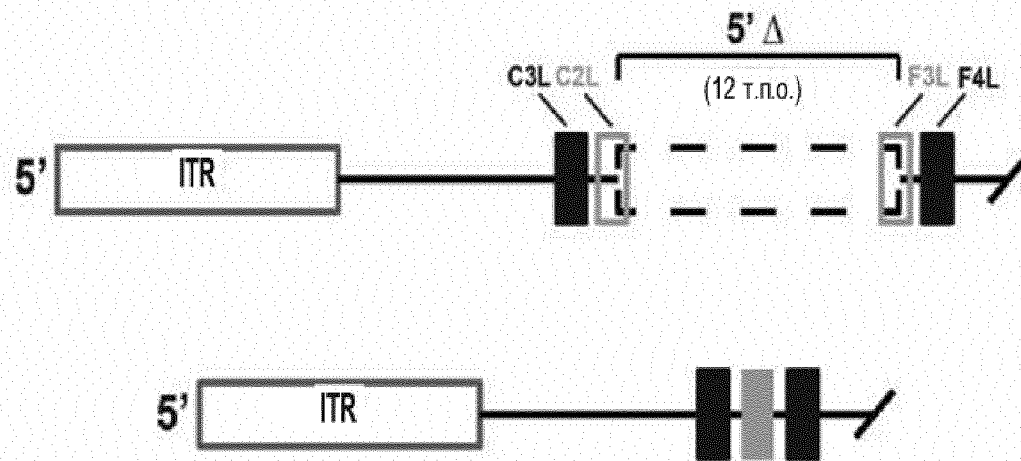
Фиг. 21

(Синергия с ингибиторами иммунных контрольных точек антителом к PD1 и антителом к CTLA-4)

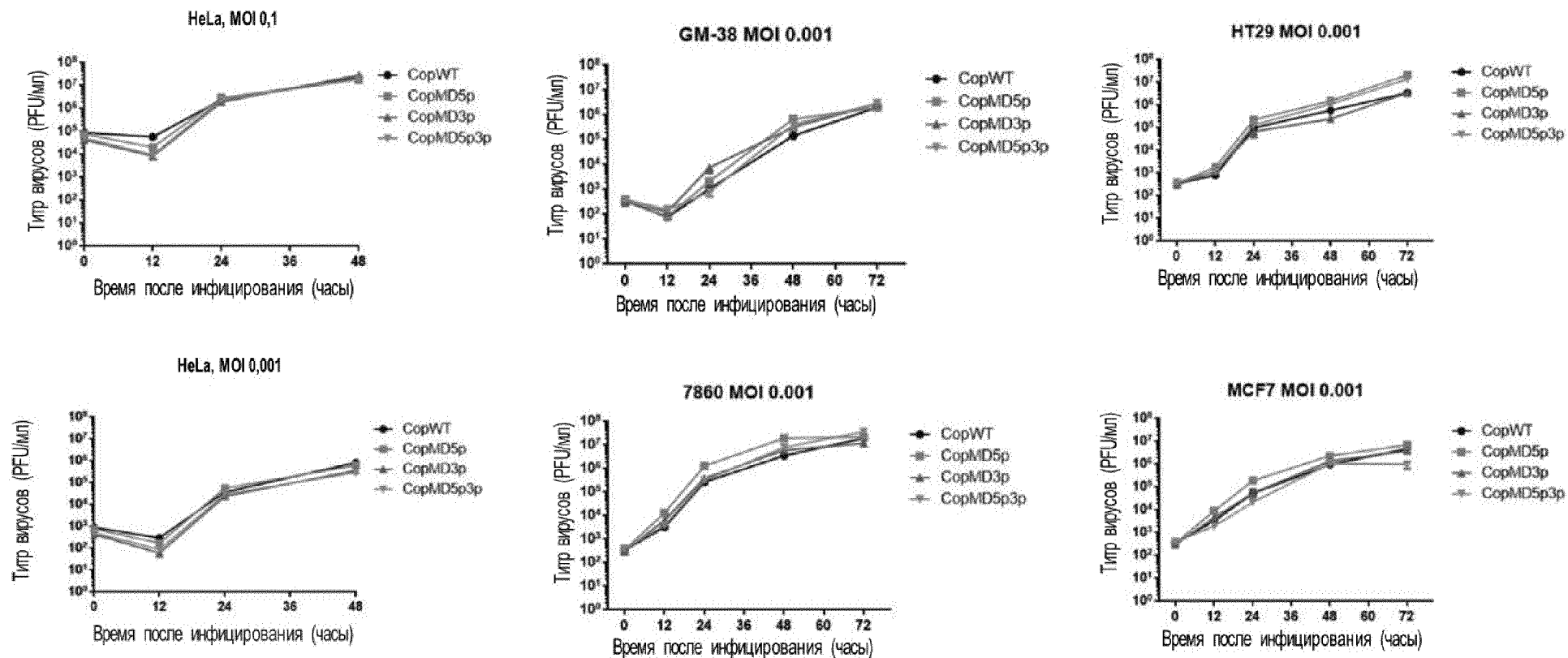


Фиг. 22

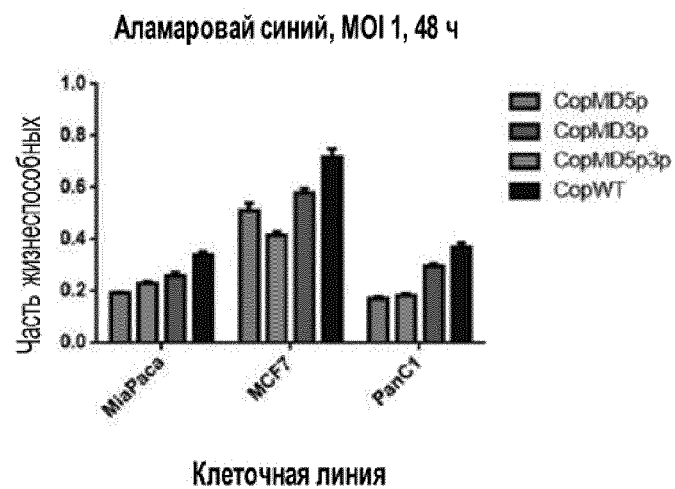
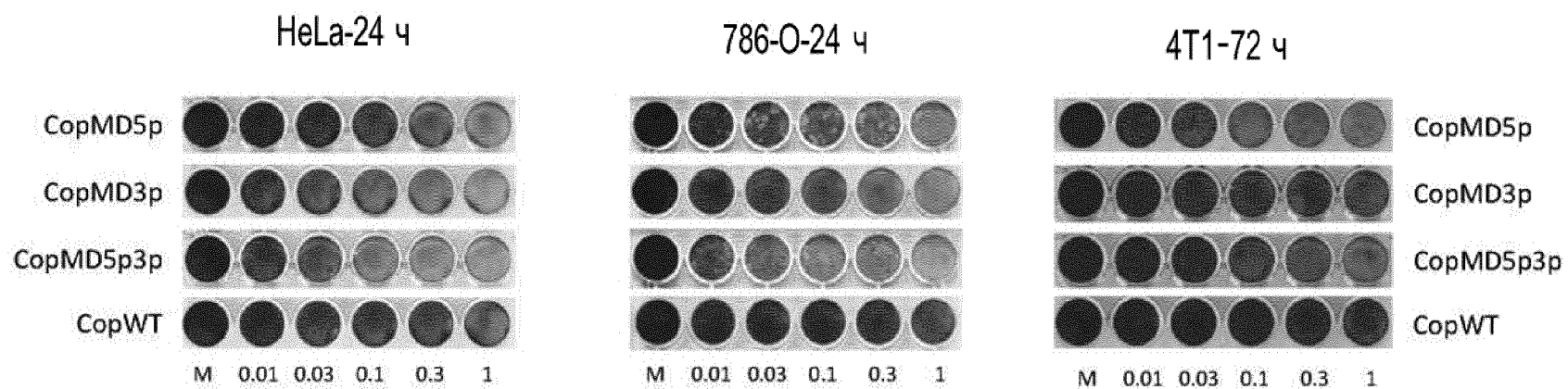
4 т.п.о.



Фиг. 23

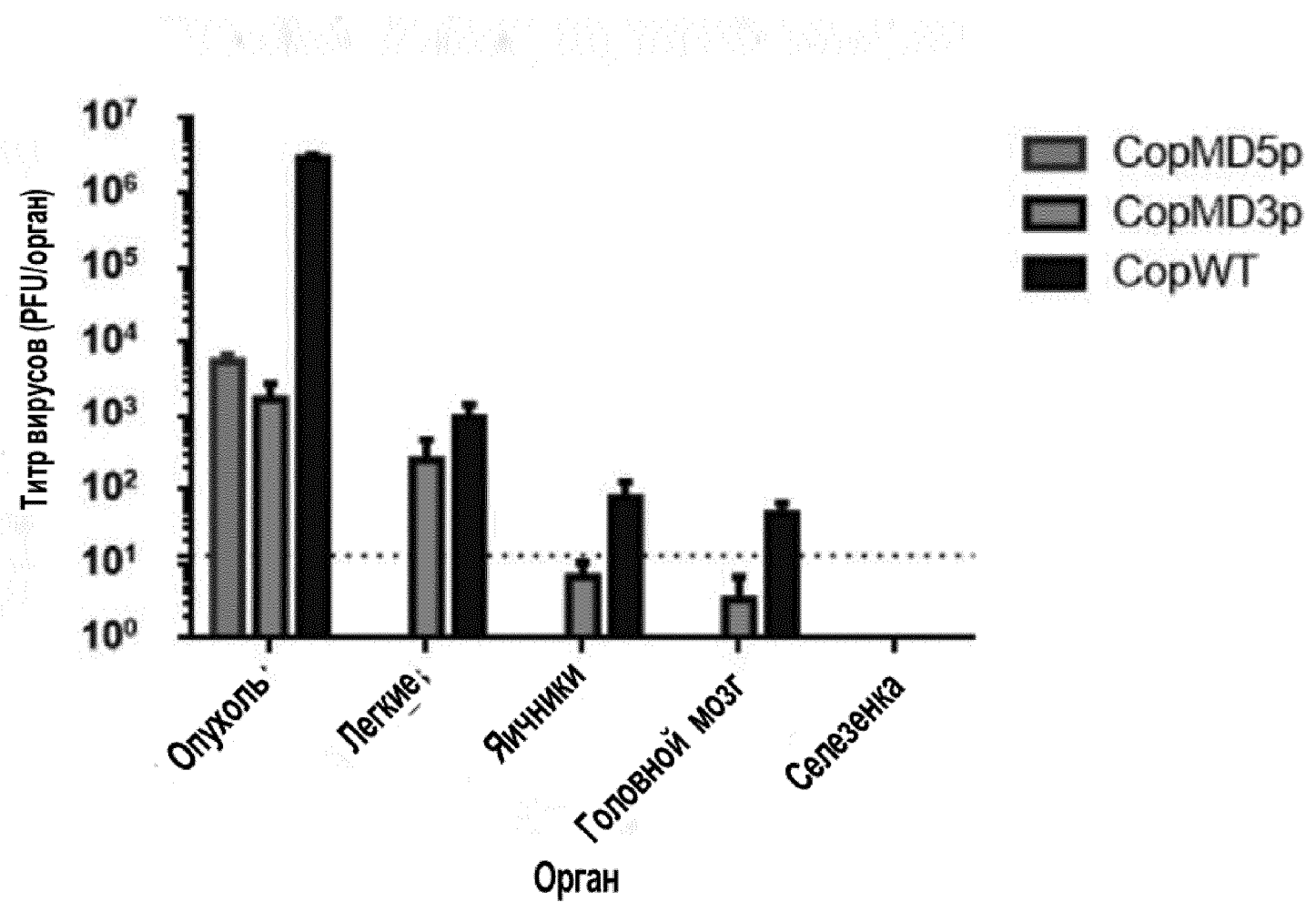


Фиг. 24

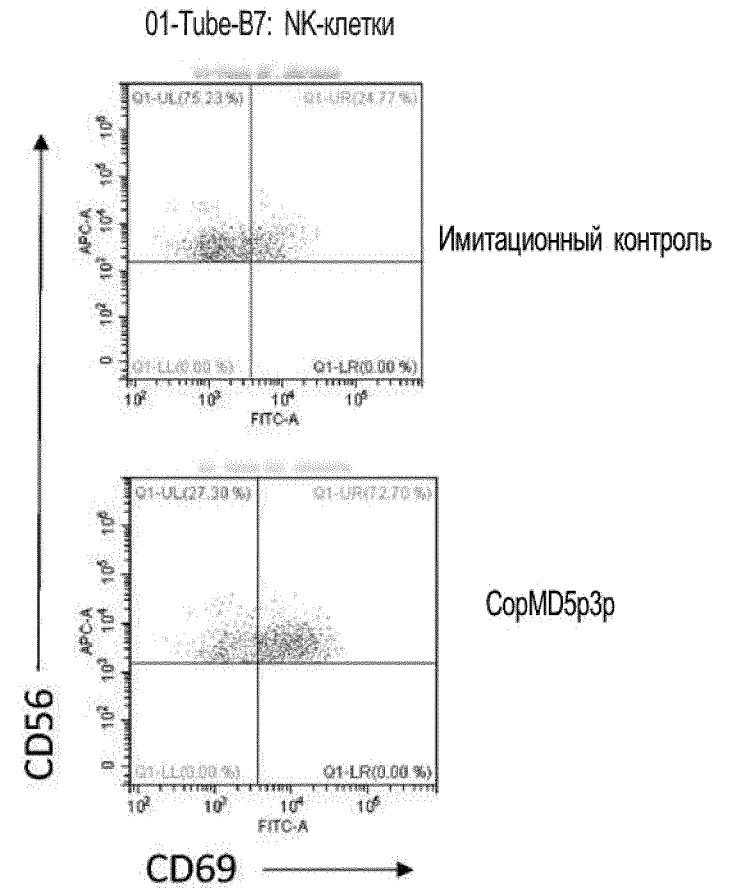
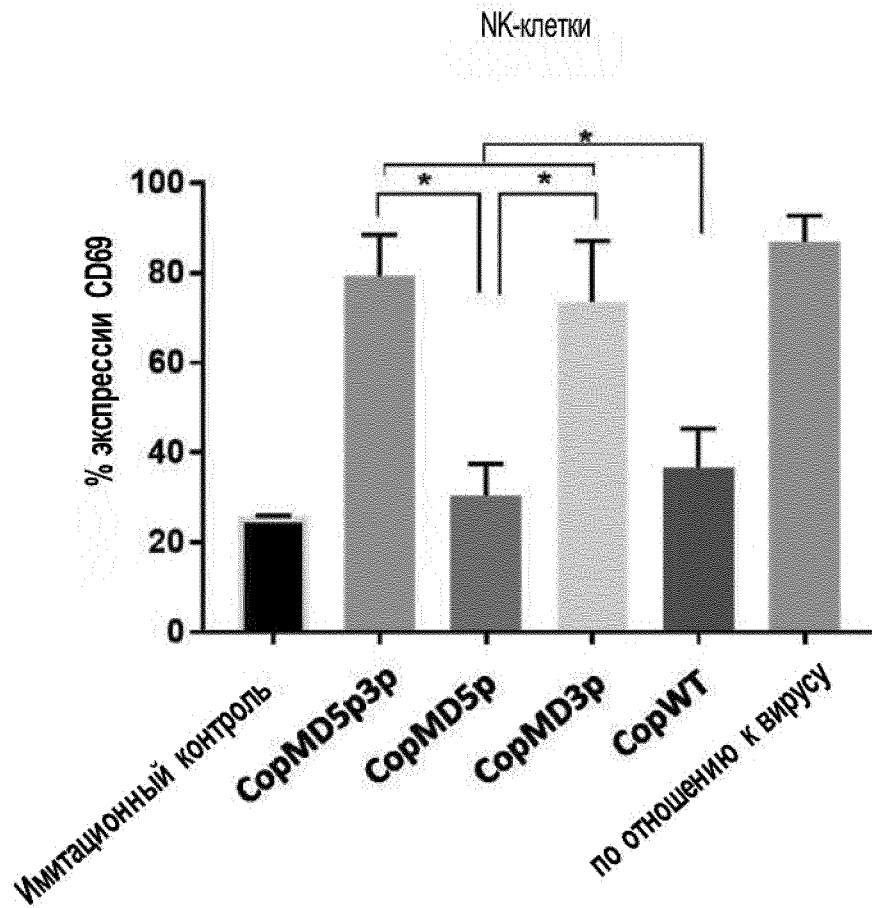


Фиг. 25

Биораспределение, IV, CT26-LacZ, 72 ч

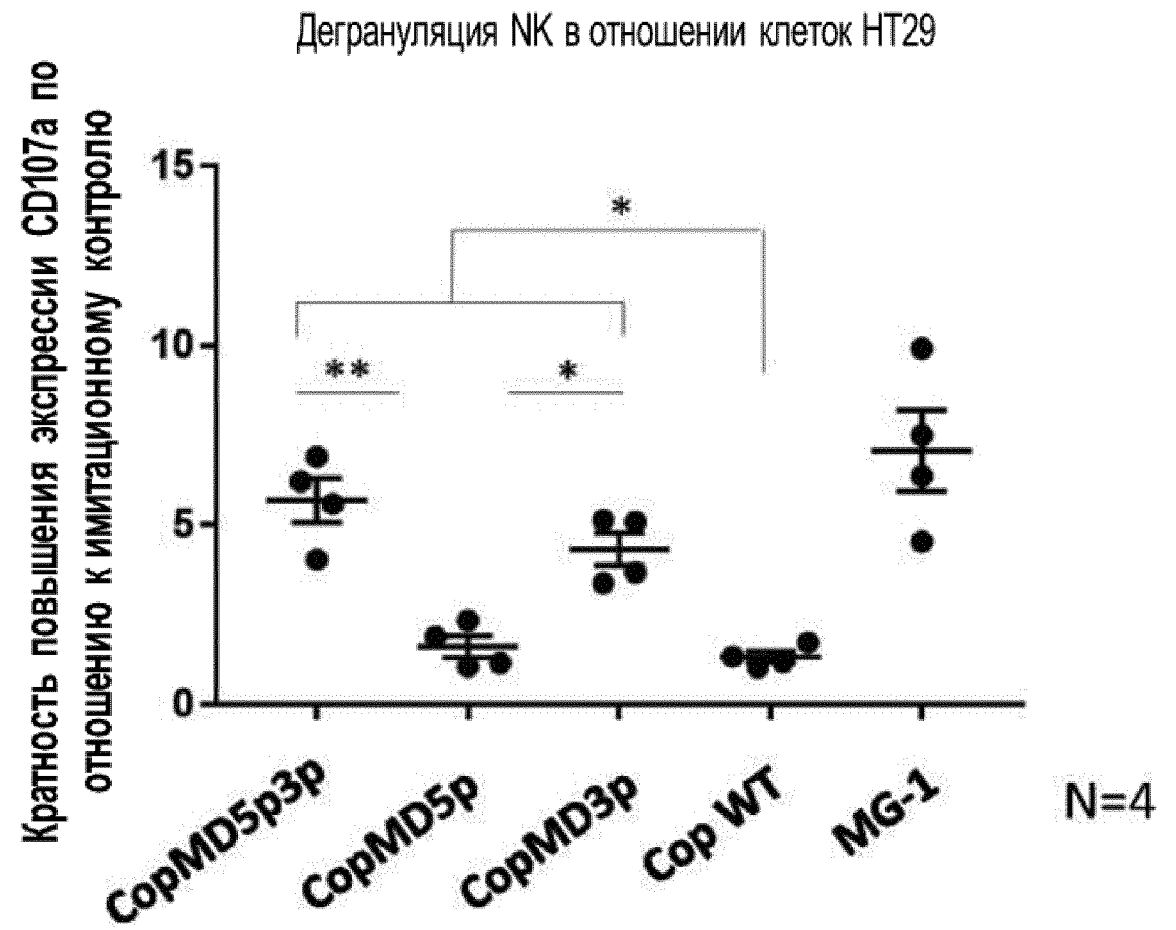


Фиг. 26

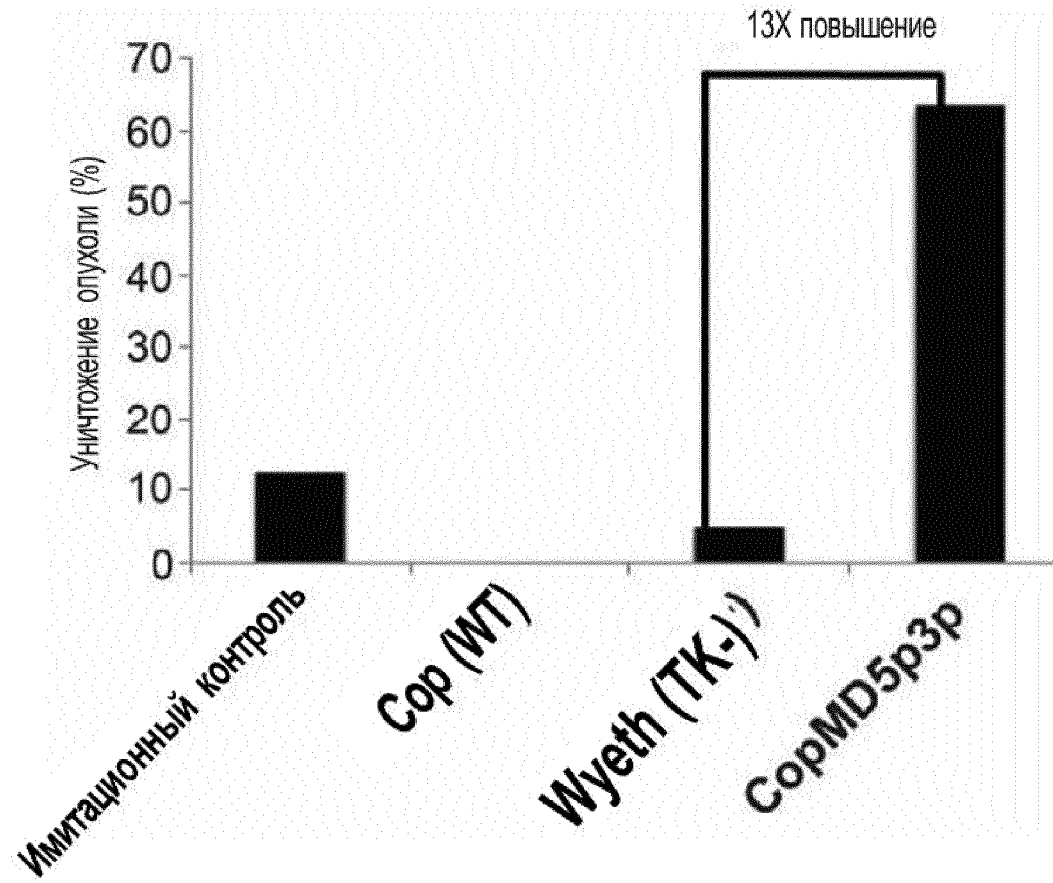


N=4

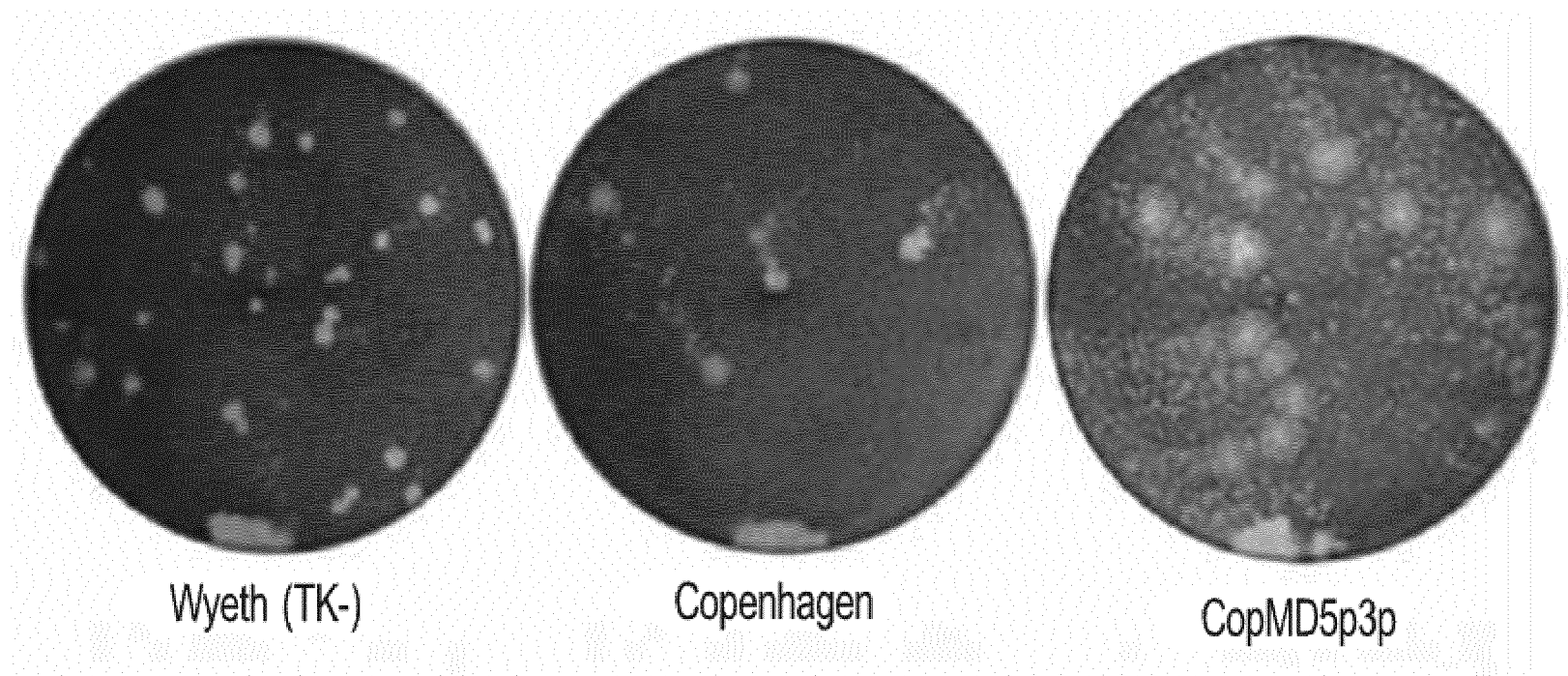
Фиг. 27



Фиг. 28



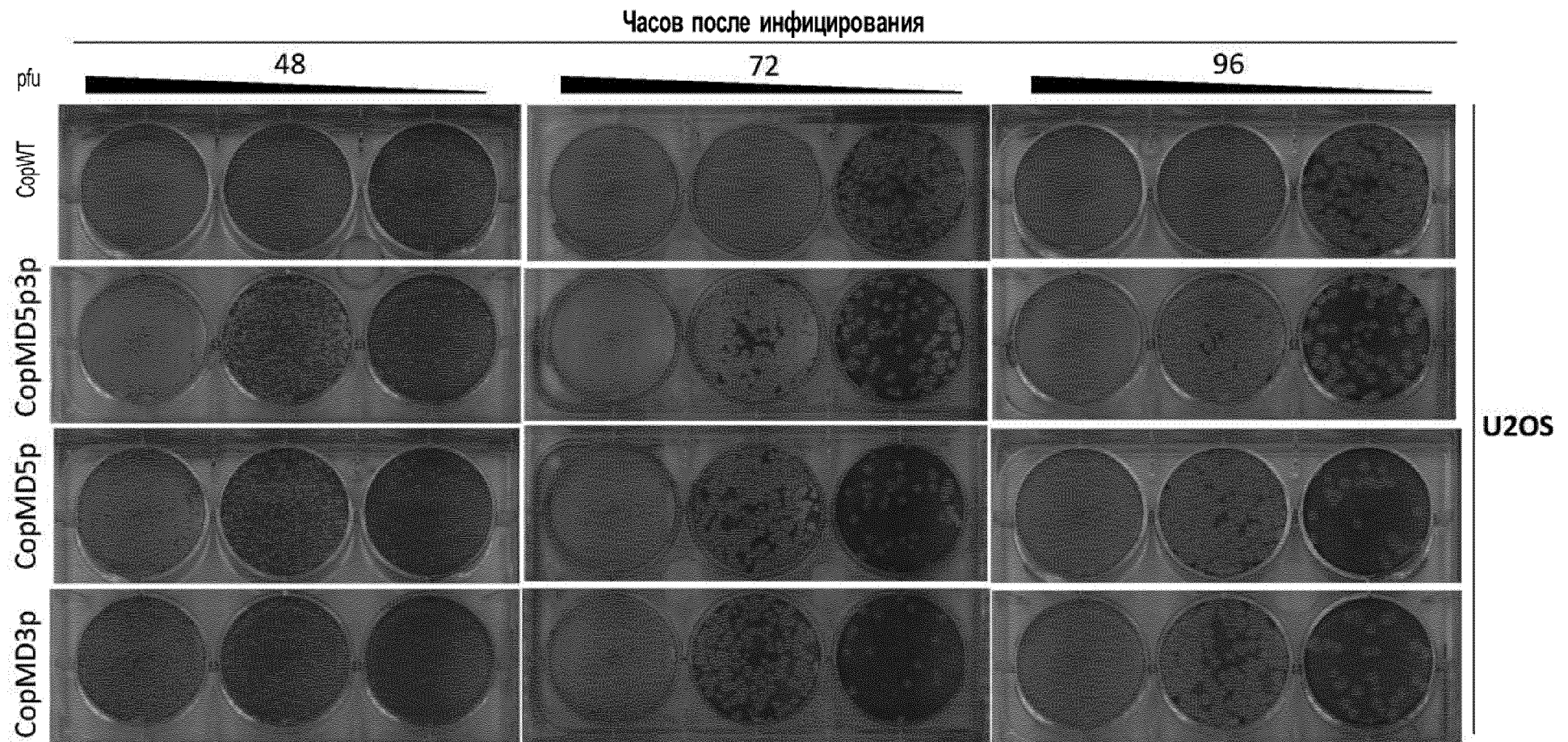
Фиг. 29



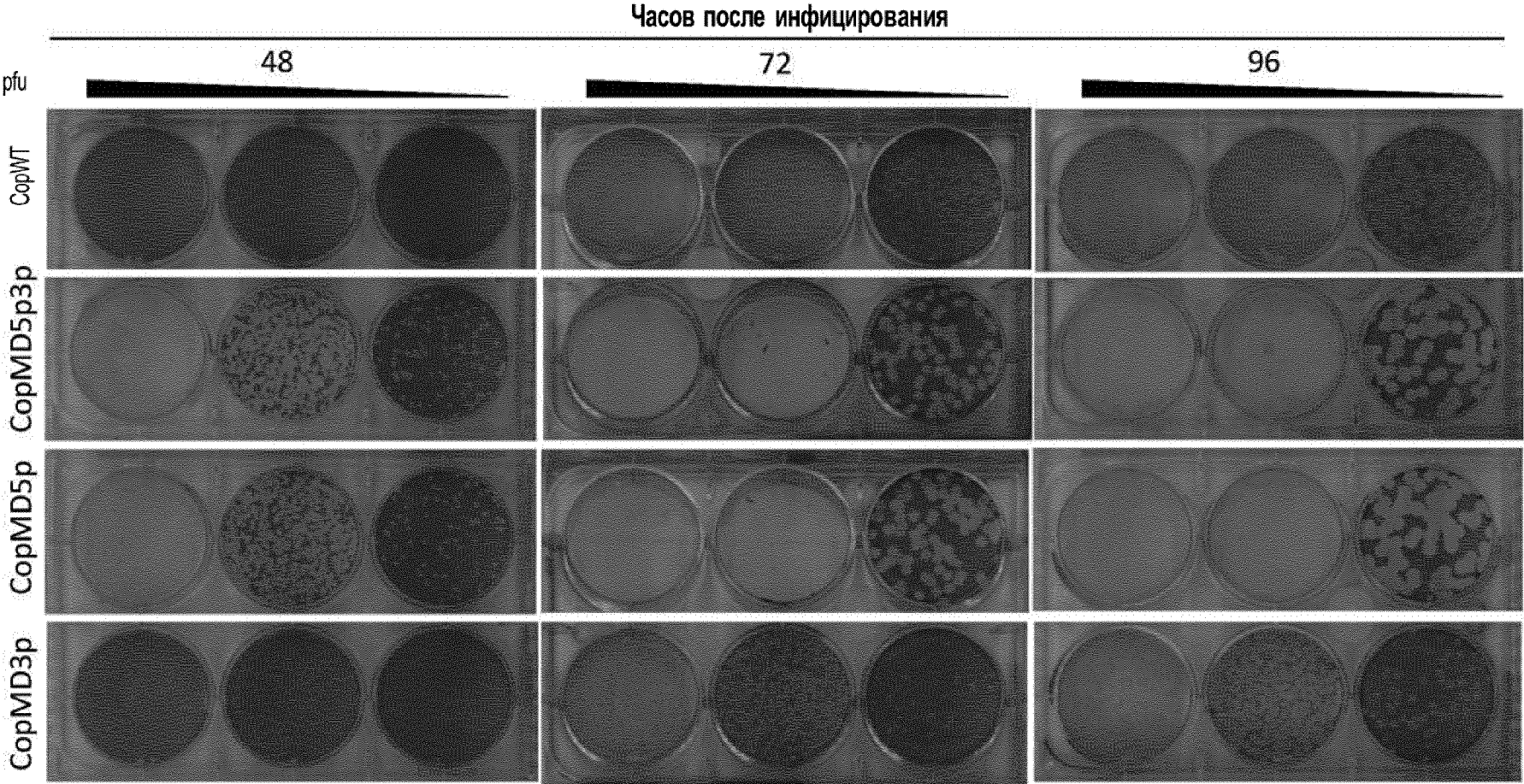
Фиг. 30



Фиг. 31

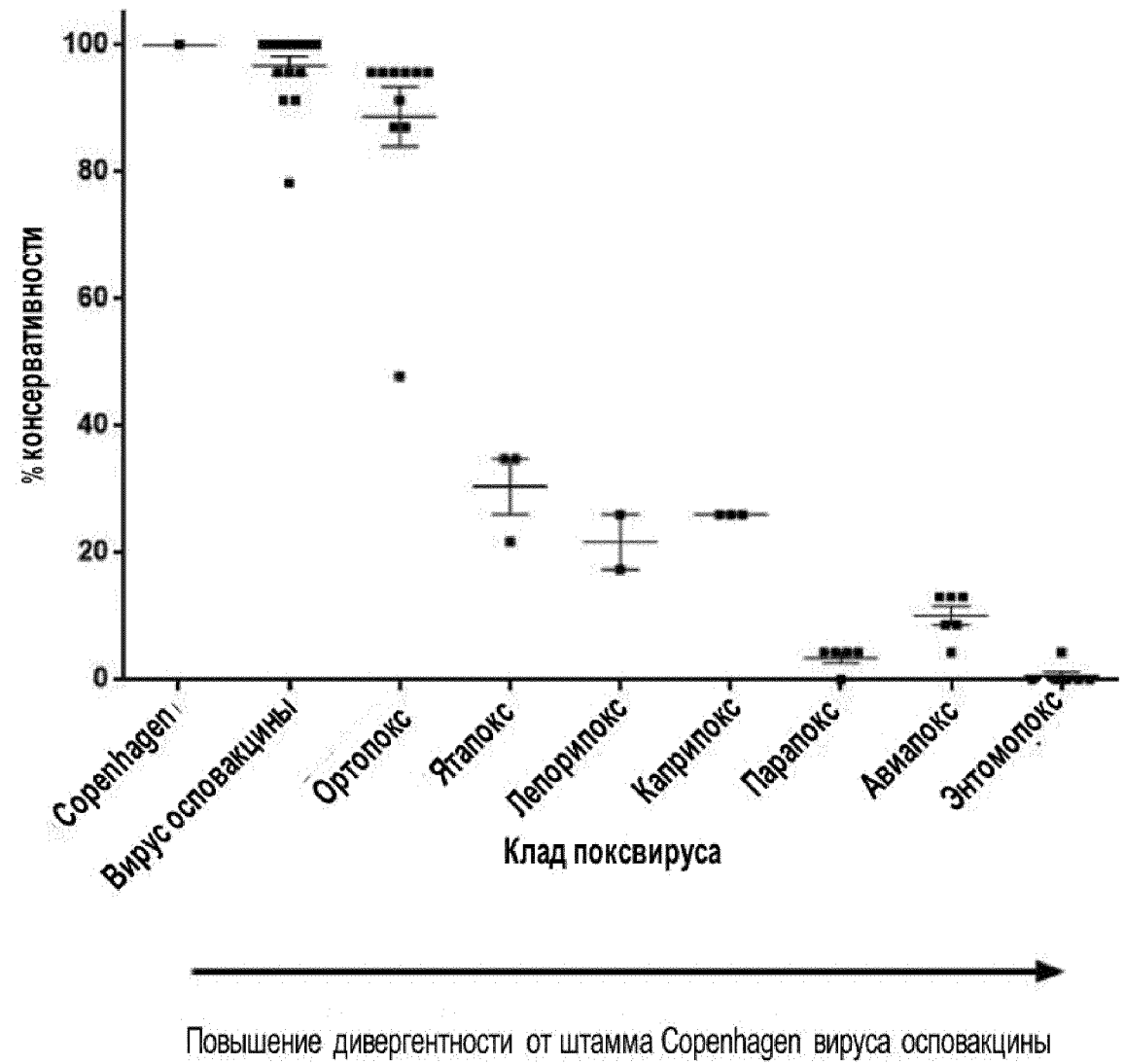


Фиг. 32

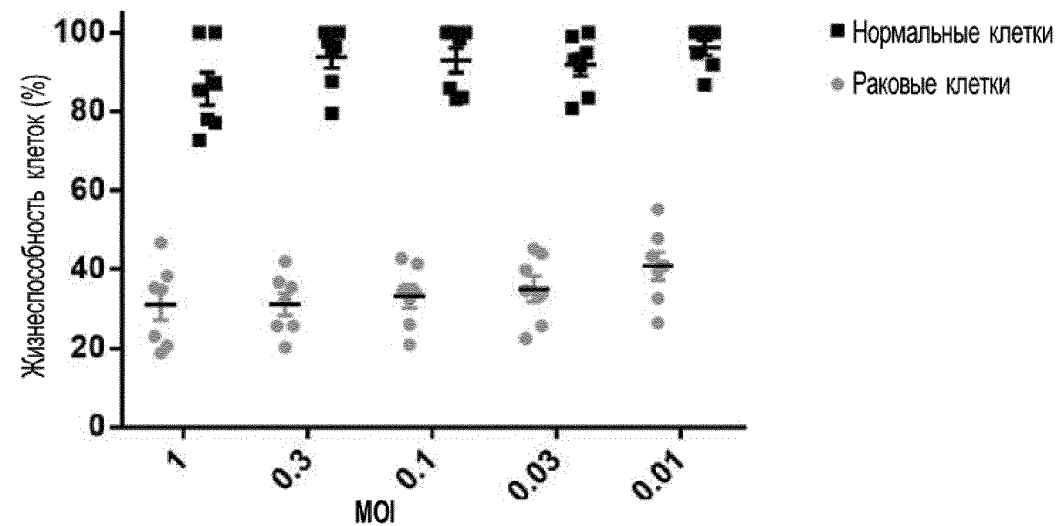


786-O

Фиг. 33



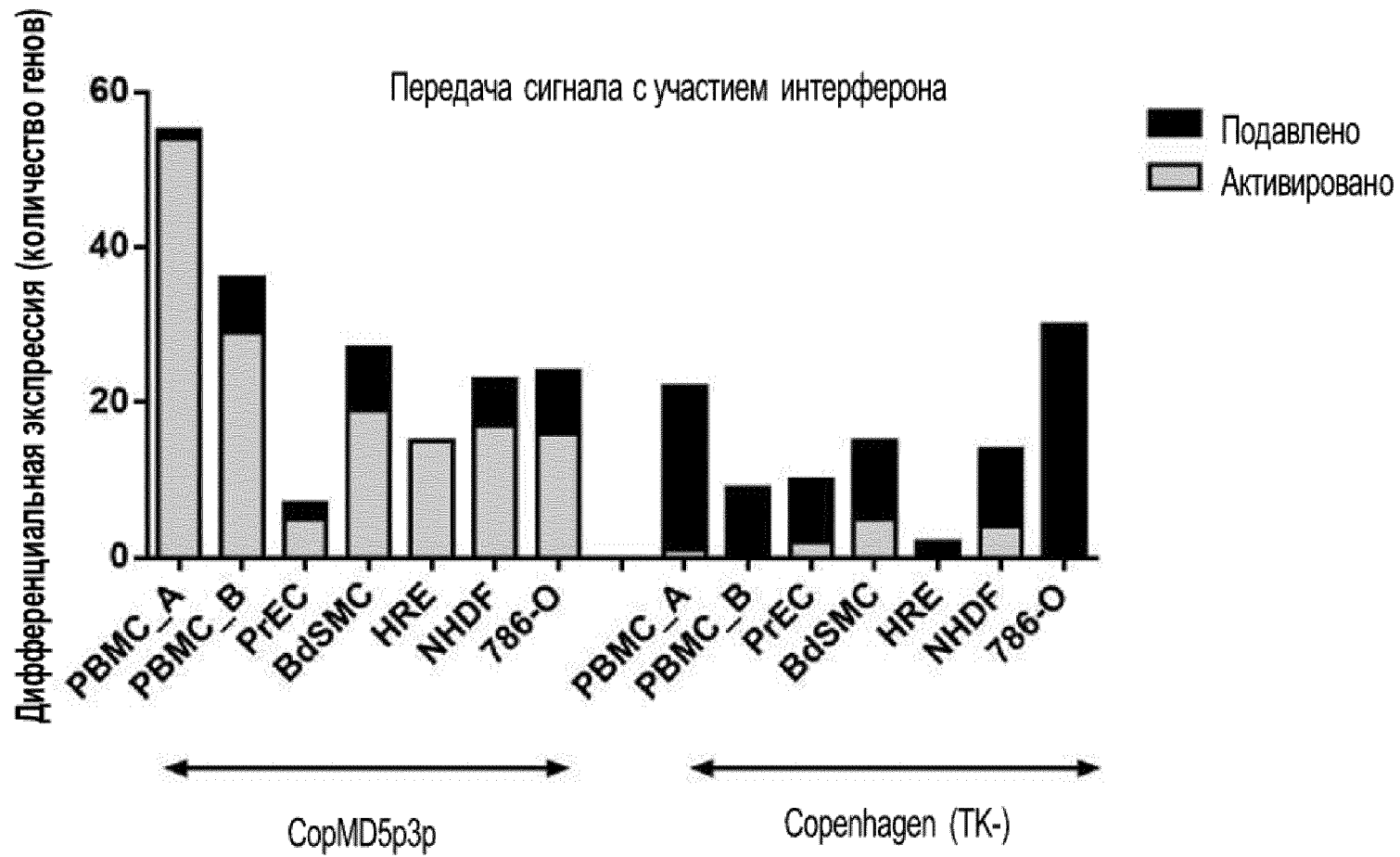
Фиг. 34



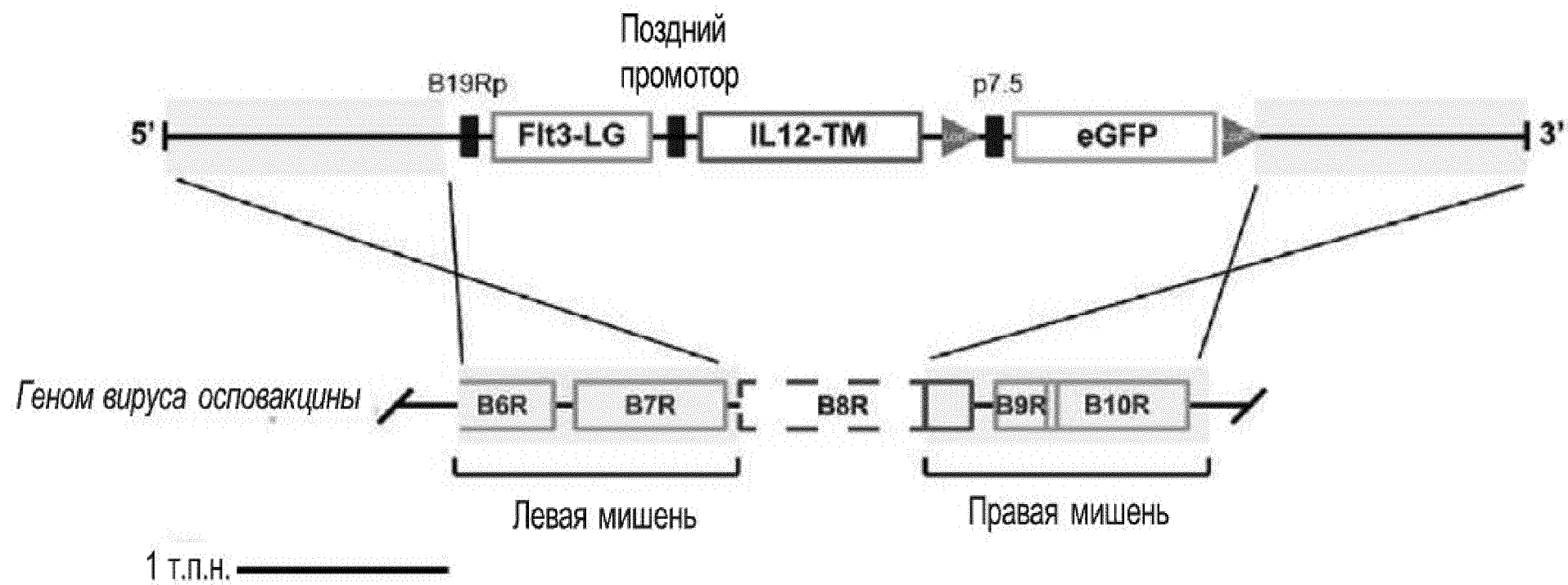
Раковые клетки:
 HeLa – Шейка матки
 SNB-19 – Глиобластома
 786-O – Почка
 M14 – Меланома
 U-251 – Глиобластома
 NCI-H23 – Легкое
 U2OS – Остеосаркома

Нормальные клетки:
 PrEC – Эпителиальные клетки предстательной железы
 PBMC – Иммунные клетки
 BdSMC – Гладко-мышечные клетки мочевого пузыря
 HSMM – Скелетные мышечные миобласты
 HMEC – Эпителиальные клетки молочной железы
 NHDF – Дермальные фибробласты
 NHEM – Эпидермальные меланоциты

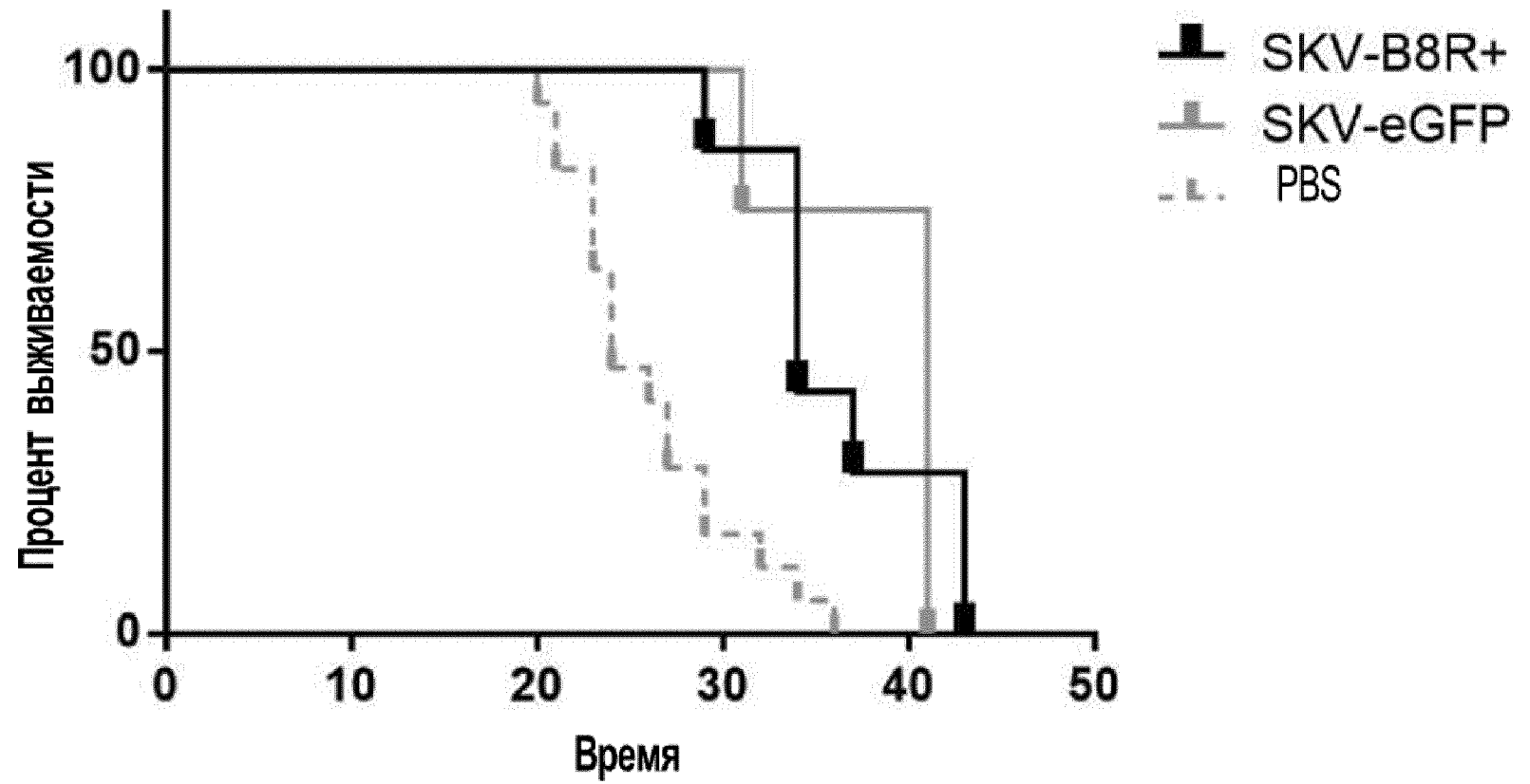
Фиг. 35



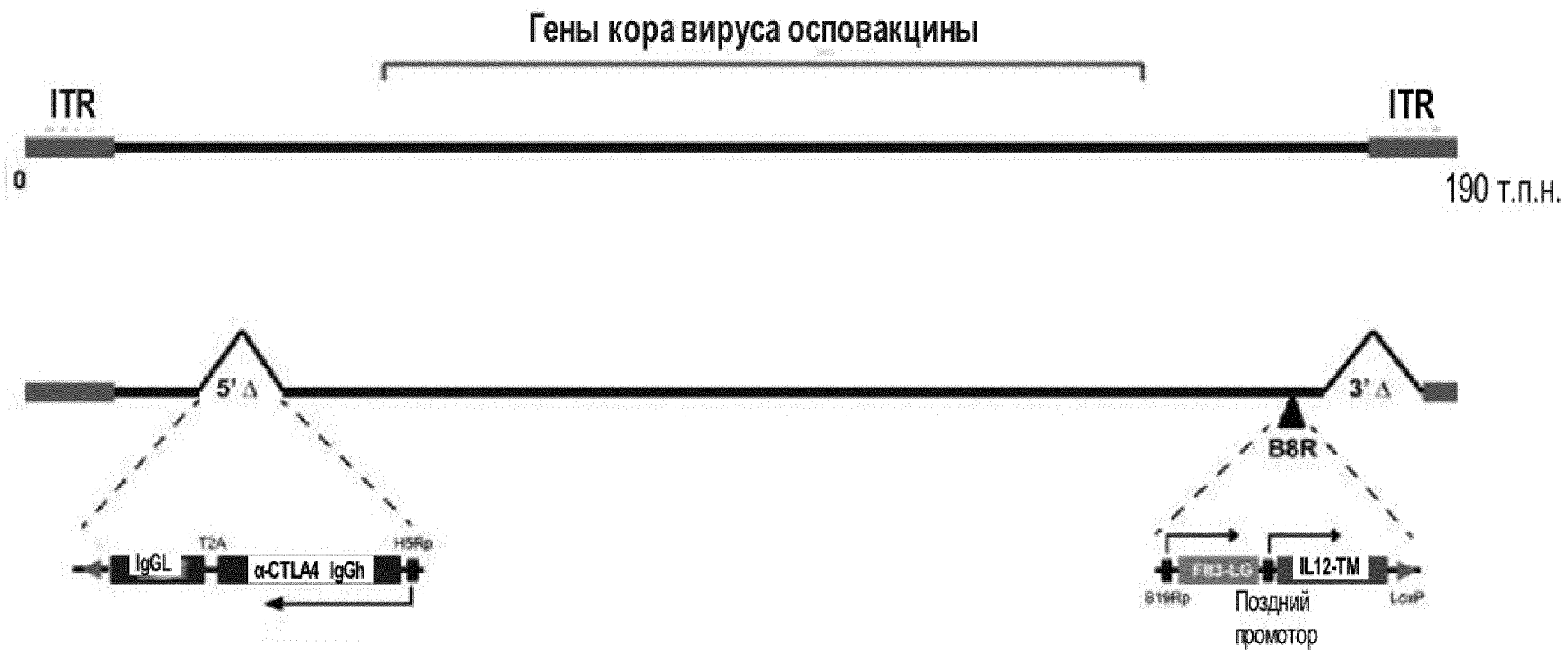
Фиг. 36



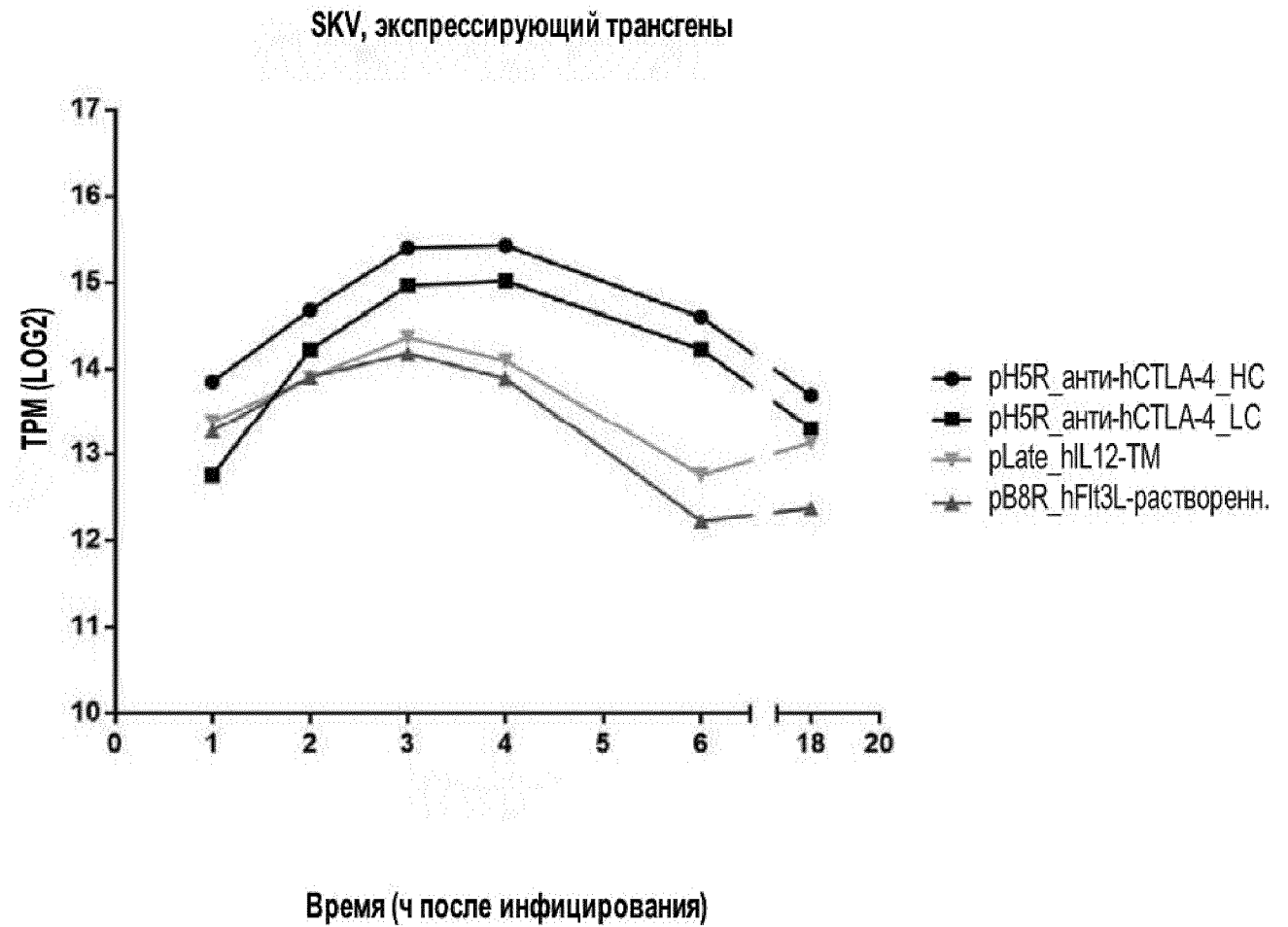
Фиг. 37



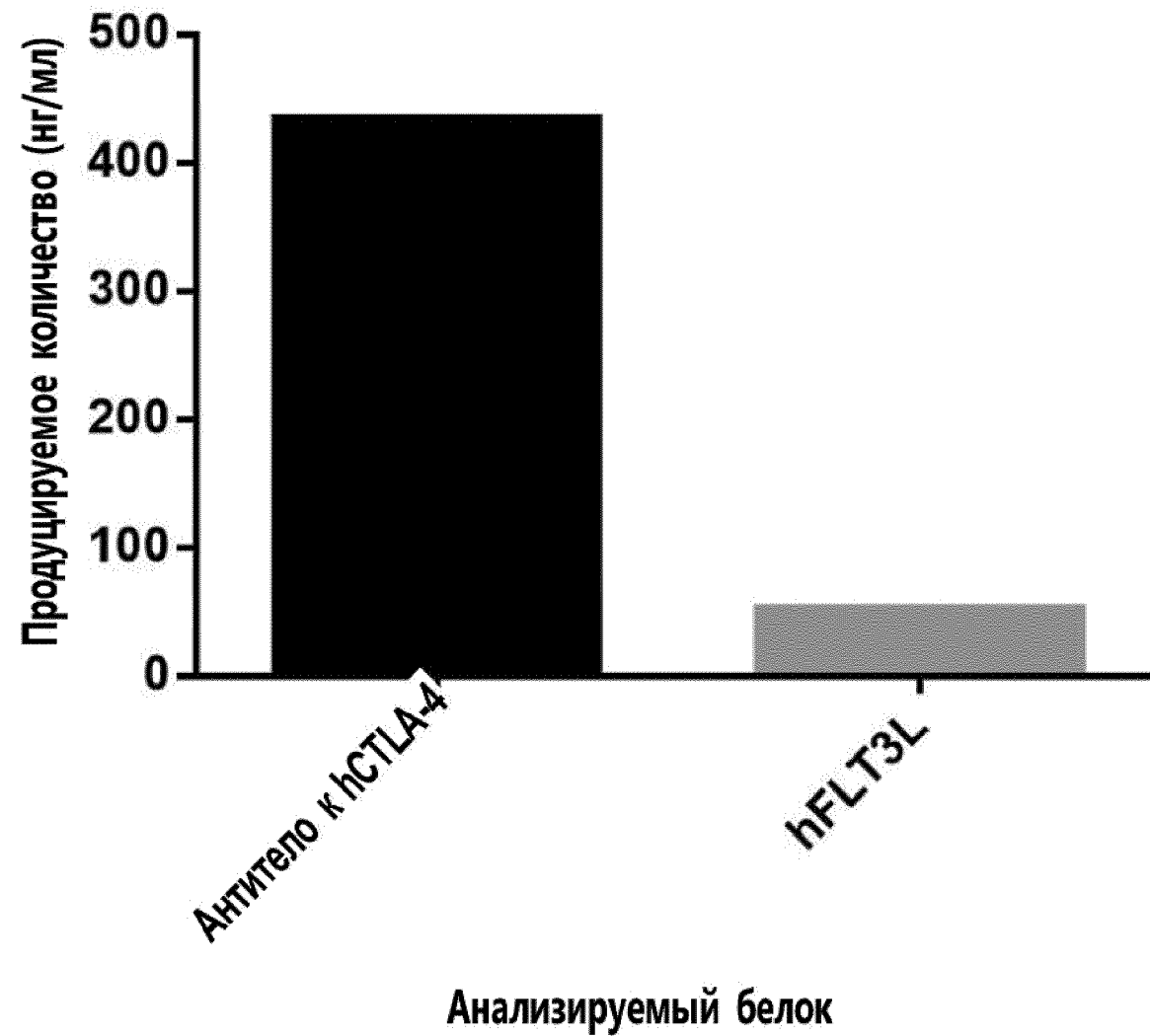
Фиг. 38



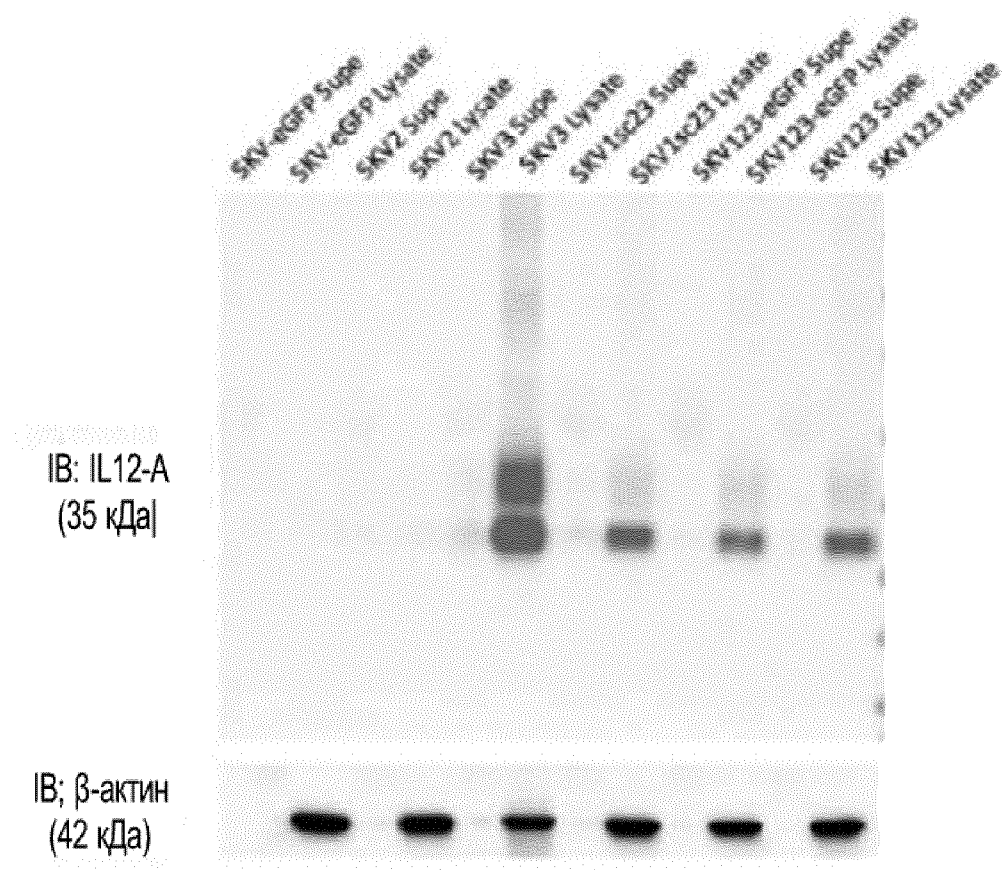
Фиг. 39



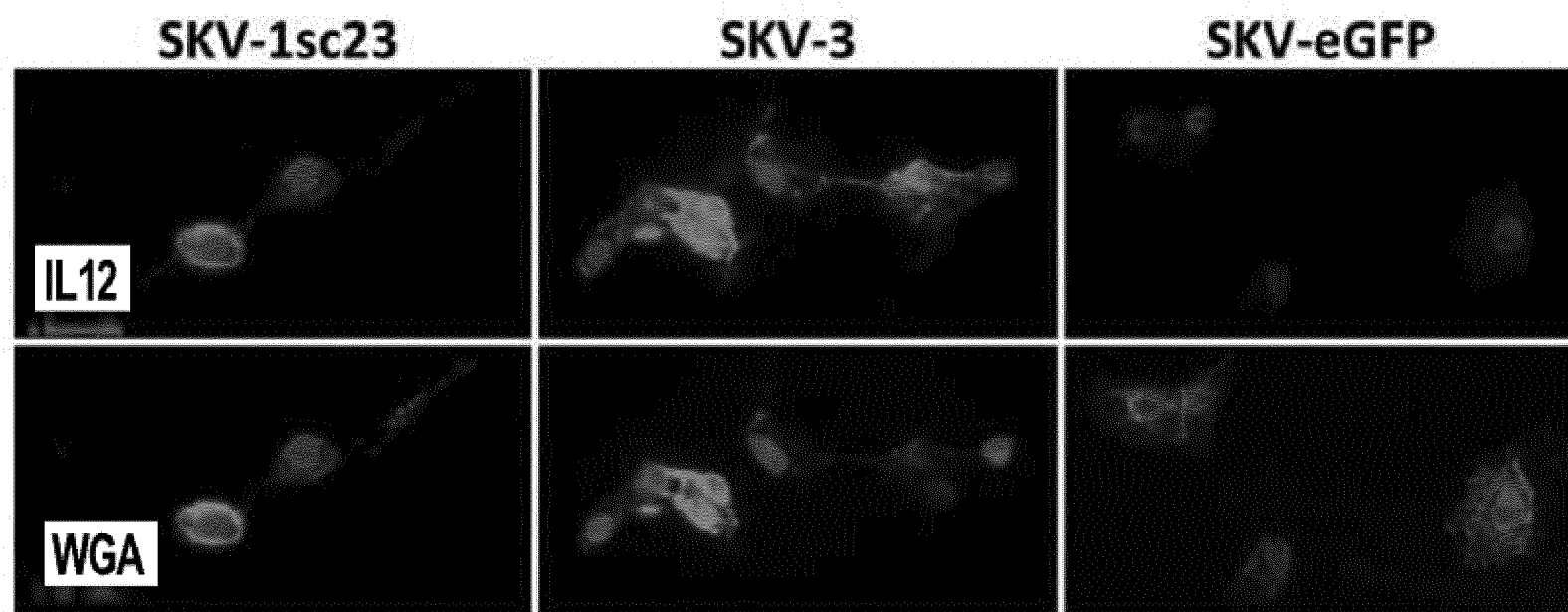
Фиг. 40



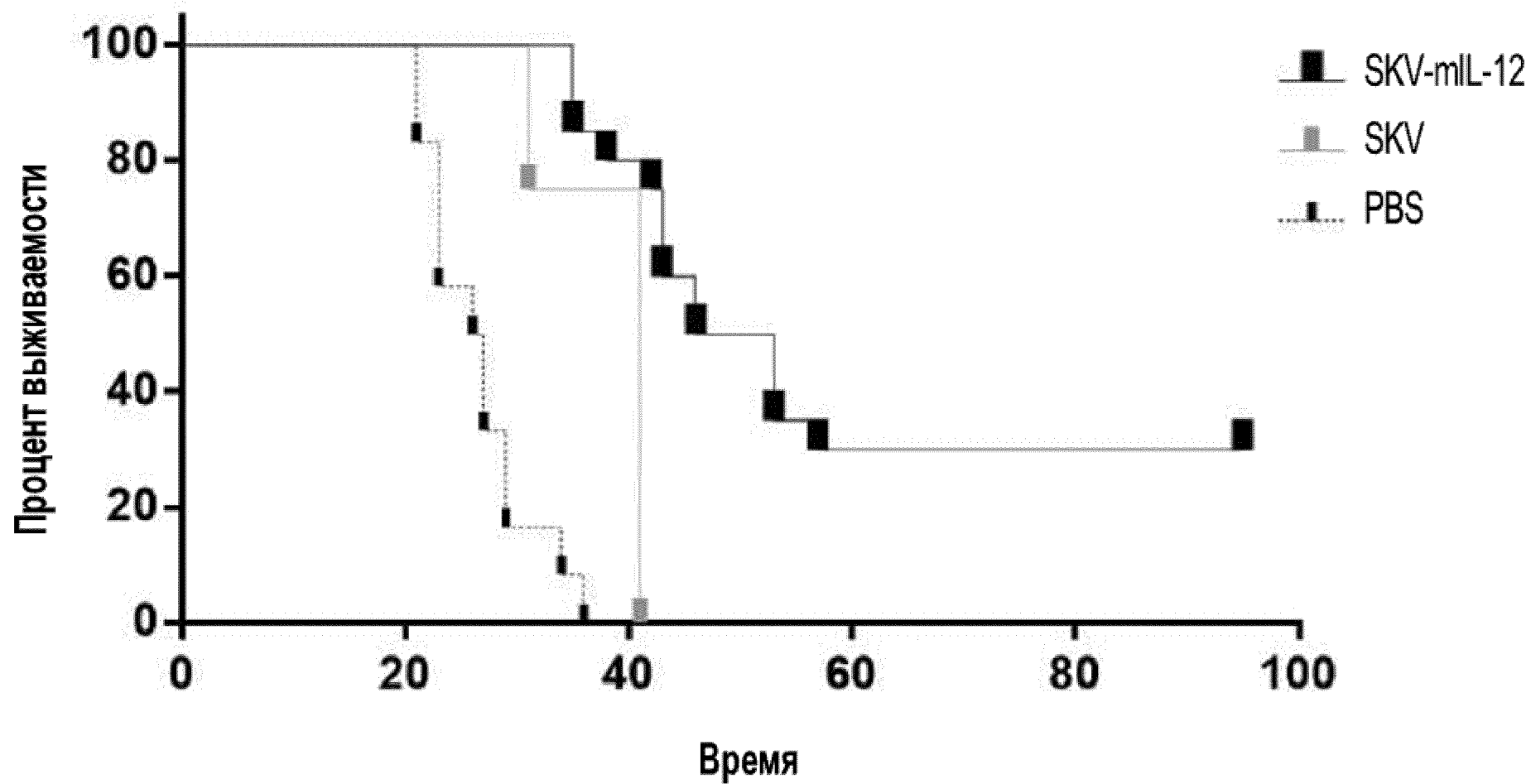
Фиг. 41



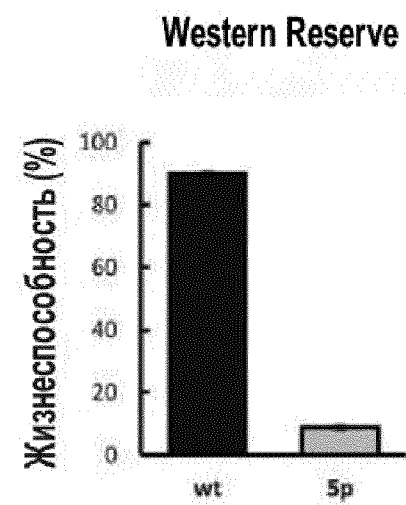
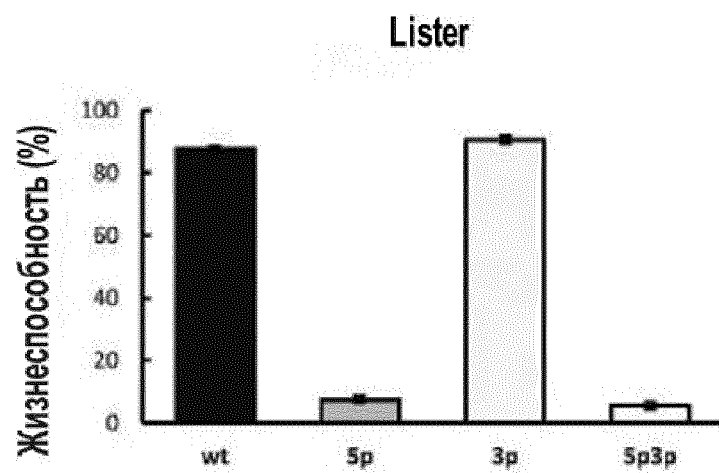
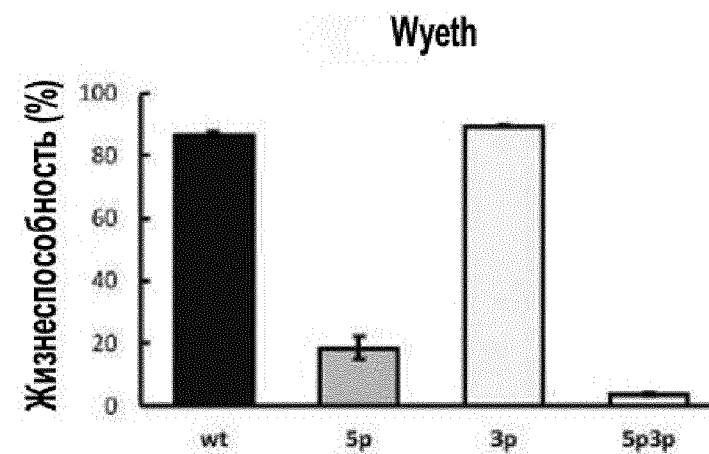
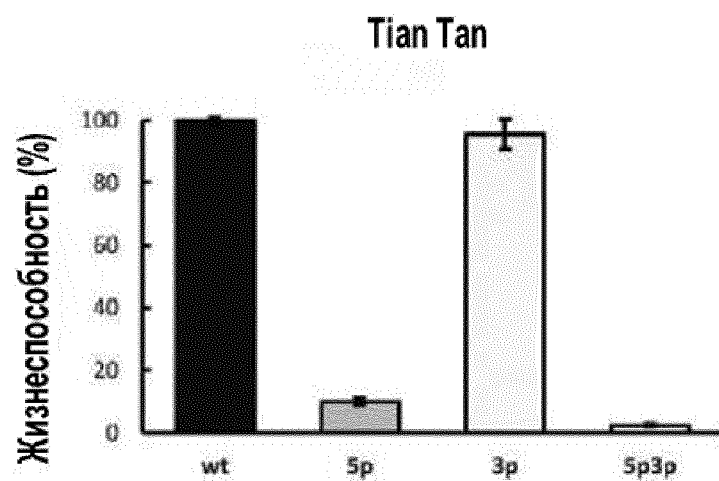
Фиг. 42



Фиг. 43



Фиг. 44



Фиг. 45

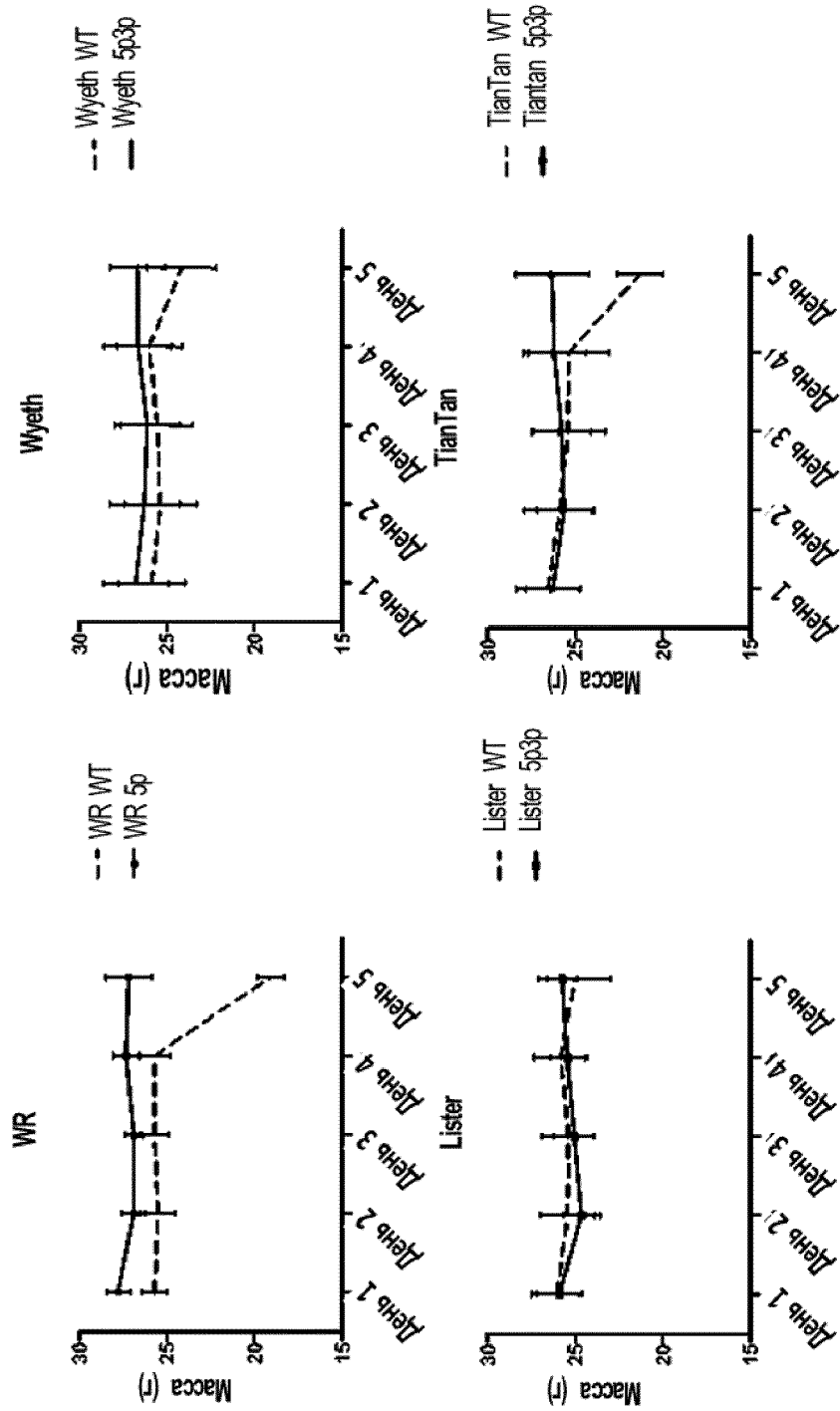
Вирус	Делеция	Синцитий	Цитотоксичность (HeLa)	Репликация
Wyeth	NP	нет	+	да
Wyeth	5p	да	+++	да
Wyeth	3p	нет	+	да
Wyeth	5p3p	да	+++	да
TianTan	NP	Нет	+	да
TianTan	5p	да	+++	да
TianTan	3p	нет	+	да
TianTan	5p3p	да	+++	да
Lister	NP	нет	+	да
Lister	5p	да	+++	да
Lister	3p	нет	+	да
Lister	5p3p	да	+++	да
Western Reserve	NP	нет	+	да
Western Reserve	5p	да	+++	да
Western Reserve	3p	Н/О	Н/О	Н/О
Western Reserve	5p3p	Н/О	Н/О	Н/О

NP: Вирус дикого типа без присутствующих основных делеций

Н/О: Не определено

Фенотипическая характеристика клеток HeLa, инфицированных различными штаммами осповакцины.

Фиг. 46



Измерения массы тела мышей. Бестимусным мышам CD-1 вводили 1×10^7 рfu посредством внутривенной инъекции в хвостовую вену и проводили измерения в указанные моменты времени.

Вывод: штаммы 5p3p вируса осповакцины не вызывают потери веса по сравнению со штаммами дикого типа.

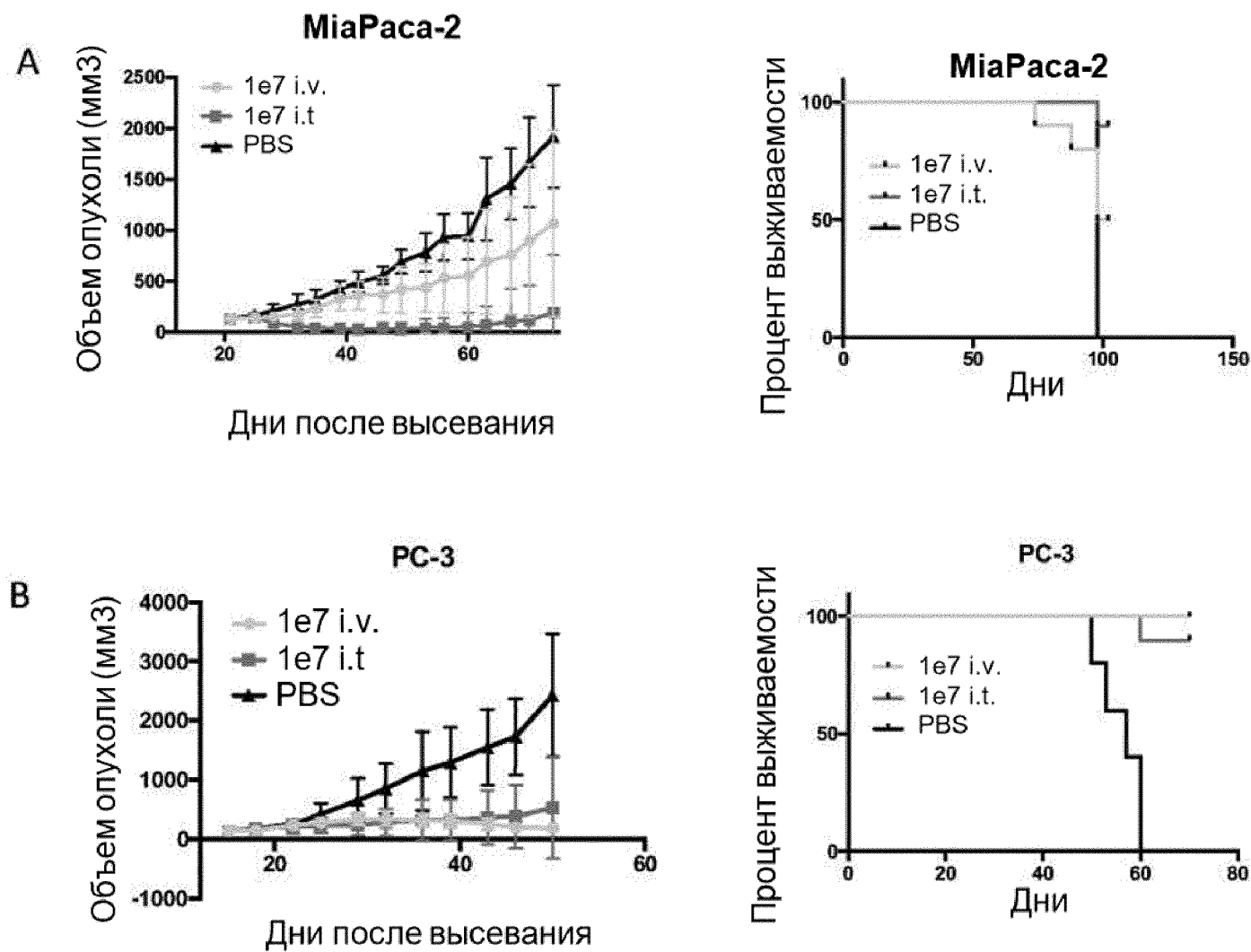
Фиг. 47

Штамм вируса осповакцины	WR	Wyeth	Lister	TianTan
WT	++	+++	+++	+++
5p3p	H/O	-	-	-
5p	+	H/O	H/O	H/O

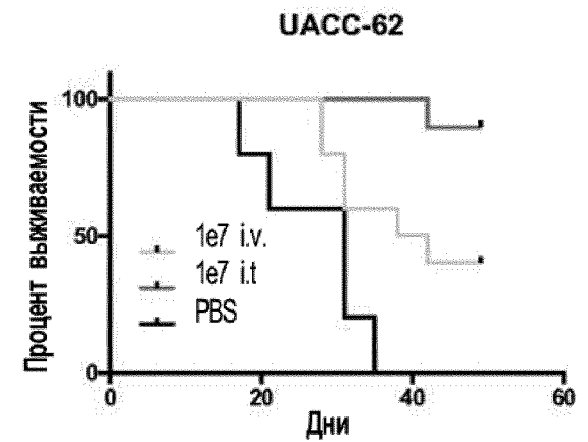
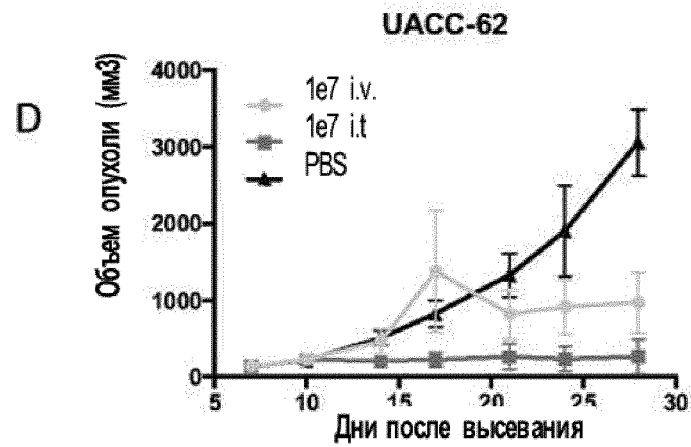
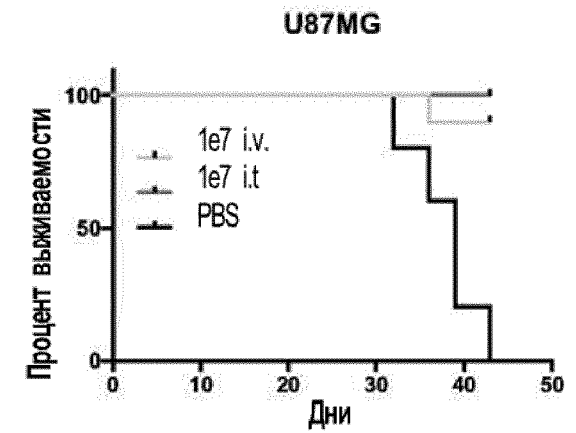
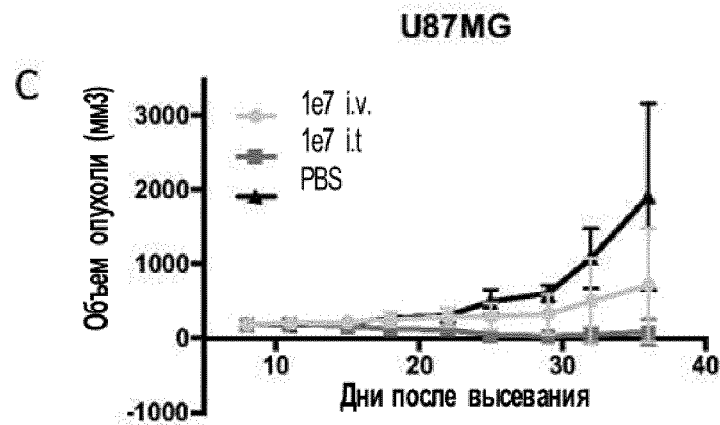
-	Очаги оспы отсутствуют
+	Только хвост
++	Хвост и лапы
+++	Хвост, лапы и части тела
H/O	Не определено

Таблица оценки наличия очагов оспы. Бестимусным мышам CD-1 вводили 1×10^7 pfu указанных штаммов вируса осповакцины посредством внутривенной инъекции в хвостовую вену. Через 6 дней после инъекции мышей обследовали в отношении очагов оспы.
Вывод: штаммы 5p3p вируса осповакцины не вызывают очагов оспы по сравнению со штаммами дикого типа.

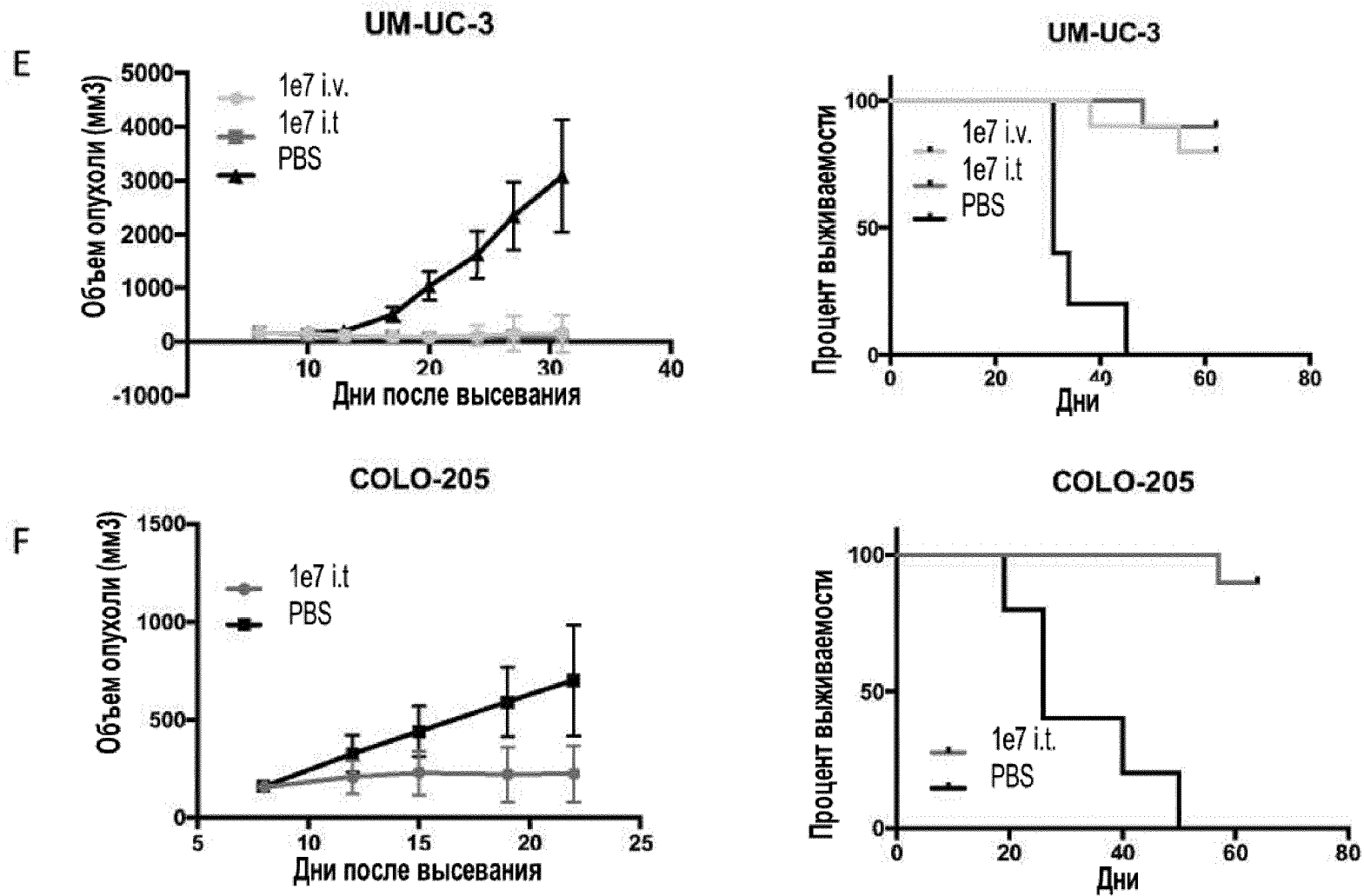
Фиг. 48



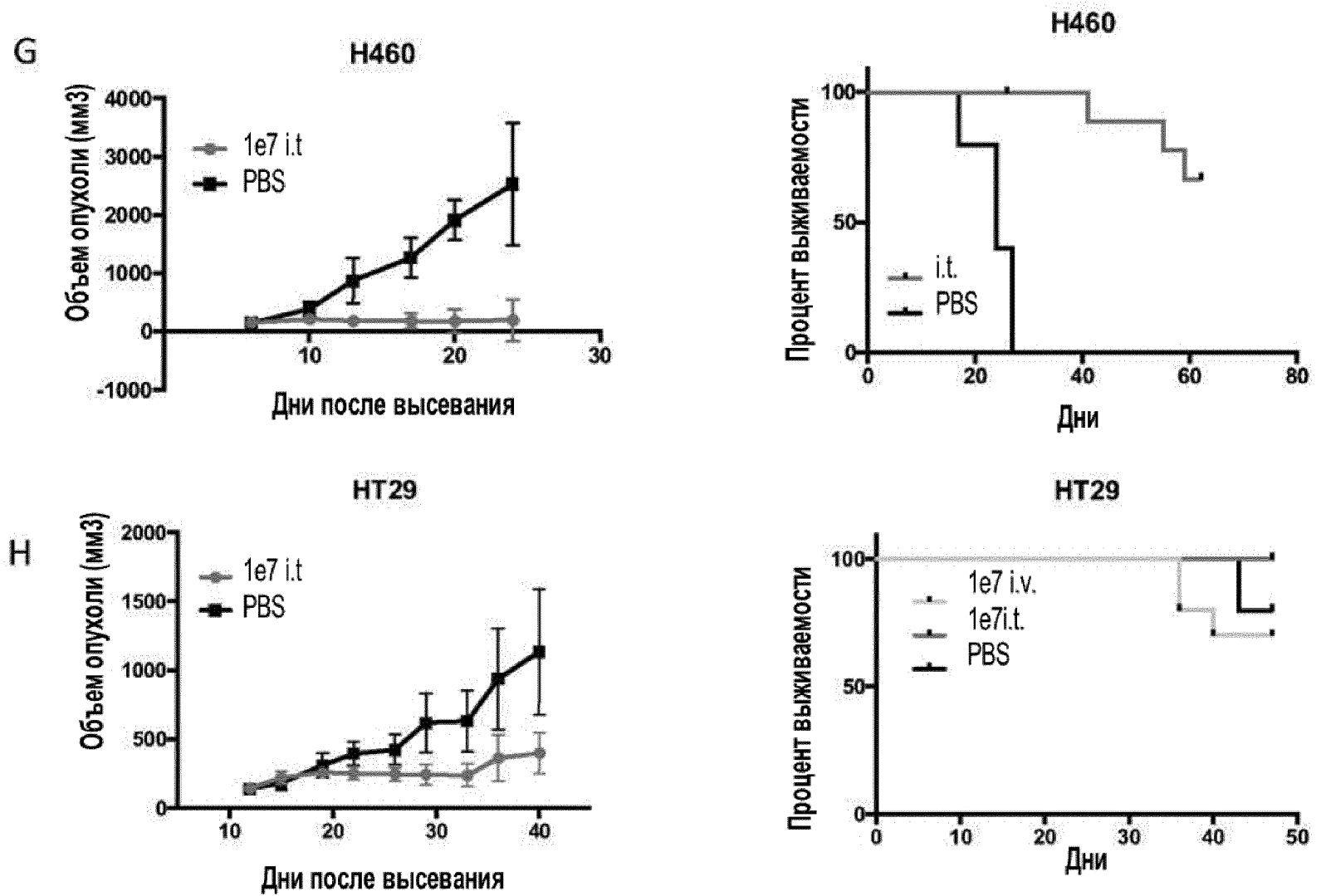
Фиг. 48



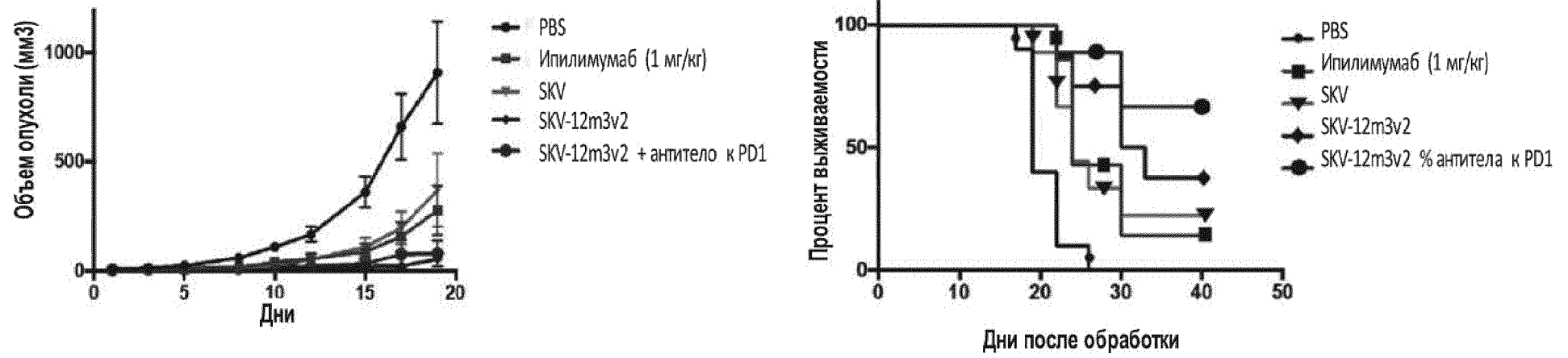
Фиг. 48



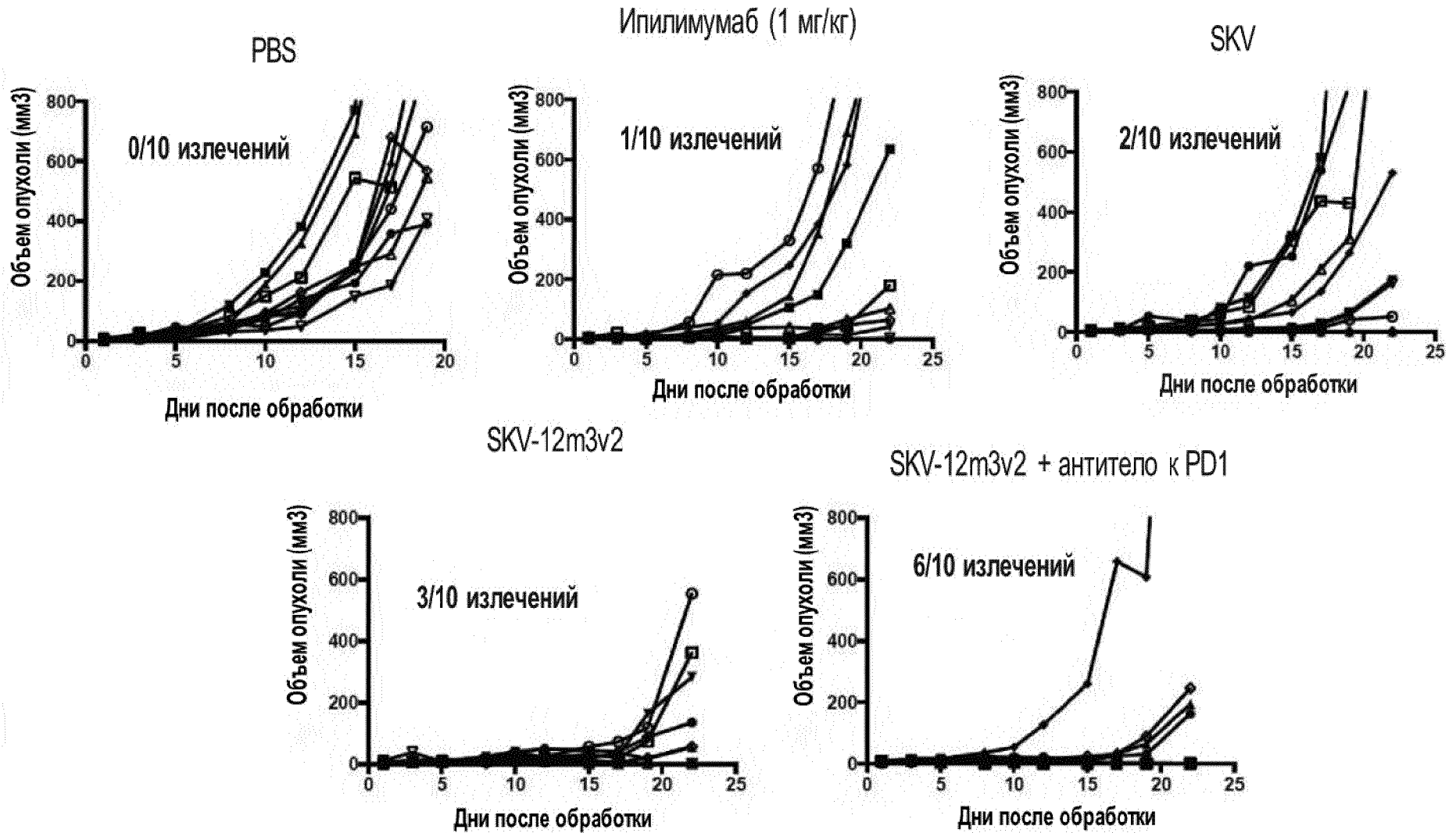
Фиг. 48



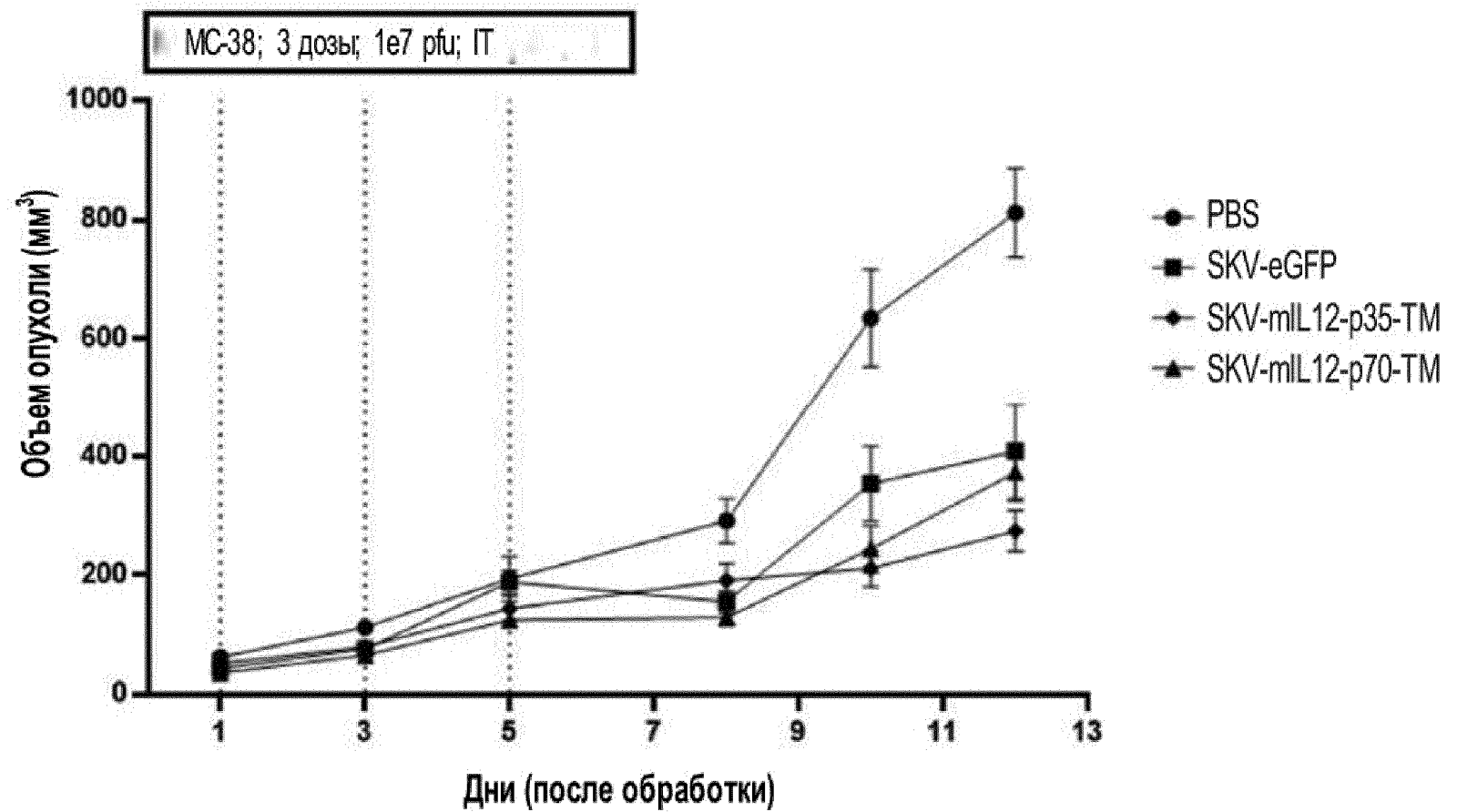
Фиг. 49



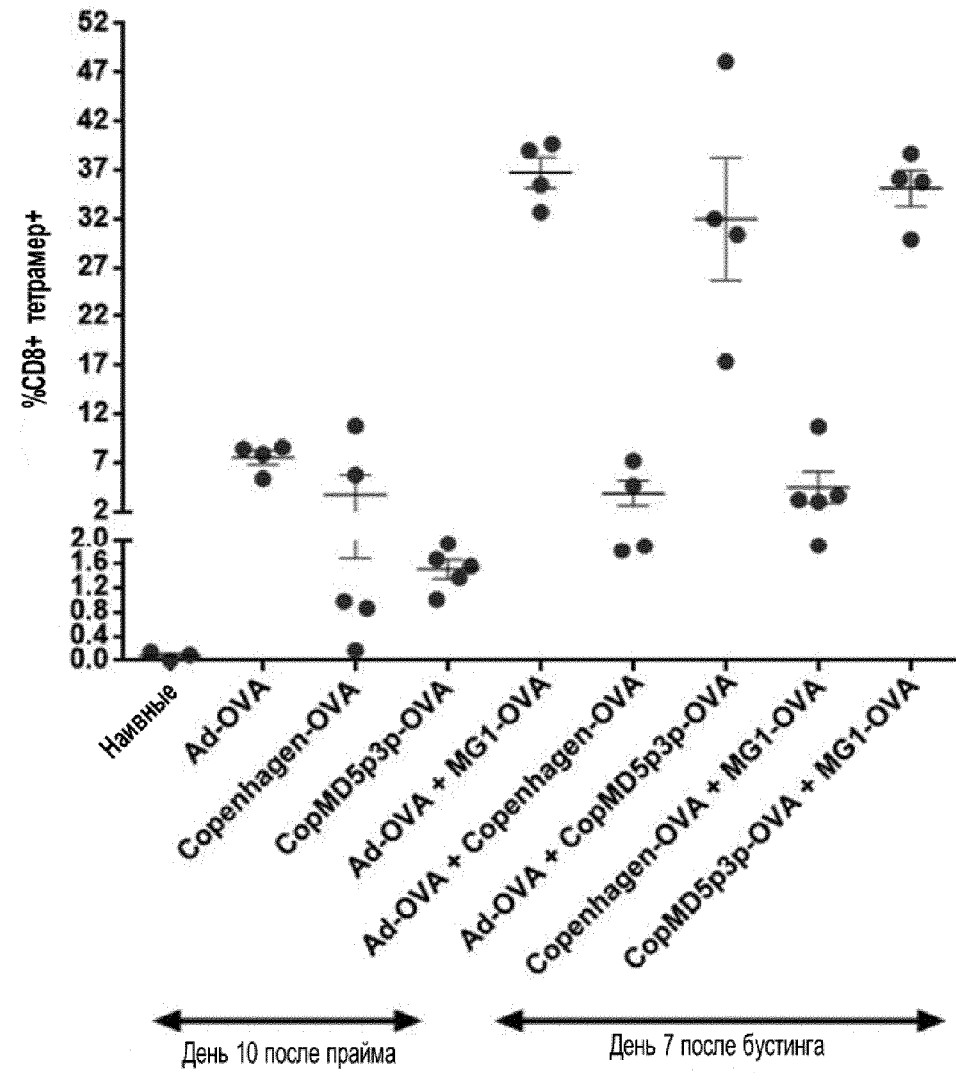
Фиг. 50



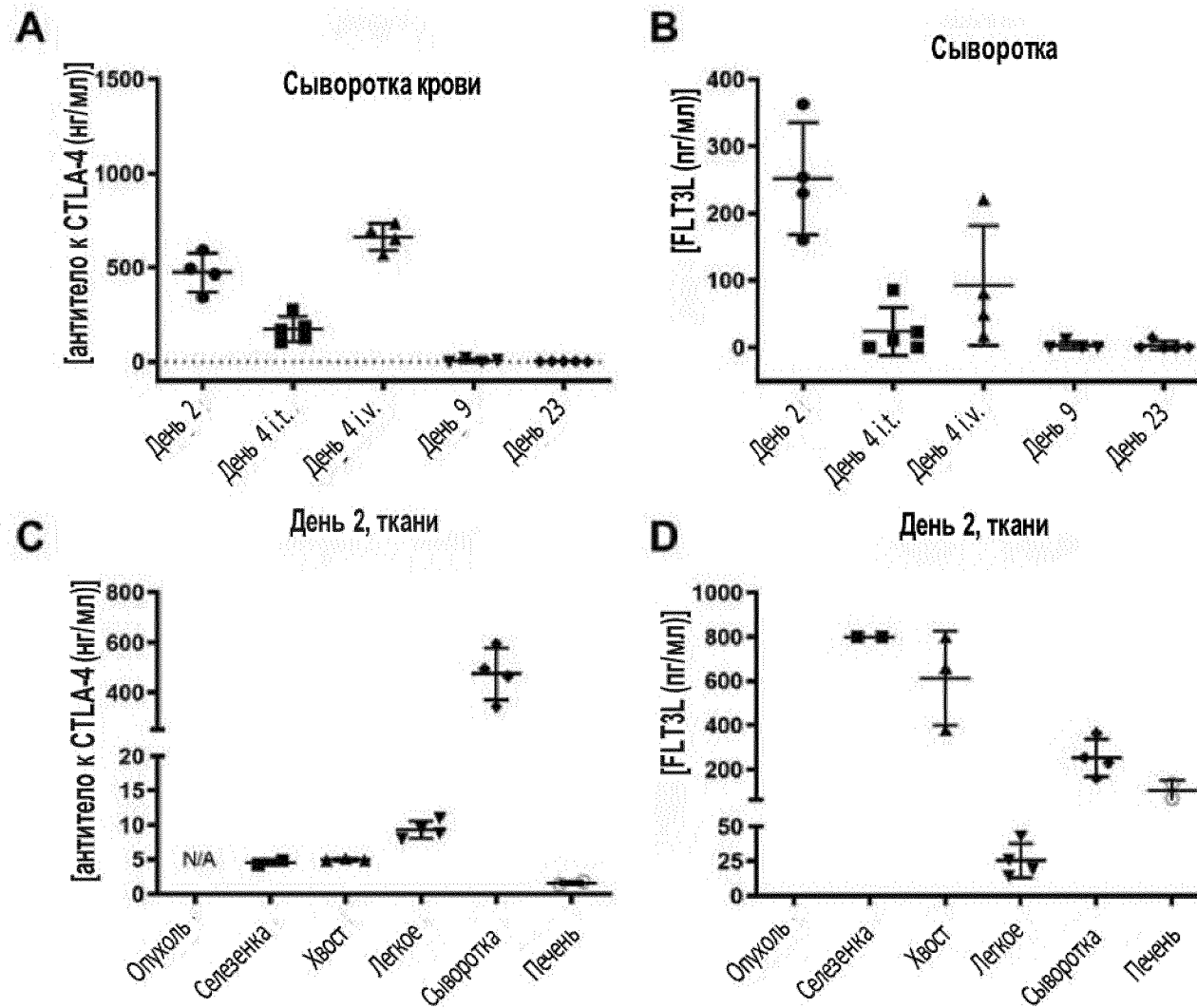
Фиг. 51



Фиг. 52



Фиг. 53

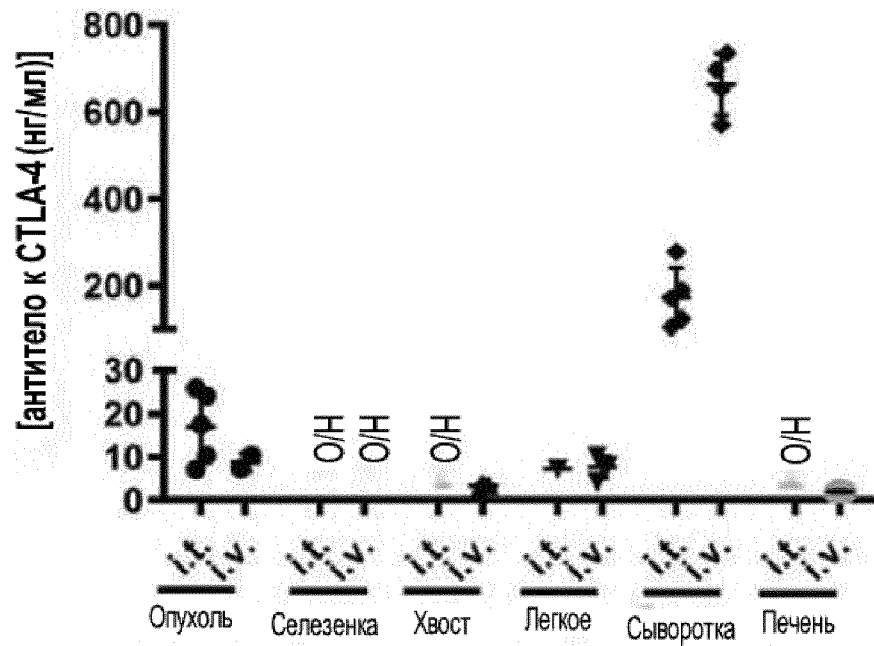


Фиг. 53

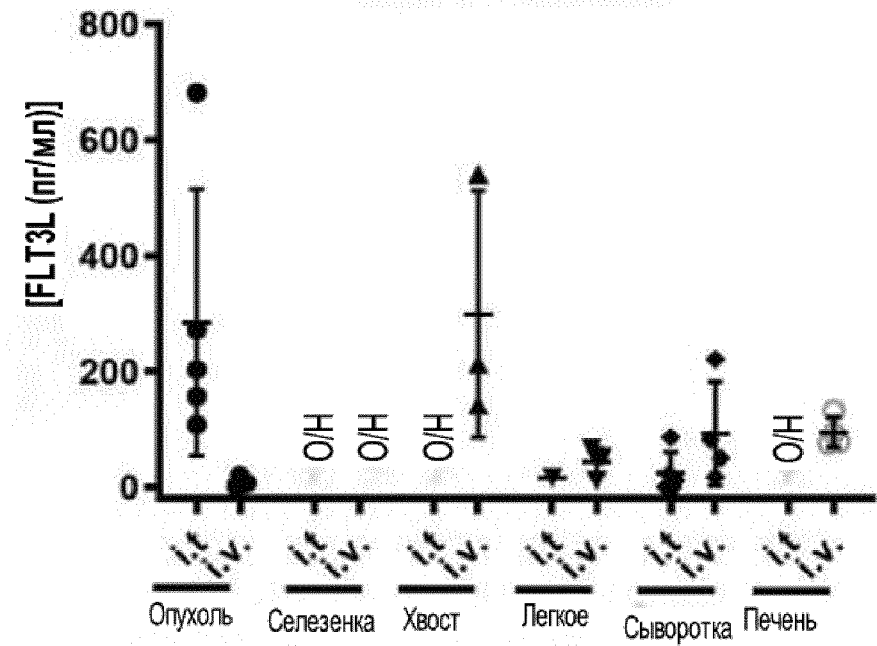
День 4, ткани

День 4, ткани

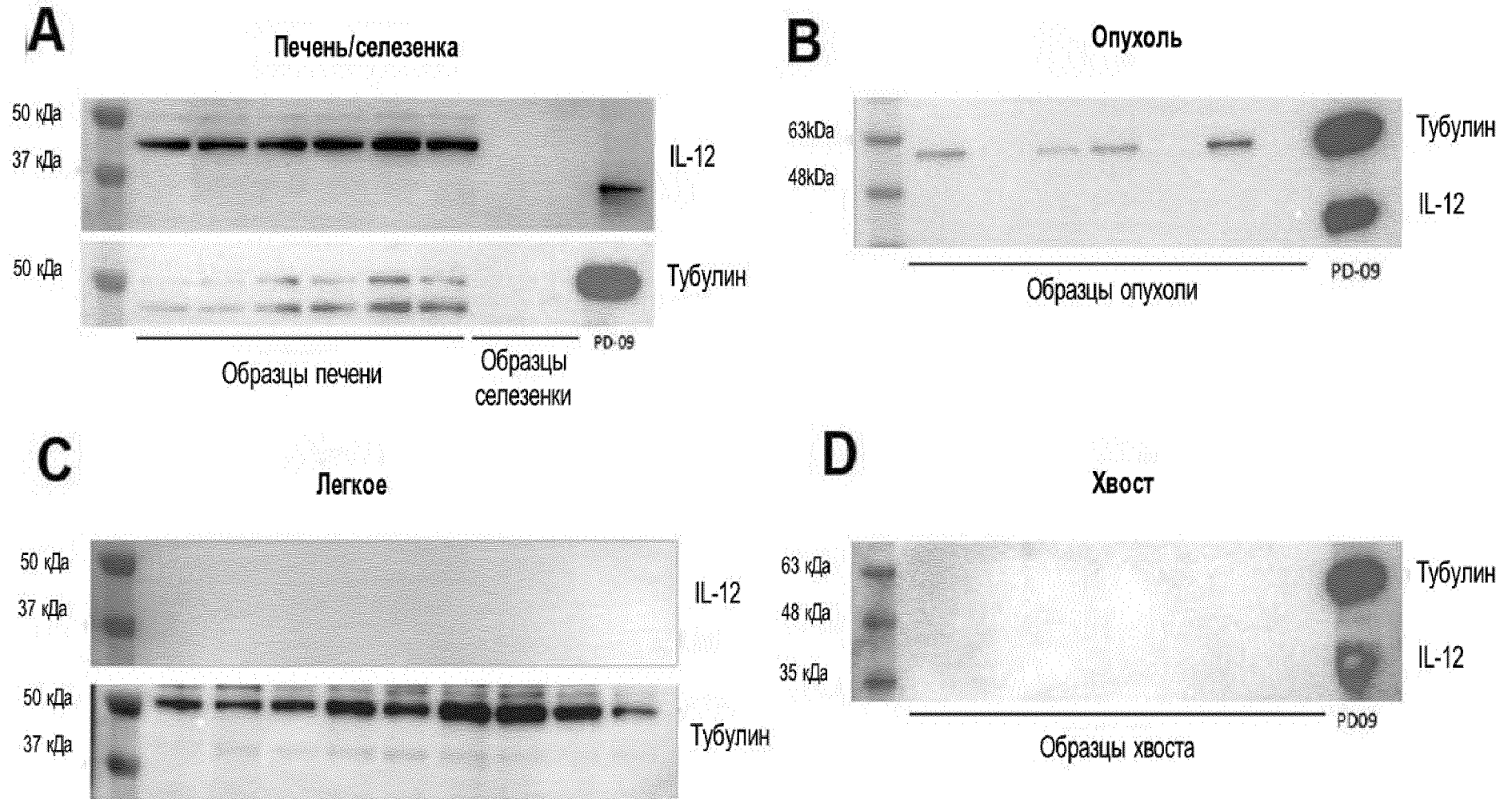
E

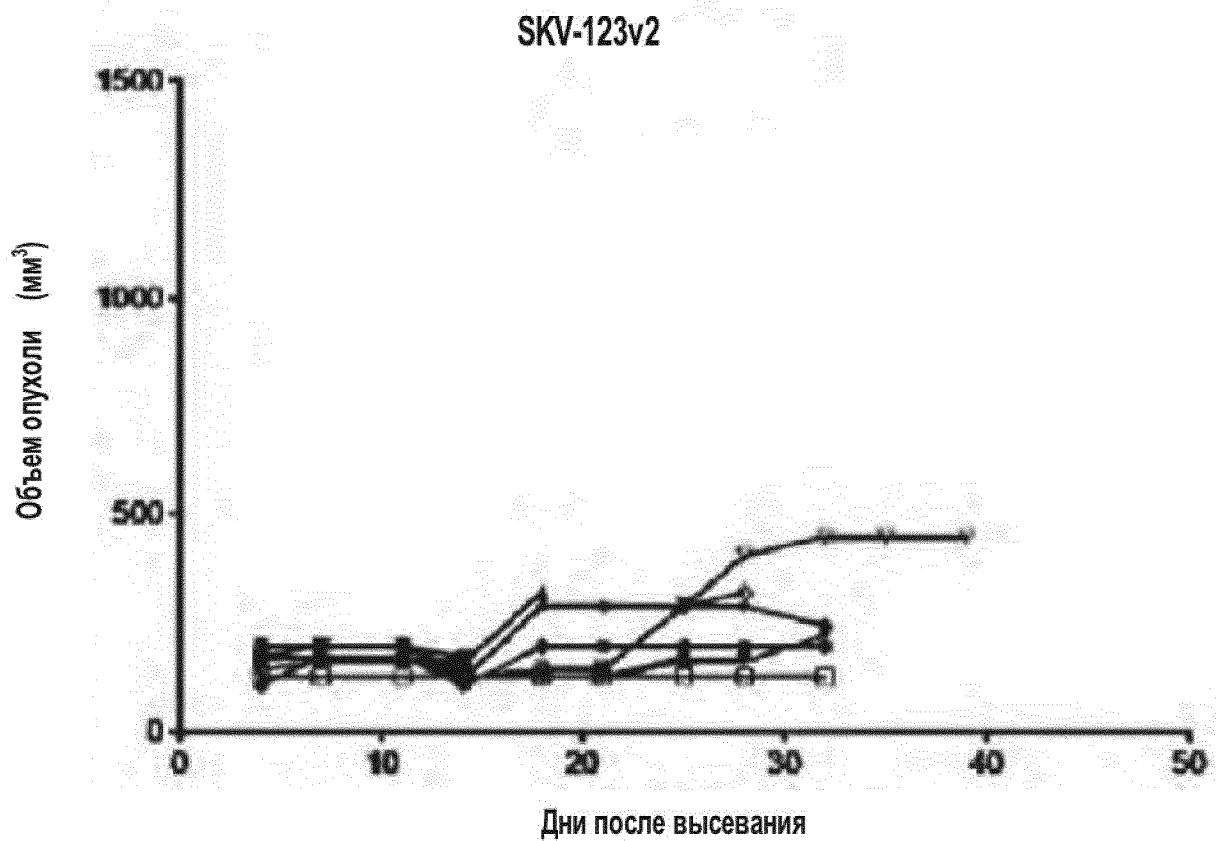
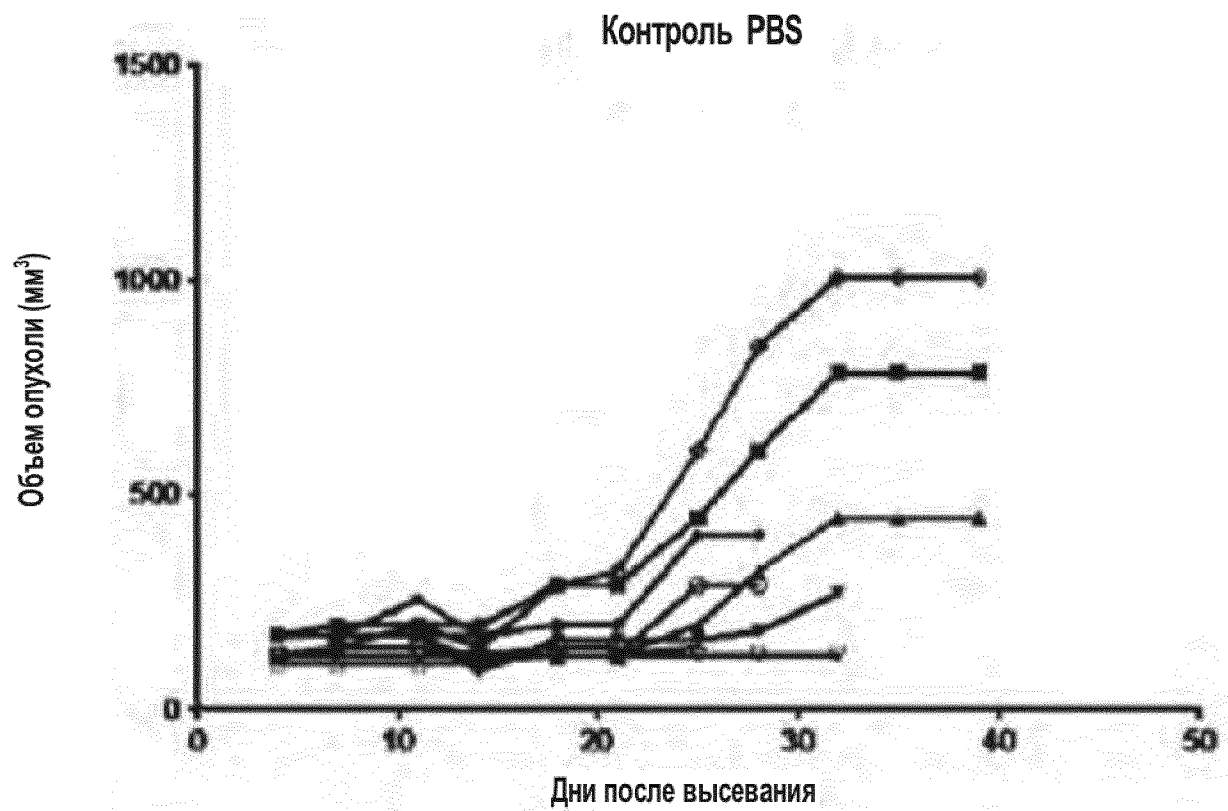


F



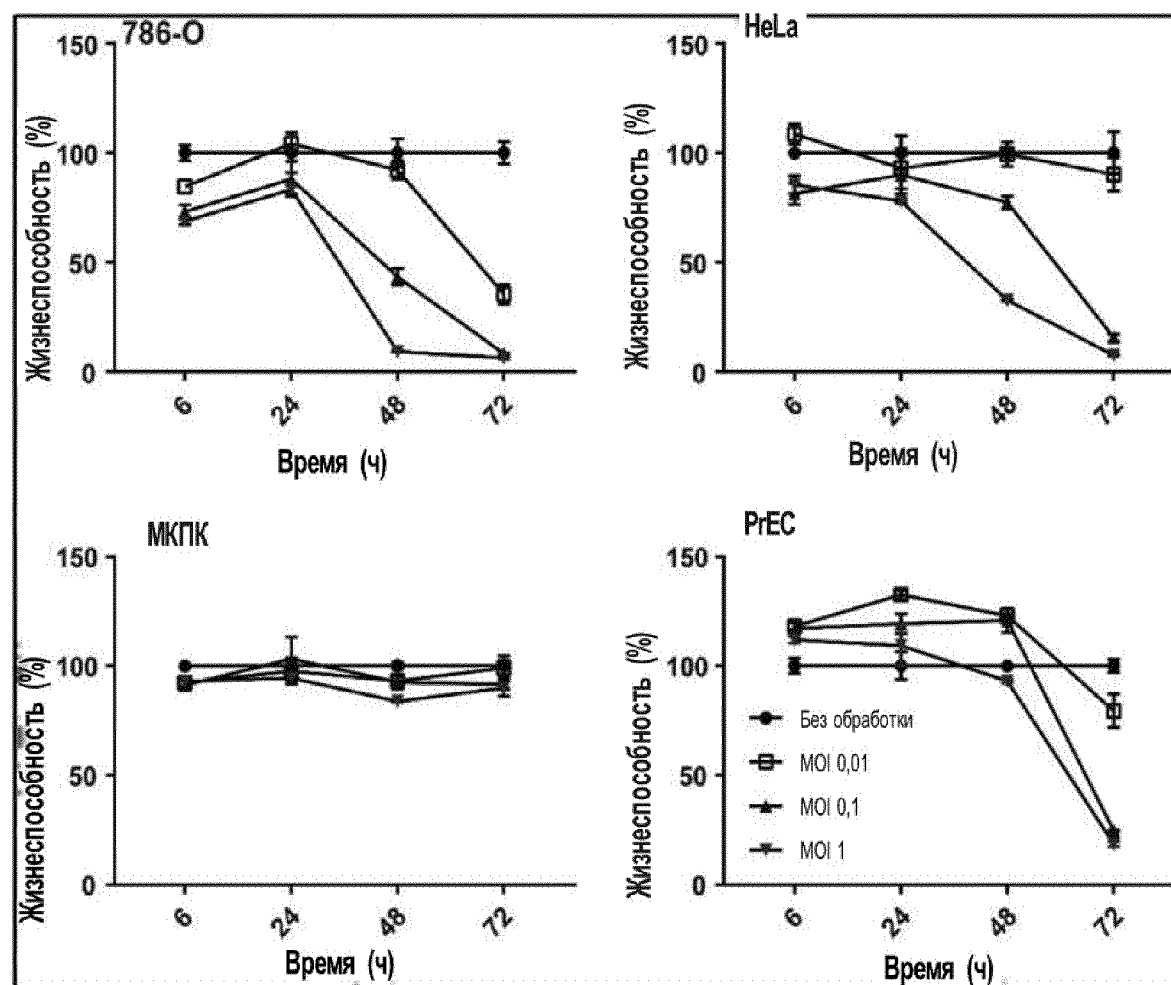
Фиг. 54



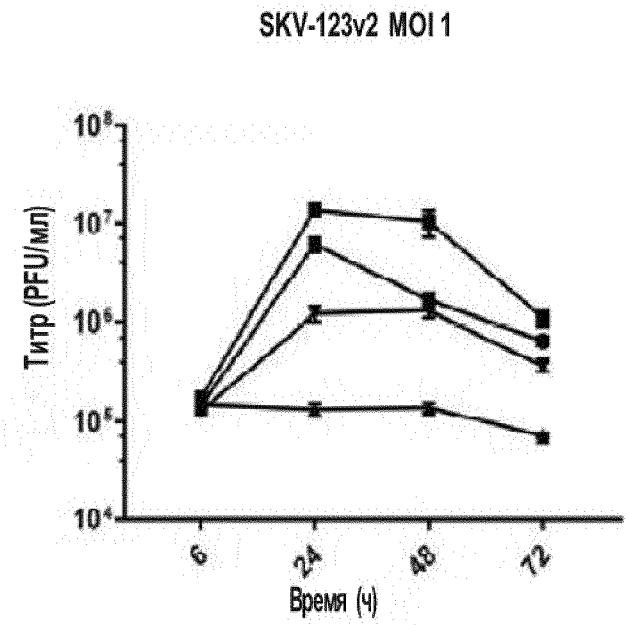
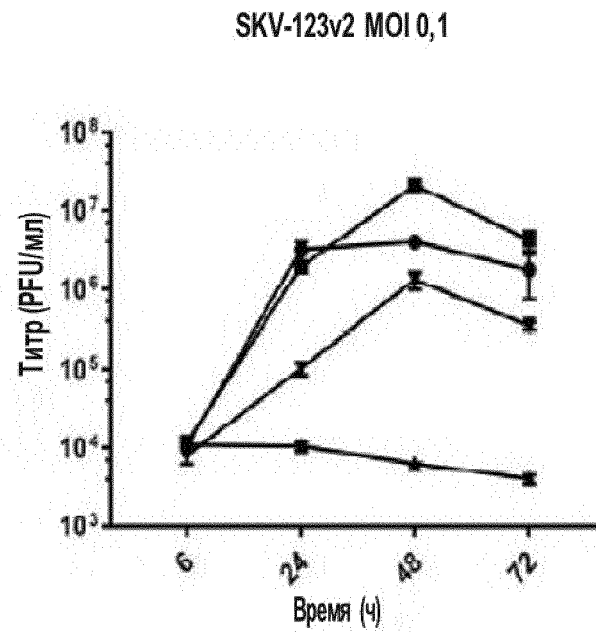
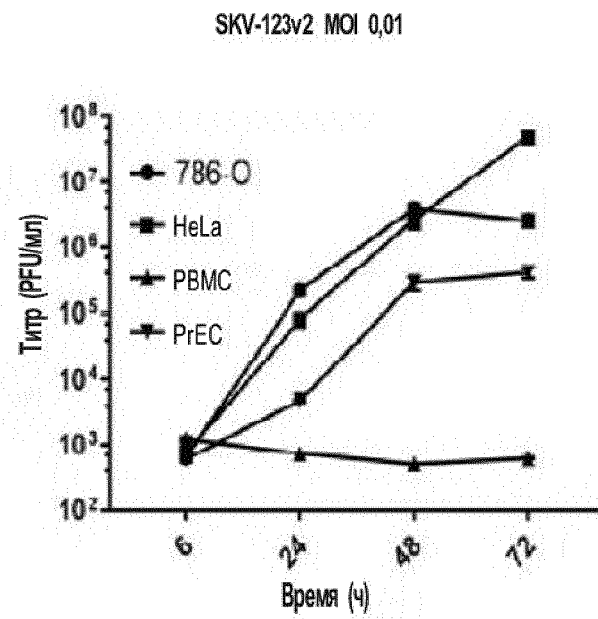


Фиг. 55

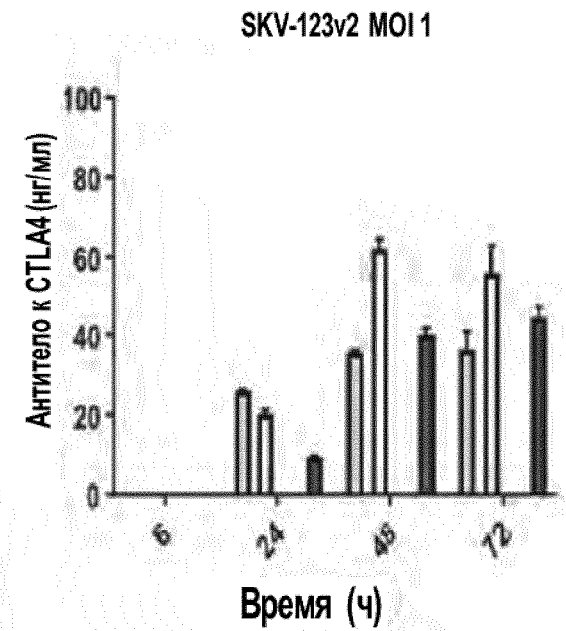
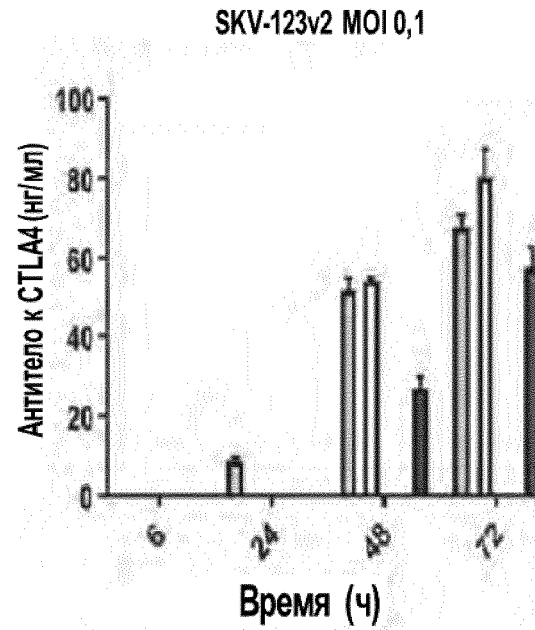
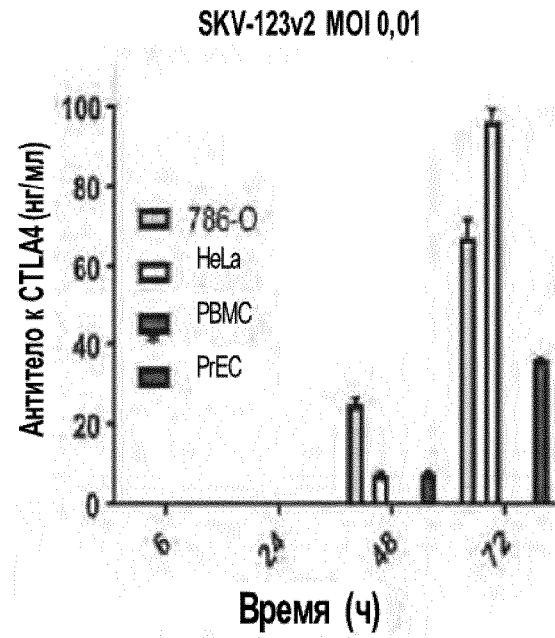
Фиг. 56



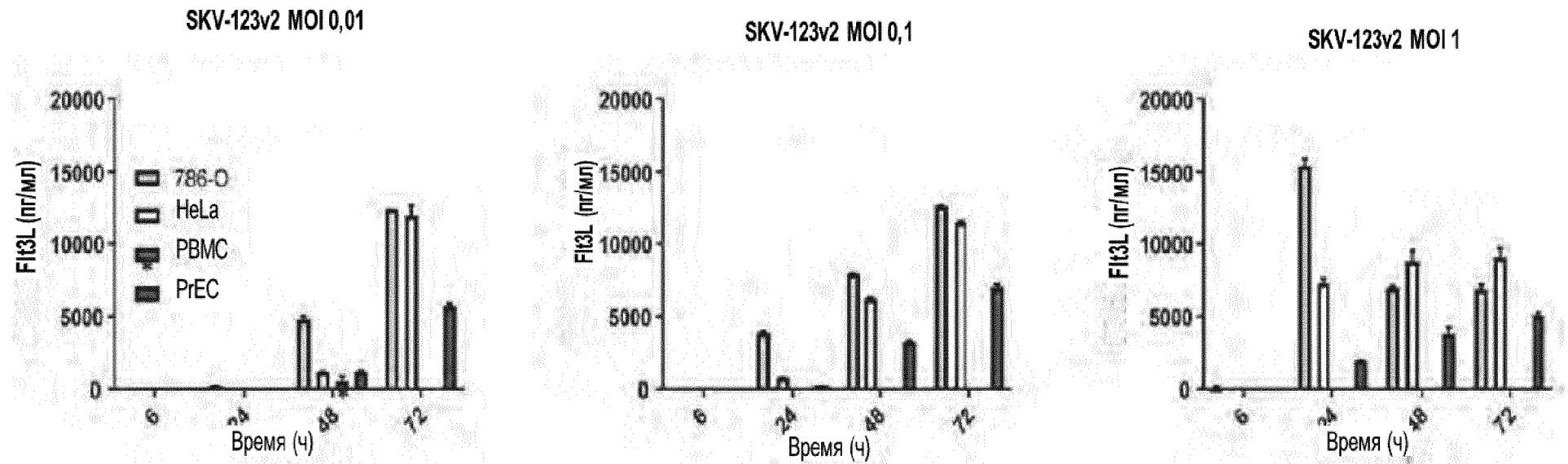
Фиг. 57



Фиг. 58



Фиг. 59



Фиг. 60

